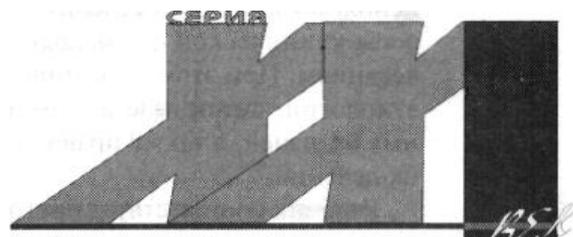


# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Под общей редакцией акад. РАМН В.Г. Кукеса и проф. А.К. Стародубцева

2-е издание, исправленное

Рекомендовано УМО по медицинскому  
и фармацевтическому образованию вузов  
России в качестве учебника для студентов  
медицинских вузов



**УЧЕБНИК  
ДЛЯ ВУЗОВ**



**МОСКВА  
Издательская группа  
ГЭОТАР-Медиа  
2006**

УДК 615.1/.4(075.8)  
ББК 52.81я73  
К89

Рецензенты:

Зав. кафедрой фармакологии Пятигорской фармацевтической академии,  
докт. мед. наук, проф. *М.Н. Ивашев*.

Зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и иммунологии Пермской фармацевтической академии, докт. мед. наук, проф. *В.В. Юшков*.

**Кукес В.Г., Стародубцев А.К.**

К 89 Клиническая фармакология и фармакотерапия : учеб. / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. — 2-е изд., испр.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с. — (Серия «XXI век»).

ISBN 5-9704-0162-5

В учебнике изложены основные принципы современной клинической фармакологии (фармакокинетика, фармакодинамика, клиническая оценка эффективности и безопасности лекарственных средств), также приводятся современные данные по экономическим, эпидемиологическим и социальным аспектам использования лекарственных средств в клинической практике. Частные вопросы клинической фармакологии изложены по отдельным синдромам и заболеваниям. При этом описанию отдельных препаратов предшествуют данные об этиологии, патогенезе и клинических особенностях наиболее распространенных болезней, а также правила и алгоритмы выбора лекарственных средств для их лечения.

Учебник соответствует программе, утвержденной Минздравсоцразвития РФ, и предназначен студентам фармацевтических вузов и факультетов.

УДК615.1/.4(075.8)  
ББК 52.81я73

*Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.*

ISBN 5-9704-0162-5

© Кукес В.Г., Стародубцев А.К., 2006  
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006

## КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

### **Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова**

(Главы 1-11, 14-19, 21-23, 26-28, 30, 32, 33)

акад. РАМН, проф. В.Г. Кукес,	С.В. Желебовская,
проф. А.К. Стародубцев,	Т.В. Марин,
проф. И.Л. Блинков,	И.А. Мочкин,
проф. М.В. Журавлева,	Л.И. Павлова,
проф. А.Н. Цой,	И.Н. Петров,
В.В. Архипов,	С.Ю. Сереброва,
Д.Е. Архипова,	Д.А. Сычев

### **Смоленская государственная медицинская академия**

(Главы 12, 13, 24, 26, 31-33)

проф. Л.С. Страчунский,	В.В. Рафальский,
Л.П. Жаркова,	С.А. Рачина,
А.П. Зузова,	Г.К. Решедько,
Р.С. Козлов,	О.Л. Розенсон,
С.Н. Козлов,	О.У. Стецюк,
Н.А. Петроченкова,	Н.Н. Судиловская

### **Ярославская государственная медицинская академия**

(Главы 14-16)

проф. А.Л. Хохлов,	Н.В. Федоров
А.А. Раков,	

### **Ставропольская государственная медицинская академия**

(Глава 29)

проф. В.А. Батулин

### **Алтайский государственный медицинский университет**

(Главы 20, 25)

проф. Н.Б. Сидоренкова, З.А. Титова

### **Курский государственный медицинский университет**

(Глава 14)

проф. Н.Г. Филиппенко, Г.С. Маль

### **Дальневосточный государственный медицинский университет**

(Главы 5, 6, 27, 28)

проф. С.Ш. Сулейманов, Н.В. Кирпичникова

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	12
<b>ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
<b>Глава 1. Предмет и задачи клинической фармакологии. Общие принципы фармакотерапии .....</b>	<b>16</b>
1.1. Клиническая фармакология	
1.2. Этапы развития клинической фармакологии в России	
1.3. Понятия болезни, синдрома и диагноза	
1.4. Фармакотерапия	
1.5. Роль провизора в решении задач фармакотерапии	
<b>Глава 2. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка лекарственных средств.....</b>	<b>23</b>
2.1. Современный рынок ЛС	
2.2. Потребление ЛС	
2.3. Клиническая фармакология и контролирование рынка ЛС	
2.4. Формулярная система	
2.5. Доказательная медицина	
<b>Глава 3. Клинические исследования и регистрация новых лекарственных средств.....</b>	<b>35</b>
3.1. Стандарты клинических исследований: GCP (качественная клиническая практика)	
3.2. Этапы клинического исследования ЛС	
3.3. Процедура регистрации новых ЛС	
<b>Глава 4. Этические аспекты клинической фармакологии.....</b>	<b>45</b>
<b>Глава 5. Фармакокинетика.....</b>	<b>50</b>
5.1. Основные фармакокинетические параметры	
5.2. Факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение ЛС	
5.3. Пути введения ЛС	
5.4. Распределение ЛС в организме	
5.5. Метаболизм ЛС	
5.6. Выведение препаратов из организма	
5.7. Контроль концентрации ЛС в клинической практике	
<b>Глава 6. Клиническая фармакогенетика.....</b>	<b>73</b>
6.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС	
6.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС	
<b>Глава 7. Фармакодинамика.....</b>	<b>78</b>
<b>Глава 8. Взаимосвязь фармакокинетики и фармадинамики.....</b>	<b>85</b>
<b>Глава 9. Нежелательные лекарственные реакции.....</b>	<b>90</b>
<b>Глава 10. Взаимодействие лекарственных средств.....</b>	<b>97</b>
10.1. Виды взаимодействия ЛС	
10.2. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС	
10.3. Фармакодинамическое взаимодействие ЛС	
10.4. Факторы, влияющие на взаимодействие ЛС	

<b>Глава 11. Особенности фармакотерапии у беременных, новорожденных, детей и лиц пожилого возраста</b> .....	<b>107</b>
11.1. Принципы фармакотерапии у беременных	
11.2. Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей	
11.3. Особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста	
<b>Глава 12. Фармакоэкономика</b> .....	<b>125</b>
<b>Глава 13. Фармакоэпидемиология</b> .....	<b>129</b>
<b>ЧАСТЬ II. ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
<b>Глава 14. Ишемическая болезнь сердца и гиперлипидемия</b> .....	<b>133</b>
14.1. Ишемическая болезнь сердца	
14.2. Оценка эффективности и безопасности лечения ИБС	
14.3. Клиническая фармакология нитратов	
14.4. Применение $\beta$ -адреноблокаторов в фармакотерапии ИБС	
14.5. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов в фармакотерапии ИБС	
14.6. Клиническая фармакология препаратов с антиангинальной активностью из разных фармакологических групп	
14.7. Применение антитромботических средств при терапии ИБС	
14.8. Принципы фармакотерапии гиперлипидемий	
14.9. Клиническая фармакология статинов	
14.10. Клиническая фармакология фибратов	
14.11. Клиническая фармакология производных никотиновой кислоты	
14.12. Клиническая фармакология ЛС, способствующих экскреции и катаболизму холестерина	
14.13. Клиническая фармакология ЛС, препятствующих всасыванию холестерина и жирных кислот в кишечнике	
<b>Глава 15. Нарушения сердечного ритма</b> .....	<b>168</b>
15.1. Электрофизиология сердца	
15.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости	
15.3. Фармакотерапия тахикардий	
15.4. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса I (мембраностабилизаторов)	
15.4.1. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса Ia	
15.4.2. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса Ib (местные анестетики)	
15.4.3. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса Ic	
15.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса II ( $\beta$ -адреноблокаторы)	
15.6. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса III (ингибиторы реполяризации)	
15.7. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса IV (блокаторы медленных кальциевых каналов)	

15.8. Клиническая фармакология препаратов разных групп, обладающих антиаритмической активностью	
15.9 Фармакотерапия нарушений проводимости и брадиаритмий	
<b>Глава 16. Артериальная гипертензия.....</b>	<b>194</b>
16.1. Синдром артериальной гипертензии	
16.2. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	
16.3. Клиническая фармакология блокаторов рецепторов ангиотензина II	
16.4. Клиническая фармакология β-адреноблокаторов	
16.5. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов	
16.6. Клиническая фармакология ос-адреноблокаторов	
16.7. Применение диуретиков в фармакотерапии артериальной гипертензии	
16.8. Клиническая фармакология гипотензивных средств центрального действия	
16.9. Клиническая фармакология вазодилататоров	
16.10. Клиническая фармакология симпатолитиков	
<b>Глава 17. Сердечная недостаточность.....</b>	<b>239</b>
17.1. Хроническая сердечная недостаточность	
17.2. Применение ингибиторов АПФ в фармакотерапии сердечной недостаточности	
17.3. Применение β-адреноблокаторов в фармакотерапии сердечной недостаточности	
17.4. Применение диуретиков в фармакотерапии сердечной недостаточности	
17.5. Применение сердечных гликозидов в фармакотерапии сердечной недостаточности	
17.6. Особенности терапии хронической сердечной недостаточности у больных с пороками сердца	
<b>Глава 18. Аллергические заболевания.....</b>	<b>257</b>
18.1. Реакции гиперчувствительности	
18.2. Анафилаксия	
18.3. Крапивница, ангионевротический отек	
18.4. Аллергический ринит	
18.5. Клинические проявления лекарственной аллергии	
18.6. Клиническая фармакология блокаторов H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов	
18.7. Применение стабилизаторов мембран тучных клеток в фармакотерапии аллергического ринита	
18.8. Применение ГКС в фармакотерапии аллергического ринита	
18.9. Клиническая фармакология деконгестантов	
<b>Глава 19. Заболевания легких и бронхов.....</b>	<b>280</b>
19.1. Бронхиальная астма	

19.2. Хронические обструктивные болезни легких	
19.3. Применение глюкокортикостероидов в фармакотерапии бронхиальной астмы	
19.4. Клиническая фармакология стимуляторов $\beta_2$ -адренорецепторов	
19.5. Клиническая фармакология метилксантинов	
19.6. Клиническая фармакология м-холиноблокаторов	
19.7. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток	
19.8. Клиническая фармакология антагонистов лейкотриеновых рецепторов	
19.9. Клиническая фармакология муколитиков и отхаркивающих средств	
19.10. Средства доставки ЛС при ингаляционном применении	
19.11. Инфекционные заболевания легких и плевры	
<b>Глава 20. Анемии и нарушения в системе гемостаза.....</b>	<b>320</b>
20.1. Анемии	
20.2. Клиническая фармакология препаратов железа	
20.3. Клиническая фармакология препаратов витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты	
20.4. Система гемостаза	
20.5. Тромбофилии	
20.6. Применение ингибиторов циклооксигеназы в фармакотерапии тромбофилий	
20.7. Клиническая фармакология блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa	
20.8. Клиническая фармакология антагонистов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa	
20.9. Клиническая фармакология производных простаглицлина	
20.10. Клиническая фармакология ЛС, улучшающих микроциркуляцию крови	
20.11. Клиническая фармакология прямых антикоагулянтов	
20.12. Клиническая фармакология непрямых антикоагулянтов	
20.13. Клиническая фармакология тромболитических средств	
20.14. Геморрагический синдром	
20.15. Клиническая фармакология препаратов витамина К	
20.16. Клиническая фармакология ингибиторов фибринолиза	
20.17. Клиническая фармакология ингибиторов перехода плазминогена в плазмин	
20.18. Клиническая фармакология активаторов образования тромбопластина	
20.19. Клиническая фармакология антидотов гепарина	
20.20. Клиническая фармакология препаратов местного действия для остановки кровотечений	
20.21. Клиническая фармакология препаратов крови	
<b>Глава 21. Болезни пищевода и желудка.....</b>	<b>362</b>

21.1. Гастрит	
21.2. Гастроэзофагеальная рефлексная болезнь	
21.3. Язвенная болезнь	
21.4. Клиническая фармакология антацидных и антисекреторных ЛС	
21.5. Клиническая фармакология блокаторов м <sub>3</sub> -холинергических рецепторов	
21.6. Клиническая фармакология блокаторов H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов	
21.7. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы	
21.8. Клиническая фармакология гастропротективных ЛС	
<b>Глава 22. Болезни печени, поджелудочной железы.....</b>	<b>377</b>
<b>и желчевыводящих путей</b>	
22.1. Хронический гепатит	
22.2. Цирроз печени	
22.3. Алкогольная болезнь печени	
22.4. Хронический холецистит	
22.5. Клиническая фармакология гепатопротекторов	
22.6. Применение лактулозы в фармакотерапии цирроза печени	
22.7. Клиническая фармакология желчегонных средств	
22.8. Хронический панкреатит	
22.9. Основные принципы фармакотерапии пищеварительными ферментами	
<b>Глава 23. Болезни кишечника.....</b>	<b>395</b>
23.1. Функциональные заболевания кишечника	
23.2. Клиническая фармакология миотропных спазмолитиков	
23.3. Клиническая фармакология слабительных средств	
23.4. Клиническая фармакология ЛС для лечения диареи	
23.5. Клиническая фармакология прокинетики	
<b>Глава 24. Заболевания соединительной ткани.....</b>	<b>404</b>
24.1. Ревматоидный артрит	
24.2. Ювенильный ревматоидный артрит	
24.3. Системная красная волчанка	
24.4. Основные принципы фармакотерапии диффузных заболеваний соединительной ткани	
24.5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных ЛС	
24.6. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов	
24.7. Клиническая фармакология ЛС для базисной терапии ревматоидного артрита	
24.8. Клиническая фармакология цитостатиков и ЛС иммуносупрессивного действия	
24.9. Неспецифические инфекции костей и суставов	
<b>Глава 25. Болезни почек и нарушения водно-электролитного баланса</b>	<b>438</b>
25.1. Острая почечная недостаточность	
25.2. Хроническая почечная недостаточность	

25.3. Острый гломерулонефрит	
25.4. Нефротический синдром	
25.5. Пиелонефрит	
25.6. Общие аспекты клинической фармакологии диуретиков	
25.6.1. Клиническая фармакология тиазидных и тиазидоподобных диуретиков	
25.6.2. Клиническая фармакология петлевых диуретиков	
25.6.3. Клиническая фармакология калийсберегающих диуретиков	
25.6.4. Клиническая фармакология ингибиторов карбоангидразы	
25.6.5. Клиническая фармакология осмотических диуретиков	
25.7. Нарушения водно-электролитного баланса организма	
25.8. Клиническая фармакология препаратов натрия	
25.9. Клиническая фармакология препаратов калия	
25.10. Клиническая фармакология препаратов кальция	
25.11. Клиническая фармакология растворов для замещения объема	
<b>Глава 26. Кожные болезни</b> .....	<b>463</b>
26.1. Общие принципы применения ЛС в фармакотерапии кожных заболеваний	
26.2. Применение глюкокортикостероидов в фармакотерапии кожных заболеваний	
26.3. Дерматит	
26.4. Экзема	
26.5. Псориаз	
26.6. Неспецифические инфекции кожи и мягких тканей	
26.7. Инфекции, передающиеся половым путем	
<b>Глава 27. Сахарный диабет</b> .....	<b>474</b>
27.1. Сахарный диабет	
27.2. Клиническая фармакология инсулина	
27.3. Клиническая фармакология препаратов сульфонилмочевины	
27.4. Клиническая фармакология бигуанидов	
27.5. Клиническая фармакология пероральных сахароснижающих средств других фармакологических групп	
<b>Глава 28. Болезни щитовидной железы</b> .....	<b>489</b>
28.1. Гипертиреоз	
28.2. Клиническая фармакология анти тиреоидных средств	
28.3. Гипотиреоз	
28.4. Клиническая фармакология гормонов щитовидной железы	
<b>Глава 29. Фармакотерапия болевого синдрома и наркоз</b> .....	<b>495</b>
29.1. Принципы фармакотерапии болевого синдрома	
29.2. Клиническая фармакология наркотических анальгетиков	
29.3. Клиническая фармакология ЛС для ингаляционного наркоза	
29.4. Клиническая фармакология ЛС для неингаляционного наркоза	
29.5. Клиническая фармакология миорелаксантов	
29.6. Клиническая фармакология ЛС для местной анестезии	

<b>Глава 30. Психические расстройства и болезни центральной нервной системы</b> .....	<b>520</b>
30.1. Фармакотерапия психических расстройств	
30.2. Расстройства сна	
30.3. Клиническая фармакология антипсихотических ЛС (нейролептиков)	
30.4. Клиническая фармакология анксиолитиков (транквилизаторов)	
30.5. Клиническая фармакология снотворных средств (гипнотиков)	
30.6. Клиническая фармакология антидепрессантов	
30.7. Болезнь Паркинсона	
30.8. Клиническая фармакология противопаркинсонических ЛС	
30.9. Острое нарушение мозгового кровообращения	
30.10. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов центрального действия в фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения	
30.11. Клиническая фармакология ноотропов	
<b>Глава 31. Фармакотерапия бактериальных инфекций</b> .....	<b>551</b>
31.1. Виды инфекций и симптомы инфекционных заболеваний	
31.2. Синдром системного воспалительного ответа	
31.3. Общие принципы выбора ЛС для фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний	
31.4. Основные методы оценки эффективности и безопасности антимикробных ЛС	
31.5. Клиническая фармакология пенициллинов	
31.6. Клиническая фармакология цефалоспоринов	
31.7. Клиническая фармакология азтреонама	
31.8. Клиническая фармакология карбапенемов	
31.9. Клиническая фармакология аминогликозидов	
31.10. Клиническая фармакология гликопептидов	
31.11. Клиническая фармакология макролидов	
31.12. Клиническая фармакология линкосамидов	
31.13. Клиническая фармакология тетрациклинов	
31.14. Клиническая фармакология хлорамфеникола	
31.15. Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов	
31.16. Клиническая фармакология нитроимидазолов	
31.17. Клиническая фармакология ко-тримоксазола	
31.18. Клиническая фармакология противотуберкулезных ЛС	
<b>Глава 32. Фармакотерапия вирусных инфекций</b> .....	<b>603</b>

32.1. Наиболее распространенные вирусные инфекции

32.2. Клиническая фармакология противовирусных ЛС

**Глава 33. Фармакотерапия грибковых инфекций..... 616**

33.1. Кандидоз

33.2. Дерматофитии

33.3. Разноцветный (отрубевидный) лишай

33.4. Клиническая фармакология противогрибковых ЛС

# ВВЕДЕНИЕ

Трудно представить современное общество без огромного арсенала разнообразных лекарственных средств. Благодаря появлению десятков тысяч препаратов и вакцин в XX столетии удалось значительно увеличить среднюю продолжительность человеческой жизни, помогать больным с ранее неизлечимыми заболеваниями, остановить распространение смертоносных эпидемий и улучшить качество жизни миллионов пациентов с хроническими заболеваниями. Сегодня от уровня фармакологической индустрии напрямую зависят благосостояние государства, здоровье нации и доверие, которые общество испытывает к медицине в целом.

Исторически (в XVII—XIX вв.) новые лекарственные средства чаще всего создавались практическими врачами (дигоксин, эфедрин, хинин). На долю фармацевтов приходилась техническая работа, память о которой сохранилась в тексте рецептурного бланка: «*Recipe, Da, Signa*» (возьми, дай, обозначь). Однако в 40-х годах XX в. ситуация радикально изменилась. Появление пенициллина стимулирует развитие фармацевтических предприятий, появляется фармацевтическая индустрия, которая во многом изменила отношения между врачами-клиницистами, фармацевтами и больными.

На сегодняшний день разработка новых лекарственных средств стала сложным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют десятки специалистов — химиков, биологов, фармацевтов, врачей, психологов, экономистов. Внедрение нового лекарственного средства невозможно без проведения клинических исследований, на долю которых приходится значительная часть расходов по разработке и внедрению нового препарата. Сегодня исследовательский этап создания нового лекарственного средства обходится фармацевтическим компаниям в среднем в 359 млн долларов. Кроме того, эта работа сопряжена со значительным коммерческим и медицинским риском. В связи с этим фармацевт, который теперь выступает в качестве инициатора и полноправного участника исследований, должен хорошо разбираться в потребностях медицинской практики, уметь четко формулировать клинические задачи, стоящие перед исследователями, правильно оценивать потенциальную пользу и риск нового препарата. Таким образом, область его компетенции сегодня значительно шире производственно-технической сферы и предполагает определенную клиническую подготовку. Внедрение в практику новых препаратов требует от фармацевтов владения методами клинической фармакологии — науки, изучающей воздействие лекарственного средства на организм больного человека и способы оценки его клинической эффективности.

В последние годы увеличивается объем безрецептурных продаж лекарственных средств. Примерно 30—40% людей регулярно принимают различные лекарственные средства (10% принимают 3 и более препарата одновременно), в  $\frac{2}{3}$  случаев без назначения врача. Таким образом, в глазах современного общества лекарственные средства

приобретают свойства товара, но при этом большинство потребителей не могут правильно выбрать препарат или осознать возможный риск, связанный с его применением. Свободный доступ к лекарственным средствам может обернуться лекарственной зависимостью, существенным повышением резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков или, например, увеличением смертности от бронхиальной астмы, как это произошло в 60—70-е годы при неконтролируемой продаже неселективных  $\beta$ -агонистов. Единственной альтернативой становится грамотное фармацевтическое консультирование пациентов, обращающихся в аптеки. Это в свою очередь требует от провизоров элементарного знания клинических симптомов распространенных заболеваний и правил выбора лекарственных средств. Другой важной задачей являются оценка неблагоприятных или опасных для больного сочетаний нескольких лекарств и выявление возможных врачебных ошибок при их назначении.

К сожалению, выпускники фармакологических факультетов часто испытывают трудности в интерпретации клинических данных и оценке показаний и противопоказаний к приему конкретного препарата.

Как участник рынка лекарственных средств фармацевт должен уметь поддерживать диалог и с представителями здравоохранения (государственные органы контроля, профессиональные медицинские сообщества, практические врачи), и с больными, грамотно консультировать посетителей аптечной сети и проводить добросовестную рекламную политику. Эти аспекты деятельности фармацевта также невозможны без знакомства с наиболее часто встречающимися заболеваниями, их основными симптомами и правилами выбора лекарственных средств.

В нашей стране имеется богатый опыт преподавания клинической фармакологии студентам медицинских и фармацевтических вузов. На практике преподавание клинической фармакологии часто позволяет перекинуть мост между фундаментальными научными дисциплинами и практическим использованием лекарственных средств у конкретного больного. Для будущих фармацевтов роль этого предмета особенно велика: клиническая фармакология является единственной клинической дисциплиной, позволяющей студенту взглянуть на накопленный теоретический багаж в перспективе «врач — больной». Учебное пособие по клинической фармакологии для студентов фармакологических факультетов наряду с клинико-фармакологической оценкой отдельных лекарственных средств должно содержать информацию о симптомах и клиническом течении заболеваний, а также об основных принципах фармакотерапии.

Критически подходя к сложившейся ситуации, авторы пришли к выводу о том, что учебник для студентов-фармацевтов не должен походить на сокращенное и упрощенное руководство для студентов лечебных отделений. Высокий интеллектуальный уровень и качество теоретической подготовки студентов делают подобный подход неправомерным. Вместе с тем следовало избежать противоположной крайности — перенасыщенности фактическим материалом и клинической терминологией, малознакомой студентам-фармацевтам. Авторы надеются, что при создании настоящего учебника в целом удалось избежать обеих крайностей. При выборе клинического материала мы остановились лишь на небольшом числе заболеваний с высокой распространенностью, социальной значимостью и/или представляющих сложности для фармацевтического консультирования посетителей аптек. Этиология и патогенез этих заболеваний изложены настолько подробно, насколько это необходимо для объяснения принципов терапии и выбора лекарственных средств.

Авторы не ставили своей целью дать детальное и систематическое описание клинических аспектов различных заболеваний. Имеющиеся в учебнике сведения по клинике, как правило, носят схематический характер, поэтому для получения более полной

информации мы отсылаем читателей к соответствующим учебникам и руководствам. Избегая подробностей в описании клинической картины, авторы уделяли большое внимание четким критериям диагноза, стремясь дать представление о диагностике как о строго логическом процессе, исключающем догадки или внезапные «озарения». Большинство узкоклинических терминов расшифровываются в подстрочных примечаниях, что позволяет излагать материал на присущем клиницистам языке.

Каждую из глав, посвященных частной клинической фармакологии, предваряют клинические сведения, за которыми следуют данные о группах используемых лекарственных средств. При описании последних авторы всячески стремились избежать повторений. Однако раскрытие отдельных тем было бы неполным, если препараты каждой фармакологической группы рассматривались бы в отдельной главе. В частности, сведения о глюкокортико-стероидах были распределены в зависимости от приоритета между главами по лечению бронхиальной астмы, аллергии и системных заболеваний соединительной ткани.

Авторы стремились познакомить читателей с широким кругом общих вопросов, в число которых, помимо традиционных фармакодинамики, фармакокинетики и взаимодействия лекарственных средств, были включены новые направления клинической фармакологии: фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, доказательная медицина. Кроме того, авторы сочли необходимым осветить вопросы регулирования фармацевтического рынка, проблемы клинических испытаний и регистрации новых лекарственных средств. Всем этим вопросам посвящена первая часть настоящего издания.

Авторы выражают надежду, что представленный учебник облегчит студентам-фармацевтам освоение клинической фармакологии и поможет в дальнейшей практической работе. Мы будем чрезвычайно признательны читателям за замечания и пожелания.

*Акад. РАМН, проф. ВТ. Кукес,  
проф. А.К. Стародубцев,  
ММА им. И.М. Сеченова*

**ЧАСТЬ I.  
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ**

# ГЛАВА 1

## ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

### 1.1. Клиническая фармакология

По определению Всемирной Организации Здравоохранения<sup>1</sup> *клиническая фармакология* — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку. Она ставит своей целью оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Время от момента поступления препарата в организм до развития соответствующего терапевтического действия можно условно разделить на 4 этапа:

- *фармацевтический процесс* — высвобождение активного вещества из наполнителя и его поступление в организм больного;
- *фармакокинетический процесс* — поступление препарата в область его действия (к рецепторам, ферментам, субклеточным структурам);
- *фармакодинамический процесс* — реализация определенного фармакологического эффекта — терапевтически значимого желательного и/или нежелательного;
- *терапевтический процесс* — переход фармакологического эффекта в соответствующее терапевтическое действие.

Кроме того, при изучении ЛС применительно к человеку приходится сталкиваться с экономическими, этическими и социальными аспектами потребления фармацевтической продукции. Таким образом, весь этот сложный комплекс проблем и становится объектом изучения клинической фармакологии.

Традиционно в предмете клинической фармакологии выделяют 3 основные составляющие:

- *клиническая фармакодинамика* — изучает воздействие ЛС на организм человека, а также взаимодействие различных ЛС в организме при их одновременном назначении. Фармакодинамика также изучает влияние возраста и различных заболеваний на действие ЛС;

---

<sup>1</sup> Технический доклад ВОЗ, 1971, № 446, с 8.

- *клиническая фармакокинетика* — изучает всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ЛС, т.е. то, как организм больного реагирует на ЛС;
- *терапевтическая оценка* — заключается в определении терапевтической ценности ЛС и способа его оптимального применения.

В последние годы этот список дополнили несколькими новыми пунктами:

- *молекулярная фармакокинетика* — изучает распределение ЛС в клетках и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами;
- *фармакогенетика* — изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС;
- *фармакоэкономика* — оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении и определения политики ценообразования;
- *фармакоэпидемиология* — изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

В качестве наиболее важных практических задач клинической фармакологии следует назвать:

- обеспечение научной базы для проведения предрегистрационных клинических исследований новых ЛС, экспертизы новых и генерических ЛС, выявления новых эффектов и областей применения уже существующих препаратов;
- разработку новых схем и способов применения препаратов;
- участие в регулировании рынка ЛС и медицинских услуг;
- участие в создании формуляров ЛС; оптимизацию фармакотерапии в отдельных лечебных учреждениях;
- комплексную оценку безопасности ЛС;
- оценку экономических и социальных результатов использования ЛС;
- создание рекомендаций по клинической практике.

Основными способами решения этих задач остаются проведение клинических, фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических, фармакокинетических исследований, гено- и фенотипирование больных.

## **1.2. Этапы развития клинической фармакологии в России**

Необходимость развития клинической фармакологии как науки и использования ее достижений в практической работе врачей-клиницистов ощущались давно. В России первые курсы по этой специальности организовал Б.Е. Вотчал еще в 1959 г. В 1971 г. появилось рекомендательное письмо ВОЗ о повсеместном введении клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины.

В 1972 г. в I Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова был создан первый в стране отдел клинической фармакологии. Он сыграл большую роль в подготовке кадров первых отечественных специалистов по клинической фармакологии, впоследствии возглавивших кафедры в ряде медицинских вузов. На базе отдела проводились первые фармакокинетические исследования.

В 1979 г. на базе отдела был организован экспериментальный курс

клинической фармакологии, на котором разрабатывались программа и методология преподавания клинической фармакологии в вузе.

В 1982 г. клиническая фармакология была выделена в качестве самостоятельной и обязательной дисциплины для медицинских вузов страны. В настоящее время кафедры клинической фармакологии существуют во всех медицинских вузах, их возглавляют опытные специалисты и организаторы науки. Отечественная клиническая фармакология осваивает новые направления: формулярную систему, фармакоэкономику, фармакоэпидемиологию, методы преодоления резистентности к антибиотикам. На новом уровне изучают биотрансформацию лекарственных средств, нежелательные лекарственные реакции, вырабатывают меры их профилактики.

### 1.3. Понятия болезни, синдрома и диагноза

В медицинской науке под *болезнью* понимают нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными и/или морфологическими<sup>2</sup> изменениями. Большинство заболеваний развиваются в результате совокупного действия многих факторов. К числу таких факторов следует отнести:

- механические (травмы);
- физические (неблагоприятные температурные воздействия, радиация, электрический ток);
- химические (токсичные вещества);
- биологические (бактерии, вирусы);
- социальные (бытовые условия, питание и т.п.);
- психогенные;
- генетические (наследственность).

Под воздействием повреждающих факторов в клетках и тканях организма происходит ряд функциональных и морфологических изменений:

- *дистрофия* (от греч. *dys* — нарушение и *trophe* — питаю) — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого (клеточного) метаболизма;
- *мутации* и другие повреждения генетической информации;
- *некроз* (от греч. *nekros* — мертвый) — гибель клеток и тканей в живом организме.

В тканях, богатых белками и бедных жидкостью, формируется коагуляционный (сухой) некроз<sup>3</sup>. Коликвационный (влажный) некроз сопровождается образованием кист, наполненных жидкостью (инфаркт головного мозга). Выделяют несколько частных видов некроза:

- *гангрена* — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой (гангрена конечностей, гангрена легкого);
- *пролежни* — некроз поверхностных участков тела (кожа, мягкие ткани);
- *инфаркт* — сосудистый (ишемический) некроз, развивающийся при ишемии крайней выраженности (инфаркт миокарда, головного мозга, легкого, кишечника).

<sup>2</sup> Морфология — строение, форма клетки, органа, системы органов.

<sup>3</sup> Например, сухая гангрена или творожистый некроз при туберкулезе.

При благоприятном исходе некроза вокруг омертвевших тканей развивается ограничивающее их воспаление, позднее эти ткани заменяются соединительнотканью рубцами.

Воздействие неблагоприятных внешних факторов и инфекций может также привести к образованию опухолей.

Большое значение в патогенезе заболеваний человека имеет нарушение кровообращения:

- *ишемия* — недостаточный приток крови к тканям и органам. Наиболее частые причины ишемии — *тромбоз*<sup>1</sup>, *эмболия*<sup>2</sup> и *спазм*<sup>3</sup> сосудов, а также сдавление артерии извне (опухоль) и перераспределение крови (*шок*<sup>4</sup>, *коллапс*<sup>5</sup>, *анемия*)<sup>1</sup>,
- *кровотечение* (геморрагия) — выход крови за пределы кровеносного русла;
- *плазморрагия* — выход плазмы из кровеносного русла.

Универсальной реакцией организма на любой повреждающий фактор является *воспаление*. Эта реакция направлена на устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Выделяют несколько типов воспалительных реакций, которые приведены в табл. 1.1. Независимо от вида воспаления проходит несколько фаз:

- фазу альтерации — повреждение, выброс клетками медиаторов воспаления;
- фазу экссудации — это реакция микроциркуляторного русла, которая заключается в увеличении проницаемости сосудов для плазмы и форменных элементов крови и миграции иммунокомпетентных клеток в зону повреждения;
- фазу пролиферации (размножения) клеток и отложения фиброзных волокон, направленную на восстановление нормальной структуры и функции поврежденного участка.

**Таблица 1.1.** Типы воспалительных реакций

Типы воспалительных реакций	Клетки, участвующие в воспалительной реакции	Медиаторы воспалительной реакции	Примеры заболеваний	Биологические маркеры воспалительной реакции
Неспецифическая острофазовая	Макрофаги, нейтрофилы	Система комплемента, цитокины	Бактериальные инфекции, сепсис, травмы	С-реактивный белок

<sup>1</sup> Тромбоз (от греч. thrombosis — свертывание) — прижизненное свертывание крови в просвете сосуда или в полостях сердца, нарушающее нормальное движение крови.

<sup>2</sup> Эмболия (от греч. emballein — бросать внутрь) — циркулирующая в крови не встречающихся в нормальных условиях частиц и закупорка ими сосудов. Чаще всего причиной эмболии становится отрыв тромба от стенки сосуда и его дальнейшее перемещение с током крови. Внутривенное введение масляных растворов ЛС или попадание в сосуды воздуха также может вызвать эмболию.

<sup>3</sup> Спазм — сокращение мышечной оболочки сосуда или полого органа (кишечник, мочеточники).

<sup>4</sup> Шок (франц. choc) — нарушение регуляции системы микроциркуляции под воздействием сверхсильного раздражителя. Выделяют кардиогенный шок при тяжелых инфарктах миокарда, септический шок при сепсисе и т.д. Признаками шока являются нарушение деятельности ЦНС (возбуждение или потеря сознания), снижение артериального давления и нарушение кровообращения в жизненно важных органах.

<sup>5</sup> Коллапс — внезапно наступившая сосудистая недостаточность, проявляющаяся в отличие от шока снижением тонуса крупных сосудов и гипотонией.

реакция				
Иммунокомплексная острофазовая реакция (см. главу 25)	Макрофаги, нейтрофилы	Система комплемента	Диффузные заболевания соединительной ткани, гломерулонефрит	IgM IgG
Аллергическое воспаление (гиперчувствительность немедленного типа) (см. главу 18)	Эозинофилы, тучные клетки, базофилы	Гистамин, лейкотриены	Бронхиальная астма, аллергический ринит, анафилаксия	IgE
Цитотоксические реакции	Макрофаги, нейтрофилы	Система комплемента	Аутоиммунная гемолитическая анемия	IgM IgG
Реакции гиперчувствительности замедленного типа	Макрофаги, лимфоциты	Цитокины	Саркоидоз, туберкулез	T-лимфоциты

Еще один важный патологический процесс в организме человека — появление новообразований, т.е. *опухолей*. Сущность этого процесса заключается в бесконтрольном размножении клеток опухоли, которые могут разрушать соседние ткани, сдавливать их, мигрировать по кровеносным и лимфатическим сосудам, образуя *метастазы*. Метастазирование и экспансивный рост свойственны злокачественным опухолям.

Наиболее точное представление о патологическом процессе можно получить при морфологическом исследовании органов и тканей. Однако на практике этот подход не всегда оправдан, так как связан с травматичным и потенциально опасным взятием материала. Тем не менее морфологическая диагностика широко применяется у больных с подозрением на злокачественные опухоли, а также для уточнения причин почечной или печеночной недостаточности, т.е. тогда, когда цена врачебной ошибки особенно велика. В большинстве случаев представление врача о патологическом процессе у больного складывается на основании симптомов заболевания и данных дополнительных исследований.

*Симптом* (от греч. *symptome*) — признак какой-либо болезни. Различают симптомы субъективные, основанные на описании больными своих ощущений, и объективные, полученные на основании исследования. Сравнительно большую ценность имеют специфичные (встречающиеся только при определенных заболеваниях) симптомы, а также симптомы, поддающиеся количественной оценке. Например, уровень АД дает лучшее представление об артериальной гипертензии,

чем субъективные жалобы больного на слабость и головную боль.

Закономерное сочетание симптомов, обусловленное единым патогенезом, носит название *синдрома* (от греч. syndrome). Синдром может рассматриваться как самостоятельное заболевание (например, синдром Рейно, синдром Меньера) или как стадия или форма каких-либо заболеваний (например, нефротический синдром при заболеваниях почек или синдром портальной гипертензии при циррозе печени).

Выделяют следующие этапы установления диагноза:

- расспрос больного — выявление *жалоб*, истории развития болезни (*anamnesis morbi*) и сведений о жизни больного (*anamnesis vitae*);
- *осмотр* больного, *пальпация*, *перкуссия*, *аускультация*;
- проведение дополнительных (лабораторных или инструментальных) исследований.

Краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состоянии больного, выраженное в терминах медицинской науки и полученное в ходе обследования больного, носит название «*диагноз* (от греч. diagnosis — распознавание). Диагноз может быть *нозологическим* (выражает конкретное заболевание) или *синдромальным*. Выделяют также предварительный диагноз и диагноз *ex juvantibus*, т.е. установленный по результатам пробного лечения.

## 1.4. Фармакотерапия

*Фармакотерапия* — интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении лекарственных средств. Эффективная фармакотерапия опирается, с одной стороны, на точное представление о диагнозе и знание патогенетических основ заболевания, а с другой — на данные клинической фармакологии (фармакокинетика и фармакодинамика ЛС). Выделяют несколько видов фармакотерапии:

- *этиотропную фармакотерапию* — медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания (применение антибиотиков при инфекционных заболеваниях);
- *патогенетическую фармакотерапию* — воздействие на механизм развития болезни (применение ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ) при артериальной гипертензии);
- *симптоматическую фармакотерапию*, проводимую тогда, когда не удастся воздействовать на причину или патогенез заболевания (например, назначение наркотических анальгетиков больным со злокачественными новообразованиями или жаропонижающих больным гриппом);
- *заместительную фармакотерапию* при недостаточности естественных биологически активных веществ (назначение инсулина больным сахарным диабетом или пищеварительных ферментов больным с недостаточностью функции поджелудочной железы). Не устраняя причины заболевания, заместительная фармакотерапия длительно обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма;
- *профилактическую фармакотерапию* (вакцины, сыворотки, назначение аспирина больным ишемической болезнью сердца).

## **1.5. Роль провизора в решении задач фармакотерапии**

Провизоры могут существенно влиять на фармакотерапию амбулаторных больных. При фармацевтическом консультировании посетителей аптек провизоры должны обеспечить адекватный выбор препарата и оценить возможный риск, связанный с его применением. Вместе с тем фармацевты предоставляют врачам оперативную информацию о новых ЛС, участвуя в добросовестно проводимых рекламных кампаниях. Государство и общество возлагают на работников фармации обязанность препятствовать распространению фальсифицированных или малоэффективных ЛС, а также соблюдать ограничения, связанные с использованием ЛС с немедицинскими целями. Наконец, участвуя в разработке и исследованиях новых препаратов, фармацевты влияют на перспективы развития фармакотерапии.

# ГЛАВА 2

## РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕГУЛИРОВАНИИ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### 2.1. Современный рынок ЛС

Появление в начале прошлого столетия первых синтетических ЛС дало импульс к развитию промышленного фармацевтического производства. Тем не менее первоначально объемы производства, так же как и потребность в ЛС, оставались на очень низком уровне. Например, в 1913 г. на каждого жителя Европы приходилось ЛС на сумму 0,06 доллара [для сравнения в 1998 г. в Европе этот показатель составлял от 187 (Венгрия) до 445 долларов (Франция)]. Трансформация полукустарной фармацевтической промышленности в современную транснациональную индустрию ЛС стала возможной лишь благодаря ряду открытий в области биохимии и патофизиологии (табл. 2.1), которые ведут свою историю с открытия пенициллина.

Современный рынок ЛС потребовал создания крупных трансконтинентальных компаний, объединивших исследования в области фундаментальной науки, прикладные научные исследования, разработку и исследования новых ЛС, их производство и продвижение на рынок. Уменьшение риска, связанного с подобной деятельностью, вело к дальнейшему укрупнению таких компаний путем слияния или поглощения более мелких производителей. В результате сегодня 10 наиболее крупных производителей фармацевтической продукции контролируют 45,7% мирового рынка ЛС.

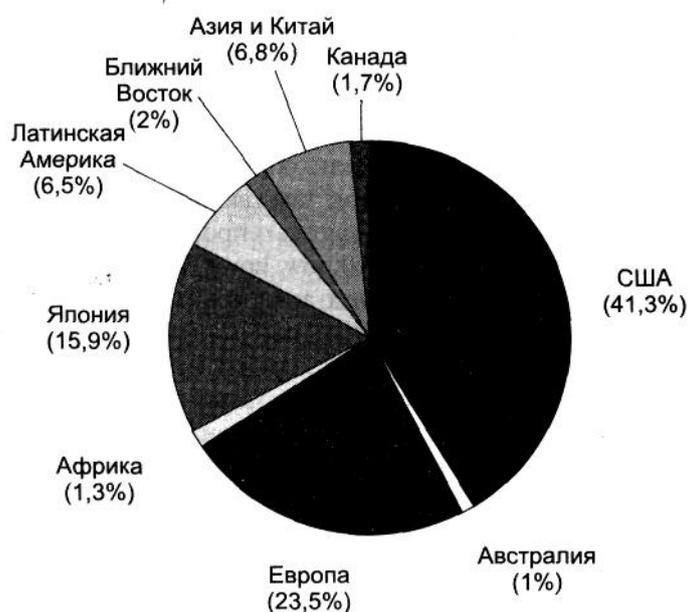
Ежегодный объем продаж составляет 207 506 млн долларов с ежегодным ростом приблизительно на 10%. Потенциальные возможности рынка фармацевтической продукции в нашей стране могут оцениваться в 0,6—1,0 млрд долларов. Более 80% производства ЛС сосредоточены в США, Западной Европе и Японии (рис. 2.1). Исследовательская работа и создание новых ЛС также практически полностью сосредоточены в крупных индустриальных странах, в первую очередь в США (66%) и Японии (19%). На долю Восточной Европы, России и стран третьего мира приходится только 8% подобных исследований (рис. 2.2). Как правило, небольшие и средние компании, даже создав перспективное ЛС, не могут продвигать его на международный рынок и вынуждены продавать свои разработки

более крупным партнерам.

**Таблица 2.1.** Инновационные циклы развития фармацевтической индустрии

Годы	Научные исследования	ЛС
1900-1950	Исследование природных соединений и их производных	Пенициллин, сульфаниламиды, аспирин
1950-1960	Открытие нейромедиаторов	Психотропные ЛС
1960-1975	Изучение рецепторов	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)
1975-1985	Изучение энзимов	H <sub>2</sub> -блокаторы, (β-адреноблокаторы, Статины, ингибиторы АПФ
1980-2000		
2000-2010	В перспективе геновая инженерия	Рекомбинантные ЛС
2010-2030	В перспективе исследования в области клеточной фармакологии и молекулярной биологии	Лечение хронических заболеваний, ВИЧ-инфекции, рака

Само по себе создание нового препарата еще не отражает прогресс в медицине. Решающее значение при оценке новых ЛС имеют их большая эффективность и безопасность по сравнению с уже существующими препаратами или принципиально новые свойства. Большая часть из 157 наиболее значимых ЛС, разработанных в 1975-1994 гг., была создана в США (45%) и Великобритании (14%) (рис. 2.3). В то же время эффективность японских разработок значительно ниже: в этой стране проводится примерно 19% всех мировых разработок ЛС (по этому показателю Япония занимает 2-е место в мире), но по числу новых перспективных ЛС Япония занимает только 4—5-е место (7%).



**Рис. 2.1.** Мировой фармацевтический рынок, 1999 г. (IMS Health, 2001).

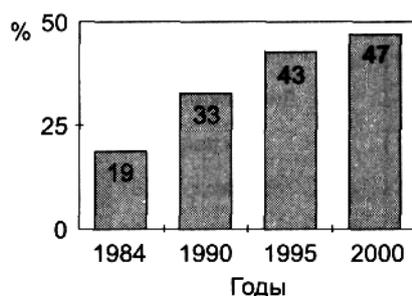


**Рис. 2.2.** Удельный вес фармацевтических компаний различных стран в создании и исследованиях новых ЛС (Center for Med. Researcher, 1999).

Значительную часть рынка ЛС составляют генерические препараты (рис. 2.4). Фармацевтическая промышленность развивающихся стран практически целиком ориентирована на производство генерических или не защищенных патентами ЛС, но крупные компании, специализирующиеся только на производстве таких препаратов, существуют и в США, и в Великобритании. Ряд новых ЛС, появляющихся на рынке, не защищен патентами, так как оформление патента предусматривает предоставление полной информации о продукте и применявшихся при его создании технологических секретах (know how). К сожалению, это создает условия для появления низкокачественных аналогов.



**Рис. 2.3.** Доля различных стран и регионов в создании наиболее распространенных ЛС (157 ведущих препаратов, созданных в 1975-1994 гг.) (Barral P., 1996).



**Рис. 2.4.** Доля генерических препаратов (в %) на американском рынке в 1984-2000 гг.

Перспективное развитие фармацевтической индустрии зависит от многих факторов. Например, развитие какого-либо направления зависит от заболеваемости или, другими словами, от числа потенциальных потребителей. Так, в США число больных с заболеваниями суставов (43 млн) значительно превышает число больных бронхиальной астмой (14 млн). Соответственно число ЛС для лечения артритов, которые сегодня находятся в стадии разработки и внедрения (28 препаратов), значительно превышает число новых противоастматических средств (17 препаратов). Больше внимание уделяется хроническим болезням, сопровождающим человека многие годы (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца). В то же время число новых разработок для лечения артериальной гипертензии невелико (всего 10 препаратов), несмотря на то что это заболевание остается самым распространенным (50 млн пациентов) (табл. 2.2). Причина этого заключается, во-первых, в том, что создать универсальное гипотензивное средство невозможно (у больных артериальной гипертензией имеется несколько различных механизмов повышения АД, следовательно, «идеальный» препарат должен обладать множеством точек приложения действия). Во-вторых, это заболевание долго не снижает качество жизни больных, следовательно, потребители субъективно не испытывают необходимости вкладывать деньги в лечение<sup>6</sup>. Вместе с тем разработки в области онкологии стали абсолютным лидером (354 новых ЛС), так как, несмотря на сравнительно небольшое число больных, общество считает эту область медицинской помощи безусловно приоритетной.

Наконец, современному рынку ЛС свойственны жесткая конкуренция и высокие темпы развития. В качестве иллюстрации можно предложить следующий пример: в 1966 г. на рынке появился первый  $\beta$ -адреноблокатор индерал. Этот препарат оставался единственным средством в своей группе в течение 13 лет, пока в 1978 г. не был создан новый  $\beta$ -адреноблокатор лопресор. Спустя десятилетие интервал между появлением новых ЛС уменьшился до 5—6 лет. В 90-х годах шансы компании оставаться эксклюзивным производителем препарата нового класса значительно уменьшились. Например, компания Roche, выпустив в 1995 г. новый противовирусный препарат инвираз, опередила конкурентов из АВОТТ с их препаратом норвир всего на 3 мес. Такой же срок отделяет появление новых (ЦОГ-2 селективных) НПВС целебрекса (SEARLE) и виокса (MSD) (рис. 2.5).

<sup>6</sup>Это положение доказывается тем, что только 19—27% больных артериальной гипертензией получают адекватное лечение.

**Таблица 2.2.** Распространенность и стоимость медицинской помощи и число новых фармацевтических разработок ЛС по некоторым заболеваниям в США (PhRMA, 2000)

Заболевания	Распространенность (число больных)	Стоимость медицинской помощи, млрд долларов в год	Число новых ЛС, находящихся в фазе разработки
Болезнь Альцгеймера	4 000 000	100,0	24
Заболевания суставов	43 000 000	54,6	28
Бронхиальная астма	14 000 000	6,2	17
Рак	8 000 000	107,0	354
Сердечная недостаточность	4 900 000	20,2	17
Ишемическая болезнь сердца	13 900 000	95,6	38
Депрессия	17 600 000	53,0	17
Сахарный диабет	15 700 000	98,2	26
Артериальная гипертензия	50 000 000	31,7	10
Остеопороз	10 000 000	13,8	19
Шизофрения	1 500 000	23,0	12
Инсульт	4 000 000	43,3	19



**Рис. 2.5.** Интервал между появлением новых ЛС Слева - название и год выпуска исходных препаратов; справа - название и год выпуска следующего препарата с аналогичным действием (PhRMA, 2000).

## 2.2. Потребление ЛС

Вопреки распространенному мнению, стоимость ЛС не является основной составляющей стоимости медицинских услуг в целом (рис. 2.6). Значительно большую роль в цене медицинской помощи играют услуги врача, пребывание больного в стационаре, стоимость хирургических вмешательств и др. Доля ЛС в расходах на здравоохранение составляет от 7-8% (США) до 15,9% (Япония) (рис. 2.7). В России затраты на приобретение ЛС представляются непропорционально высокими и достигают в среднем 20% бюджета лечебных учреждений (для некоторых регионов в 1996 г. этот показатель достигал 90%). Общие расходы федерального бюджета на приобретение ЛС в 1996 г. составили 729 млрд неденоминированных рублей, еще 5837,8 млрд пришлось на долю местных бюджетов, а с учетом личных расходов граждан общие цифры должны быть значительно выше.

ЛС в жизни современного человека играют значительно большую роль, чем 100 лет назад. Средний американец тратит 1,19 доллара в день на приобретение ЛС (сравните с 0,06 доллара в год в 1913 г.). Эта сумма больше ежедневных затрат на электроэнергию, газ, телефон и табачные изделия (рис. 2.8). От 30 до 40% населения принимают различные препараты ежедневно, в 60% случаев без назначения врача. Лишь в 1 случае из 3 ЛС назначаются для лечения острых заболеваний, чаще причиной назначения ЛС является необходимость длительной терапии хронических заболеваний. До 10% населения принимают более 3 ЛС одновременно, а вероятность использования фальсифицированных ЛС составляет 4-5% (в США). В целом ежегодные расходы на приобретение ЛС в развитых странах колеблются от 101 (Канада) до 454 долларов (США) и в основном зависят от национальной конъюнктуры цен (рис. 2.9).



Рис. 2.6. Удельный вес различных составляющих стоимости медицинской помощи в США (National Health Statistics Group, 2000).

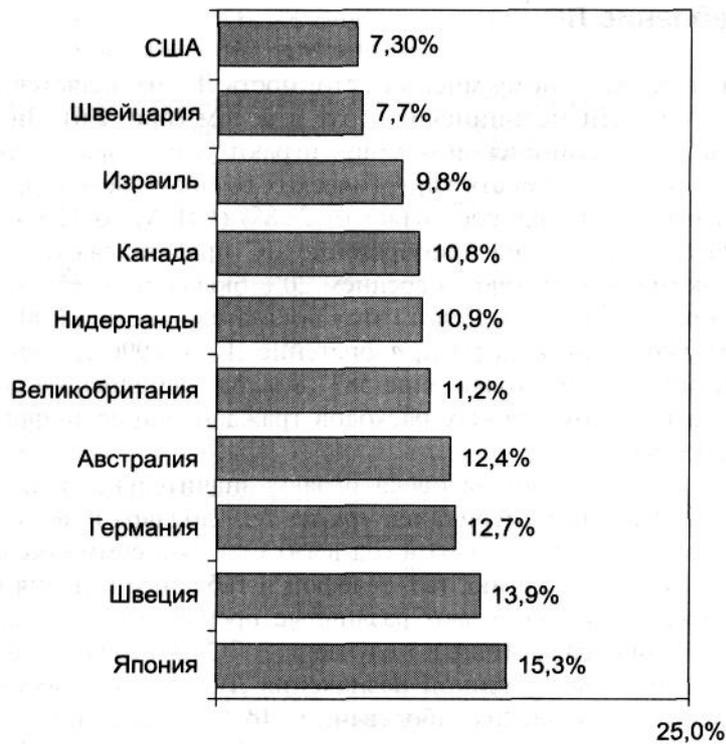


Рис. 2.7. Доля расходов на приобретение ЛС в общей стоимости лечения больного (OECD Health Data, 2000)

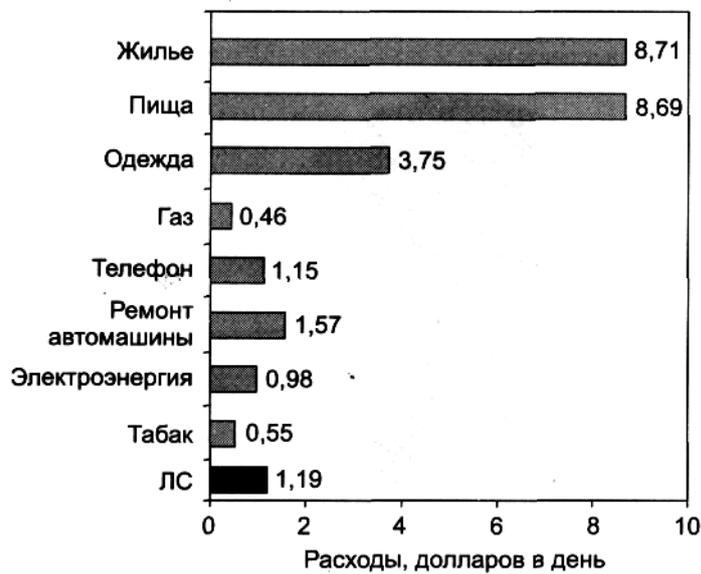


Рис. 2.8. Средние расходы (в долларах в день) на покупку ЛС в США



Рис. 2.9. Средние расходы (в долларах) на приобретение ЛС на 1 человека в год в ряде индустриальных стран (OECD Health Data, 2000).

### 2.3. Клиническая фармакология и контролирование рынка ЛС

Из сказанного выше можно сделать следующие выводы:

- ЛС все чаще выступают не только в качестве средства медицинской помощи, но и в качестве товара, подчиняющегося всем законам рынка;
- прием ЛС для многих больных (а иногда и для практически здоровых людей) стал частью стиля жизни, при этом потребители фармацевтической продукции часто считают, что обладают достаточными знаниями и опытом для самостоятельного лечения;
- высокие прибыли и одновременно интенсивная конкуренция на фармацевтическом рынке могут стимулировать (что и происходит на практике) выпуск малоэффективных ЛС, создание фальсификатов и недобросовестную рекламу;
- обилие фармацевтической продукции и значительный прессинг со стороны производителей часто не позволяют врачам объективно и взвешенно подойти к выбору ЛС для лечения конкретного больного;
- применение более дорогостоящих, но необязательно более эффективных ЛС ложится тяжелым бременем на бюджет граждан и государства;
- неадекватное использование ЛС отрицательно сказывается на здоровье людей и способно подорвать авторитет медицины в целом, что и наблюдается в нашей стране в течение последних лет.

Государство и профессиональные медицинские и фармацевтические сообщества должны контролировать рынок ЛС в интересах потребителя и системы здравоохранения в целом. Помимо экономических механизмов контроля, которых мы не будем касаться, специфика вопроса требует привлечения:

- методов контроля эффективности ЛС, позволяющих выявить более эффективные препараты и точнее оценить области применения различных средств;
- методов оценки безопасности ЛС и контроля за нежелательными лекарственными реакциями;
- методов выявления нежелательных взаимодействий ЛС;
- методики экспертизы генерических препаратов (изучение биоэквивалентности, сравнение фармакокинетических параметров; см. главу 5);
- методов, оценивающих применение ЛС в крупных популяциях больных (фармакоэпидемиология; см. главу 13);
- методов оценки экономической эффективности и целесообразности применения ЛС (фармакоэпидемиология; см. главу 12).

Методы клинической фармакологии наиболее часто используются при планировании и проведении предрегистрационных клинических исследований ЛС. Этому вопросу посвящена следующая глава. Другими механизмами, посредством которых клиническая фармакология влияет на рынок фармацевтической продукции, являются формулярная система, концепция доказательной медицины и рекомендации по клинической практике.

## 2.4. Формулярная система

Несмотря на то что доступны для применения 10000-20000 ЛС, в повседневной практике терапевт общего профиля обычно ограничивается назначением 25-50 (максимально до 400) препаратов. На выбор ЛС влияет ряд субъективных факторов: опыт и привычки врача, наличие или отсутствие достоверной информации, реклама фармацевтических компаний, мнение старших коллег, доступность и стоимость ЛС, а также пожелания пациента. В желании быть объективным врач сталкивается с рядом проблем, ведущей из которых является дефицит взвешенной, независимой и доступной информации.

Около 70% ЛС на рынке (в том числе новых и/или широко рекламируемых) не относятся к числу жизненно важных, имеют более эффективные аналоги или неблагоприятное отношение стоимость/эффективность. Эти особенности не препятствуют государственной регистрации препарата, но делают нежелательным его применение в практике.

Качество информации о применении ЛС столь же важно, как и качество самого препарата. ВОЗ считает, что государство должно нести полную ответственность за обеспечение всех категорий населения непредвзятой, объективной и доказательной информацией о ЛС. ЛС необходимо рассматривать не только как фармацевтический продукт, но как «лекарственный продукт плюс информация».

Облегчить выбор ЛС призвана формулярная система, в основе которой лежит регулярная публикация доступных формулярных справочников, пользующихся поддержкой государства и/или авторитетных профессиональных сообществ. В Великобритании в качестве издателя национального формуляра выступают общенациональные Британская медицинская ассоциация и Королевское фармацевтическое общество.

Идея лекарственного формуляра впервые возникла в английской военной медицине, а прообразом всех ныне существующих изданий такого рода является Военный национальный формуляр армии Великобритании, изданный в период второй мировой войны для нужд комплектации ЛС военных госпиталей. С 1948 г. в Великобритании издаются аналогичные издания, ориентированные уже на гражданские нужды. К 1989 г. национальные формуляры появились практически во всех развитых странах. В России национальный формуляр носит название «Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)» и переиздается 1 раз в год.

Однако издание формулярных справочников является лишь звеном разветвленной доктрины здравоохранения, получившей название *формулярной системы*.

*Формулярная система* — это комплекс управленческих методик в здравоохранении, обеспечивающих применение рациональных методов снабжения и использования лекарственных средств с целью обеспечения максимально высокого качества медицинской помощи и оптимального использования имеющихся ресурсов. Цели формулярной системы:

- назначение врачами общей практики ЛС или методов лечения, оптимальных по эффективности, безопасности и приемлемых по цене;
- проведение взвешенной оценки потребности в ЛС в данном регионе или по стране в целом;
- стимулирование выпуска высококачественных ЛС;
- обеспечение страны только такими ЛС, которые можно включить в формулярный справочник.

Формулярная система ориентирована в первую очередь на врачей общей практики, на долю которых приходится примерно 90% всех назначений ЛС. Использование формуляра позволяет такому специалисту ориентироваться в выборе препаратов для лечения наиболее распространенных заболеваний. Однако ряд вопросов, по которым не существует общепринятой точки зрения (например, лечение ряда опухолей, редких форм эпилепсии или нарушений сердечного ритма), остаются вне формуляра, так как решение в этом случае должны выносить узкие специалисты. Применение формуляра обеспечивает универсальный и достаточно высокий уровень помощи больным с распространенными заболеваниями независимо от того, где проводится лечение — в столичной клинике или сельской больнице.

Формуляр носит ограничительный характер и поощряет использование только тех ЛС, которые включены в него. Этим достигаются исключение небезопасных и неэффективных ЛС, значительное сокращение номенклатуры используемых лекарств, повышение терапевтической эффективности, упрощение лекарственного обеспечения, а также защита прав пациента.

В странах, где принята формулярная система, наряду с национальным формуляром существуют региональные формуляры и формуляры отдельных лечебных учреждений.

## 2.5. Доказательная медицина

Предложенная в начале 90-х годов XX в. концепция *доказательной медицины* (evidence-based medicine, дословно — медицина, основанная на доказательствах) подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного. Подобный подход позволяет уменьшить число врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также снизить расходы на здравоохранение.

Удобным механизмом, который позволяет специалисту оценить качество любого клинического исследования и достоверность полученных данных, стала предложенная в начале 90-х годов рейтинговая система оценки клинических исследований. Для непосредственной оценки исследования используется понятие «уровень доказательности». Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности, при этом с возрастанием порядкового номера уровня (обозначается римскими цифрами) качество клинического исследования снижается, а результаты представляются менее достоверными или имеют только ориентировочное значение.

К I уровню в доказательной медицине относят хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые<sup>7</sup> исследования. К этому же уровню доказательности относят данные, полученные в ходе метаанализа<sup>2</sup> нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (если получить статистически корректные результаты не удалось из-за малого числа больных, включенных в исследование) относят ко II уровню доказательности, а исследования «случай—контроль»<sup>8</sup> или когортные исследования — к II или III уровню. Данные, содержащиеся в отчетах экспертных групп или консенсусах специалистов, относят к III или IV уровню.

Концепция доказательной медицины широко используется при выборе ЛС в конкретных клинических ситуациях. Современные руководства по клинической практике, предлагая те или иные рекомендации, снабжают их рейтингом доказательности. Существует также международная Кохрейновская инициатива (Библиотека Кохрейна), объединяющая и систематизирующая все накопленные в этой области материалы.

При выборе ЛС наряду с рекомендациями лекарственного формуляра используются международные или национальные руководства по клинической практике (guideline), т.е. систематически разработанные документы, предназначенные для того, чтобы помочь практикующему врачу, юристу и пациенту

---

<sup>7</sup> Наиболее строгой, исключая возможные ошибки и подтасовки формой клинического исследования является рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого исследуемый препарат и препарат контроля (или плацебо при плацебо-контролируемом исследовании) распределяются случайным образом, при этом ни больной, ни исследователь не знают, какое вещество получает больной.

<sup>2</sup> Математический метод, позволяющий объединять результаты нескольких сходных исследований, что повышает точность результатов и правомерность выводов.

<sup>3</sup> В ходе исследования «случай—контроль» сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода. Для когортного исследования отбирается группа (когорта) пациентов, использующая определенный вид лечения, которая прослеживается до развития определенного исхода.

в принятии решений в определенных клинических обстоятельствах. Однако исследования, проведенные в Великобритании, продемонстрировали, что врачи общей практики далеко не всегда склонны следовать национальным рекомендациям в своей работе. Кроме того, создание четких систем рекомендаций вызывает критику со стороны специалистов, полагающих, что рекомендации ограничивают свободу клинического мышления. Однако использование подобных руководств стимулировало отказ от рутинных и недостаточно эффективных методов диагностики и лечения и в конечном счете повысило уровень медицинской помощи больным.

# ГЛАВА 3

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### 3.1. Стандарты клинических исследований: GCP (качественная клиническая практика)

Влияние клинической фармакологии на процесс создания новых ЛС проявляется в наибольшей степени при проведении *клинических исследований*. Согласно международному руководству по качественной клинической практике (ICH/GCP), под клиническим исследованием понимают «изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека, направленное на выявление или подтверждение клинических, желательных фармакодинамических свойств исследуемого препарата, и/или проводимое с целью выявления его побочных эффектов и/или с целью изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения». Целью клинического исследования является получение достоверных данных об эффективности и безопасности препарата, не подвергая при этом пациентов — субъектов исследования необоснованному риску.

На заре проведения клинических исследований многие результаты фармакологических проб на лабораторных животных автоматически переносились на человека. Позднее, когда необходимость использовать в качестве субъекта исследования именно человека была всеми осознана, клинические исследования чаще проводились независимо от согласия пациентов. История знает случаи проведения заведомо опасных исследований на социально незащищенных лицах (заключенные, психически больные, национальные меньшинства). Потребовалось много времени для того, чтобы сравнительный дизайн исследования (группа вмешательства и группа сравнения) стал общепринятым. Неверное планирование исследований, ошибки в анализе результатов и откровенные фальсификации стали причиной ряда гуманитарных катастроф, связанных с выпуском токсичных препаратов: раствор сульфаниламида в этиленгликоле (1937), талидомид (1961), беноксапрофен (1982). Это потребовало участия государства в защите интересов субъектов исследований и потребителей ЛС.

Первой государственной организацией, регулирующей вопросы, связанные с клиническими исследованиями, стала американская Food and Drug Administration (FDA), которая в 1977 г. предложила концепцию качественной клинической практики (Good Clinical Practice — GCP). Важнейшим документом, определяющим права и обязанности участников клинических исследований, является Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (1968). В дальнейшем в результате многочисленных доработок появился итоговый документ — Руководство по качественной клинической практике (ICH, Guidelines for Good Clinical Practice — ICH GCP). Положения ICH GCP согласуются с требованиями к проведению клинических исследований ЛС в Российской Федерации и отражены в Федеральном законе «О лекарственных средствах» (№ 86-ФЗ от 22.06.98 с изменениями от 02.01.2000). Другим официальным документом, регламентирующим проведение клинических исследований в нашей стране, стал отраслевой стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (стандарт отрасли ОСТ 42-511-99, утвержден Минздравом России 29.12.98).

Согласно этим документам, под *качественной клинической практикой* понимается «стандарт планирования, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов, который служит для общества гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также защищенности прав, здоровья и анонимности субъектов исследования».

Выполнение клинических исследований на всех этапах (проведение исследования, сбор данных и их дальнейшая обработка) подвергается многостороннему контролю со стороны спонсора исследования, аудита, органов государственного контроля и независимого этического комитета (см. главу 4), а вся деятельность в целом осуществляется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

**Цели клинического исследования.** Исследование может ставить своей целью изучение фармакологического действия препарата на человека, установление терапевтической (лечебной) эффективности или подтверждение терапевтической эффективности в сравнении с другими ЛС, а также определение терапевтического применения, т.е. той ниши, которую может занимать данный препарат в современной фармакотерапии.

Исследование может быть этапом подготовки препарата к регистрации, способствовать продвижению на рынок уже зарегистрированного препарата или служить инструментом решения научных проблем.

**Последовательность проведения исследования** включает:

- *постановку исследовательского вопроса*, например действительно ли препарат X достоверно снижает уровень АД или действительно ли препарат X способен снижать уровень АД более эффективно, чем препарат Y. Одно исследование может позволить ответить сразу на несколько вопросов;

- *разработку протокола исследования*:

- *дизайн исследования*. В первом случае (влияние препарата X на уровень АД) более уместно сравнительное плацебо-контролируемое исследование (препарат X против плацебо), а во втором случае придется сравнивать препараты X и Y между

собой;

- *объем выборки.* Автор протокола должен предусмотреть, какое именно число обследуемых потребуется для доказательства исходной гипотезы (величина объема выборки рассчитывается математически на основании законов статистики);

- *продолжительность исследования,* которую следует определить (гипотензивный эффект клофелина будет зарегистрирован уже после однократного приема, а для исследования современных ингибиторов АПФ могут потребоваться более продолжительные сроки);

- *критерии включения и исключения больных.* В нашем примере исследование не даст достоверных результатов, если его участниками окажутся лица с нормальным уровнем АД. Включая в исследования больных артериальной гипертензией, исследователи должны позаботиться о том, чтобы больные имели примерно одинаковый уровень АД. Не следует включать в исследование лиц со злокачественной (не поддающейся никакому лечению) гипертензией, беременных (по соображениям безопасности), лиц с резко измененным метаболизмом (печеночная недостаточность) и экскрецией (почечная недостаточность). Таким образом, протокол исследования должен включать точные критерии, по которым будет проводиться отбор больных. Вместе с тем выбранная для исследования популяция должна соответствовать популяции больных, на которую рассчитан гипотетический препарат X;

- *оценка эффективности.* Исследователь должен выбрать индикаторы эффективности препарата, в нашем примере ему следует уточнить, как именно будет оценен гипотензивный эффект — путем однократного измерения АД; путем вычисления среднесуточной величины АД или эффективность лечения будет оцениваться по влиянию на качество жизни больного или по способности ЛС предотвращать проявления осложнений артериальной гипертензии;

- *оценка безопасности.* Автор протокола должен предусмотреть контроль (необходимые анализы и исследования) за нежелательными лекарственными реакциями и методы их коррекции;

- *процедура статистической обработки полученных данных* разрабатывается совместно со специалистами по медицинской статистике;

- *предварительную работу по протоколу, его пересмотр, создание форм регистрации данных исследования;*

- *представление протокола исследования в органы государственного контроля и этический комитет;*

- *проведение исследования;*

- *анализ полученных данных;*

- *формулирование выводов и публикация результатов исследования.*

**Протокол исследования** является основным документом исследования, который «описывает задачи, методологию, статистические аспекты и организацию исследования». На основании рассмотрения протокола выдается разрешение на проведение исследования. Внутренний (мониторинг) и внешний (аудит) контроль за проведением исследования также прежде всего оценивает соответствие действий исследователей процедуре, описанной в протоколе.

**Включение пациентов в исследование** сугубо добровольное. Обязательным

условием включения является ознакомление пациента с возможным риском и пользой, которую он может извлечь из участия в исследовании, а также подписание им *информированного согласия*. Правила ICH GCP не допускают использования материальных стимулов для привлечения больных к участию в исследовании (исключение делается для здоровых волонтеров, привлекаемых для исследования фармакокинетики или биоэквивалентности ЛС). Больной должен соответствовать критериям включения/исключения. Обычно не допускается участие в исследованиях беременных, кормящих, больных, у которых может быть изменена фармакокинетика исследуемого препарата, больных алкоголизмом или наркоманией. Недопустимо включение в исследование недееспособных пациентов без согласия попечителей, военнослужащих, заключенных, лиц с аллергией на исследуемый препарат или больных, которые одновременно участвуют в другом исследовании. Больной вправе прекратить свое участие в исследовании в любой момент без объяснения причин.

**Дизайн исследования.** Клиническое исследование может иметь различный дизайн. Исследование, в котором все пациенты получают одинаковое лечение, в настоящее время практически не используется из-за низкой доказательности получаемых результатов. Наиболее распространено сравнительное исследование в параллельных группах (группа вмешательства и группа контроля). Для контроля можно использовать плацебо (плацебо-контролируемое исследование) или другой активный препарат.

Исследования со сравнительным дизайном требуют **рандомизации**, т.е. распределения участников на опытную и контрольную группы случайным образом, что позволяет свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость. Исследователь в принципе может получить доступ к информации о том, какое ЛС получает пациент (это может потребоваться при возникновении серьезных нежелательных реакций), но в этом случае пациент должен быть исключен из исследования.

**Индивидуальная регистрационная карта (ИРК).** Под ИРК понимают «печатный, оптический или электронный документ, созданный для регистрации всей требуемой в протоколе информации о каждом субъекте исследования». На основании ИРК создается база данных исследования для проведения статистической обработки результатов.

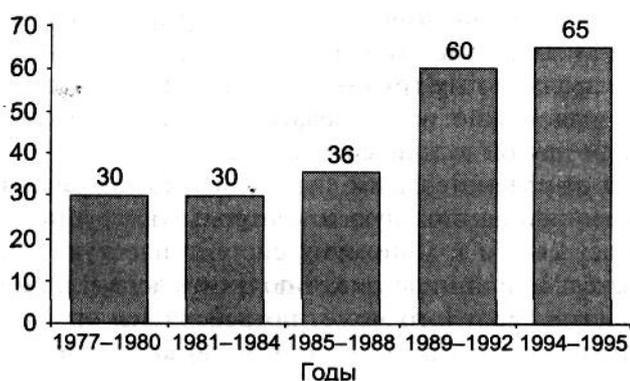
**Регистрация нежелательных явлений — нежелательных лекарственных реакций (НЛР)** проводится на всех этапах исследования. Регистрируют *любое* изменение самочувствия или объективных показателей участника исследования, возникшее в период приема препарата и после окончания лечения, даже если связь этого явления с приемом препарата представляется сомнительной.

### 3.2. Этапы клинического исследования ЛС

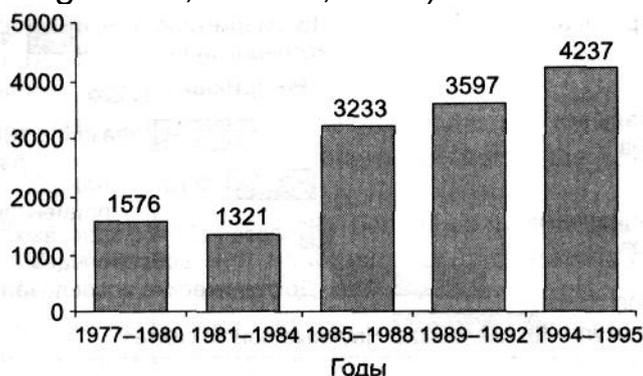
И производитель, и общество заинтересованы в том, чтобы в ходе исследований, предшествующих регистрации, была получена как можно более точная и полная информация о клинической фармакологии, терапевтической эффективности и безопасности нового ЛС. Подготовка регистрационного досье невозможна без ответа на эти вопросы. В связи с этим регистрации нового

лекарственного средства предшествуют несколько десятков различных исследований, причем с каждым годом увеличивается как число исследований (рис. 3.1), так и число участников исследования (рис. 3.2). Общий цикл исследований нового ЛС обычно превышает 10 лет (рис. 3.3). В связи с этим разработка новых ЛС становится уделом только крупных фармацевтических компаний, а общая стоимость исследовательского проекта превышает 350 млн долларов.

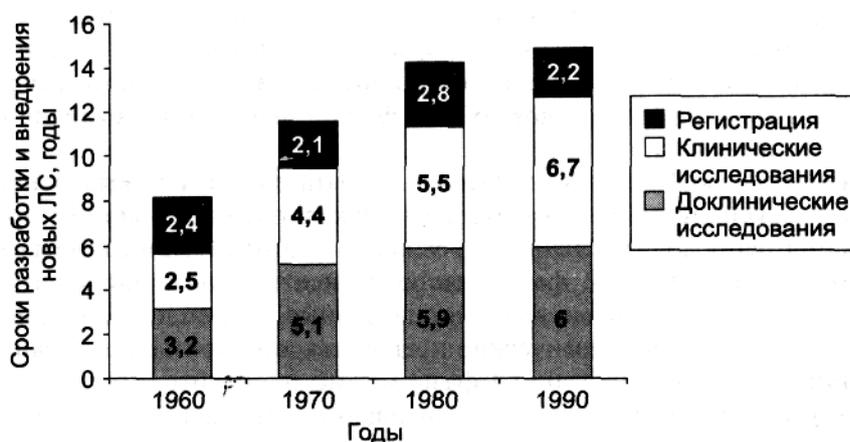
Первые, доклинические исследования начинаются вскоре после синтеза новой, потенциально эффективной молекулы. Их суть заключается в проверке гипотезы о предполагаемом фармакологическом действии нового соединения. Параллельно изучают токсичность соединения, онкогенное и тератогенное действие. Все эти исследования выполняют на лабораторных животных, а их общая продолжительность составляет 5—6 лет. В результате такой работы из 5000—10 000 новых соединений отбирается около 250. Применение методов генной инженерии способно несколько сократить этот исследовательский период.



**Рис. 3.1.** Среднее число исследований, предшествующих регистрации новых препаратов (Food & Drug Law J, Vol. 52, 1997).



**Рис. 3.2.** Среднее число пациентов, включенных в клинические исследования новых препаратов (Food & Drug Law J, Vol. 52, 1997).

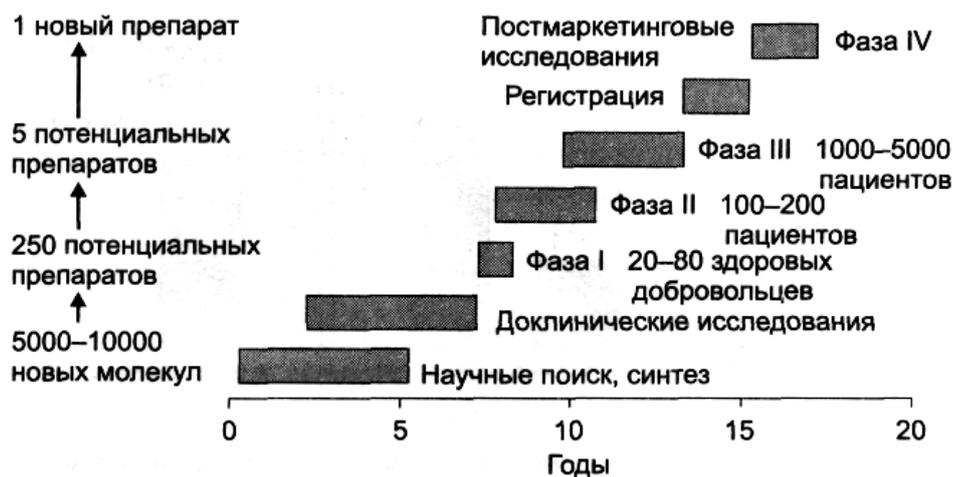


**Рис. 3.3.** Время, необходимое для разработки и внедрения нового ЛС (Tufts Center for the Study of Drug Development, 1998).

Собственно клинические исследования условно разделяют на 4 периода или фазы (рис. 3.4).

**I фаза клинических исследований**, как правило, проводится на 28—30 здоровых добровольцах. Цель заключается в получении сведений о фармакокинетике и фармакодинамике потенциального ЛС, уточнении режима дозирования и получении данных по безопасности препарата. Изучение терапевтического действия препарата в этой фазе необязательно, так как у здоровых добровольцев ряд клинически важных свойств нового ЛС не наблюдается.

Исследования 1 фазы начинают с изучения безопасности и фармакокинетики однократной дозы, при выборе которой используют данные, полученные на биологических моделях. В дальнейшем изучают фармакокинетику препарата при многократном назначении, экскрецию и метаболизм нового ЛС (порядок кинетических процессов; см. главу 5), его распределение в жидкостях и тканях организма, фармакодинамику. Обычно все эти исследования проводят для различных доз, лекарственных форм и путей введения; в ходе I фазы исследований можно также оценивать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику нового препарата других ЛС, функционального состояния организма, приема пищи и т.д.



**Рис. 3.4.** Процесс клинических исследований новых ЛС.

Важной целью I фазы клинических испытаний служит выявление потенциальной токсичности и нежелательных лекарственных реакций, но эти исследования непродолжительны и проводятся у ограниченного числа участников, поэтому в ходе этой фазы удается выявить только наиболее частые и выраженные нежелательные явления, связанные с применением нового ЛС.

В ряде случаев (онкологические препараты, препараты для терапии ВИЧ-инфекции и т.п.) исследования I фазы можно проводить у больных. Это позволяет ускорить создание нового препарата и не подвергать добровольцев необоснованному риску, хотя такой подход является скорее исключением.

Исследования I фазы позволяют:

- оценить переносимость и безопасность нового препарата;
- в ряде случаев получить представления о его фармакокинетике (у здоровых людей, что, естественно имеет ограниченное значение);
- определить основные фармакокинетические константы ( $C_{\max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $Cl$  и т.д.; см. главу 5);
- сравнить фармакокинетику нового препарата при использовании различных лекарственных форм, путей и способов назначения.

**Исследования II фазы** — первые исследования у больных. Объем этих исследований значительно больше, чем при в I фазе, 100—200 (до 500) пациентов. Во II фазе уточняют эффективность и безопасность нового препарата, а также диапазон доз для лечения больных. Эти исследования дают информацию в основном о фармакодинамике нового ЛС. Обязательными условиями проведения исследований II фазы являются сравнительный дизайн и включение контрольной группы (что нехарактерно для исследований I фазы).

Исследования II фазы подразделяют на:

- фазу IIa — небольшие по числу пациентов пробные (pilot trial) исследования. Проведение этих исследований позволяет продемонстрировать потенциальную эффективность нового препарата для того, чтобы решить вопрос о целесообразности его дальнейшей разработки и планирования дальнейших более дорогостоящих исследований;
- фазу IIb — базовые клинические исследования (pivotal trial), в ходе которых *доказывается* эффективность нового препарата для лечения или профилактики какого-либо заболевания.

**Исследования III фазы** планируются у большого числа больных (до 10 000 и более), а условия их проведения максимально приближены к обычным условиям лечения больных с определенным заболеванием. Исследования этой фазы (как правило, это несколько параллельно или последовательно проводимых исследований) крупные (полномасштабные), рандомизированные и сравнительные. Предметом изучения становится не только фармакодинамика нового ЛС, но и его клиническая эффективность<sup>9</sup>.

В III фазе исследований препарат сравнивают по эффективности и

<sup>9</sup> Например, цель исследования нового гипотензивного препарата в I—II фазах - доказать его способность снижать уровень АД, а при исследовании III фазы целью является изучение влияния ЛС на артериальную гипертензию. В последнем случае наряду со снижением АД появляются другие точки оценки эффекта, например снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика осложнений артериальной гипертензии, повышение качества жизни больных и т.д.

безопасности с плацебо (плацебо-контролируемое исследование) или/и с другим маркерным препаратом, т.е. с ЛС, обычно используемым в данной клинической ситуации и обладающим хорошо известными лечебными свойствами.

Подача компанией-разработчиком заявки на регистрацию ЛС не означает завершения исследований. Исследования III фазы, выполненные до подачи заявки, называют исследованиями IIIа фазы, а после подачи заявки — IIIб фазы. Последние проводятся для получения более полной информации о клинической и фармакоэкономической эффективности ЛС. Такие исследования могут расширить показания к назначению нового ЛС. Инициатором дополнительных исследований могут стать и государственные органы, отвечающие за процесс регистрации, если результаты предшествующих исследований не позволяют однозначно высказаться о свойствах и безопасности нового ЛС.

К концу II фазы из 250 перспективных соединений остаются только 4—5, дальнейшая разработка которых представляет интерес. Исследования III фазы проводят у большего числа больных, что позволяет точнее оценить терапевтическую эффективность нового препарата в сравнении с существующими. Одновременно собирают дополнительный материал по нежелательным лекарственным реакциям и определяют область применения нового препарата. В итоге регистрации достигает только 1 препарат из 5000—10 000 потенциально активных соединений.

Результаты исследований III фазы становятся определяющими при принятии решения о регистрации нового ЛС. Такое решение может быть принято, если препарат:

- более эффективен, чем уже известные ЛС аналогичного действия;
- обладает эффектами, которые не свойственны уже существующим препаратам;
- имеет более выгодную лекарственную форму;
- более выгоден в фармакоэкономическом отношении (см. главу 12) или позволяет использовать более простые методы лечения;
- имеет преимущества при совместном применении с другими ЛС;
- имеет более простой способ применения.

**Исследования IV фазы.** Конкуренция с новыми препаратами заставляет продолжать исследования и после регистрации нового ЛС (постмаркетинговые исследования), чтобы подтвердить эффективность препарата и его место в фармакотерапии. Кроме того, исследования IV фазы позволяют ответить на некоторые вопросы, возникающие в ходе использования ЛС (оптимальная продолжительность лечения, преимущества и недостатки нового препарата в сравнении с другими, в том числе более новыми ЛС, особенности применения ЛС у пожилых, детей, отдаленные эффекты лечения, новые показания и т.д.).

В ряде случаев исследования IV фазы проводят спустя много лет после регистрации ЛС. Примером подобных отсроченных более чем на 60 лет исследований являются исследования нитроглицерина и других нитратов<sup>10</sup>.

<sup>10</sup> Предложенные в клиническую практику около 100 лет назад, эти препараты в свое время не проходили процесс регистрации и клинических исследований, что и потребовало их разносторонних исследований спустя более 60 лет. Современная система регистрации новых препаратов появилась в 60-х годах XX в., поэтому около 30—40% применяемых сегодня ЛС не были убедительно исследованы. Их место в фармакотерапии может быть предметом

Клинические исследования всех фаз проводят в официально сертифицированных государственными органами контроля<sup>2</sup> центрах (медицинские центры, больницы, поликлиники), имеющих соответствующее научно-диагностическое оснащение и возможность оказания квалифицированной медицинской помощи больным с нежелательными лекарственными реакциями.

Несмотря на существенные затраты и строгую оценку эффективности, лишь 1 из каждых 10 зарегистрированных новых препаратов занимает лидирующее положение на рынке ЛС (например, лосег, золцер, липитор, норваск, пульмикорт), принося производителю значительную прибыль. Другие 8 новых зарегистрированных ЛС приблизительно окупают расходы на свое создание, и еще 1 препарат из 10 приносит убытки своему производителю и/или снимается с производства (грепафлоксацин, липобай).

**Исследования биоэквивалентности.** Большинство препаратов на фармацевтическом рынке являются воспроизведенными (генерическими) препаратами. Фармакологическое действие и клиническая эффективность ЛС, входящих в состав этих ЛС, как правило, достаточно хорошо изучены. Однако эффективность генерических препаратов может существенно различаться<sup>11</sup>.

Регистрация генерических препаратов может быть упрощенной (по времени и по объему исследований). Сделать строго обоснованное заключение о качестве этих средств позволяют исследования биоэквивалентности. В этих исследованиях генерический препарат сравнивают с оригинальным по биодоступности (т.е. сравнивают доли препарата, достигающие системного кровотока, и скорость, с которой этот процесс происходит). Если два ЛС обладают одинаковой биодоступностью (см. главу 5), они биоэквивалентны. При этом предполагают, что биоэквивалентные препараты обладают одинаковой эффективностью и безопасностью.

Биоэквивалентность изучают на небольшом (20—30) числе здоровых добровольцев, при этом используют стандартные для исследования фармакокинетики процедуры (построение фармакокинетической кривой, исследования величины АUC,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ; см. главу 5).

### 3.3. Процедура регистрации новых ЛС

Согласно Федеральному Закону «О лекарственных средствах» (№ 86-ФЗ от 22.06.98 с изменениями от 02.01.2000), ЛС могут производиться, продаваться и применяться на территории Российской Федерации, если они зарегистрированы федеральным органом контроля качества ЛС. Государственной регистрации подлежат:

- новые ЛС;
- новые комбинации зарегистрированных ранее ЛС;

---

дискуссии В англоязычной литературе для этих препаратов применяется термин «лекарства-сироты», так как редко удается найти источники финансирования для исследования таких ЛС

<sup>2</sup> В нашей стране Минздравом РФ

<sup>11</sup> На эффективность генерических ЛС влияют различия в технологии производства, недостаточный контроль качества продукции, свойства наполнителей (таблетированные формы) и носителей и другие факторы, трудно поддающиеся идентификации

- ЛС, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах или в новой дозировке;
- генерические препараты.

Государственную регистрацию ЛС проводит федеральный орган контроля качества ЛС в срок, не превышающий 6 мес со дня подачи заявления о государственной регистрации ЛС. Зарегистрированное ЛС заносится в государственный реестр ЛС.

Для государственной регистрации ЛС заявитель представляет в федеральный орган контроля качества ЛС следующие документы и данные:

- 1) заявление о государственной регистрации ЛС;
- 2) квитанцию об уплате пошлины за государственную регистрацию ЛС;
- 3) юридический адрес предприятия — производителя ЛС;
- 4) название ЛС, включая международное непатентованное название, научное название на латинском языке, основные синонимы;
- 5) оригинальное название ЛС, если оно зарегистрировано как торговый знак в соответствии с законодательством Российской Федерации о торговых знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров;
- 6) перечень компонентов, входящих в состав ЛС, их количество;
- 7) инструкцию по применению ЛС, оформленную в соответствии с требованиями Федерального Закона;
- 8) сертификат качества ЛС;
- 9) данные о производстве ЛС, первоначальный текст фармакопейной статьи;
- 10) методы контроля качества ЛС;
- 11) результаты доклинических исследований ЛС;
- 12) результаты фармакологических и токсикологических исследований ЛС;
- 13) результаты клинических исследований ЛС;
- 14) образцы ЛС для проведения экспертизы его качества.
- 15) предложения по цене ЛС;
- 16) документы, подтверждающие регистрацию ЛС, если оно зарегистрировано вне пределов Российской Федерации.

# ГЛАВА 4

## ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Важнейший принцип медицинской этики был сформулирован почти 2500 лет назад. В клятве Гиппократов говорится: «Я обязуюсь делать все это в соответствии с моими возможностями и знанием на пользу больному и воздерживаться от всего, что может причинить ему вред». Требования медицинской деонтологии приобретают особое значение при проведении клинических исследований ЛС, так как они проводятся на людях и затрагивают самые важные права человека — право на здоровье и жизнь. В связи с этим медико-юридические и медико-деонтологические проблемы имеют особое значение в клинической фармакологии.

При проведении клинических исследований ЛС (как новых, так и уже изученных, но применяемых по новым показаниям) следует руководствоваться в первую очередь интересами пациента. Решение о проведении клинических исследований ЛС принимают компетентные органы (в России это Фармакологический комитет Министерства здравоохранения) после подробного изучения совокупности данных, полученных при доклиническом изучении препарата. Для защиты прав человека разрабатываются этические кодексы. В 1947 г. Международным военным трибуналом был разработан Нюрнбергский кодекс. Этот кодекс содержит 10 пунктов, касающихся проведения медицинских исследований на людях. В нем особое место занимают вопросы защиты интересов человека, неприкосновенности его здоровья.

Следующим международным документом, посвященным этическим вопросам клинических исследований на людях, стала Хельсинкская декларация 1964 г., в которой были представлены рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях. Она принята 18-й Всемирной медицинской ассамблеей в Хельсинки (Финляндия) в 1964 г. и пересмотрена 29-й Всемирной медицинской ассамблеей в Токио (Япония) в 1975 г. В этой декларации подтверждено, что миссия врача состоит в охране здоровья народа, а его знания и опыт посвящаются выполнению этой миссии. Целью биомедицинских исследований на людях должны быть улучшение диагностических, терапевтических и профилактических процедур и выяснение этиологии и патогенеза заболеваний.

Всемирная медицинская ассамблея подготовила рекомендации для врача при проведении клинических исследований.

До настоящего времени продолжают обсуждаться многие этические вопросы проведения клинических исследований. Не окончательно решен вопрос об исследованиях на здоровых добровольцах. Такие исследования, в частности, проводят, когда новые препараты предназначены для применения у здоровых людей (например, препараты для иммунизации против гриппа). Существуют возражения против широкого вовлечения здоровых добровольцев в клинические испытания. Во-первых, люди, не имеющие медицинского образования и не способные оценить все возможные последствия медицинского эксперимента, не могут считаться сознательными добровольцами в полном смысле слова. Во-вторых, исследования на здоровых людях часто не дают ценных практических или научных результатов. Следовательно, данные, полученные у здоровых добровольцев, оказываются непригодными для прогнозирования действия ЛС на организм больного. Кроме того, определенные препараты (например, психотропные средства) по-разному действуют на организм больных и здоровых.

В настоящее время обсуждается вопрос об этичности исследований тератогенного действия ЛС на здоровых беременных-добровольцах, планирующих прерывание беременности. Этот подход значительно ускорил бы накопление информации о тератогенности и фетотоксическом действии препаратов у человека, сведения о которых пока получают только эмпирическим путем. Однако участие в таком исследовании делает невозможным для женщины переменить свое решение о прерывании беременности и с этической точки зрения, по-видимому, недопустимо.

Серьезно обсуждается этичность использования плацебо при проведении клинических испытаний. Использование плацебо недопустимо у пациентов с тяжелыми заболеваниями, когда отсрочка в лечении может принести больному непоправимый вред (например, онкологические больные, больные коллагенозами и т.п.). В таком случае вместо плацебо в качестве контроля применяют другой активный препарат, стандартный для лечения данной патологии на современном этапе.

В России 22.06.98 был принят Федеральный закон № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», в котором среди прочих статей законодательно были закреплены правовые и этические нормы при проведении клинических исследований ЛС, разработанные с учетом указанных выше международных документов. Статья 40 этого закона, называемая «Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств», гласит:

1. Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным.

2. Пациент дает письменное согласие на участие в клинических исследованиях лекарственного средства.

3. Пациент должен быть информирован:

- о лекарственном средстве и сущности клинических исследований указанного лекарственного средства;

- об ожидаемой эффективности, о безопасности лекарственного средства, степени риска для пациента;

- о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние его здоровья;
- об условиях страхования здоровья пациента.

4. Пациент имеет право отказаться от участия в клинических исследованиях лекарственного средства на любой стадии проведения указанных исследований.

5. Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних.

6. При проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

7. Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на:

- несовершеннолетних, не имеющих родителей;
- беременных женщинах, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях лекарственных средств на беременных женщинах и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;
- военнослужащих;
- лицах, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также на лицах, находящихся под стражей в следственных изоляторах.

8. Допускаются клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для лечения психических заболеваний, на лицах с психическими заболеваниями и признанных недееспособными в порядке, установленном Законом Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Клинические исследования лекарственных средств в этом случае проводятся при наличии письменного согласия законных представителей указанных лиц.

9. Договор страхования здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного средства, заключается между организацией — разработчиком лекарственного средства и медицинской страховой организацией.

В октябре 1998 г. в Санкт-Петербурге впервые был проведен международный семинар «Значение и принципы работы этических комитетов», резолюция которого послужила основой для развития этических комитетов в России.

В связи со значимостью этой резолюции мы приводим ее основные положения.

«Имеются некоторые различия в понимании задач и функций этических комитетов в странах Центральной и Северной Европы, с одной стороны, и в странах Балтии и России — с другой:

— в общепринятом европейском понимании этические комитеты (ethics

committees) - это независимые общественные объединения, которые занимаются исключительно вопросами этики клинических исследований с участием человека в качестве субъекта. Другими этическими проблемами (отношения врача и пациента, врачебная этика, экспертиза законодательных актов и т.д.) занимаются другие общественные объединения, которые также могут иметь в своем названии слово «этика»;

— в Латвии, Литве, России, Эстонии этические комитеты не ограничиваются рассмотрением вопросов только этики клинических исследований, а занимаются также вопросами врачебной этики, биоэтики и пр., однако экспертиза этических вопросов клинических испытаний занимает в этих странах особое место. Таким образом, если в понимании задач и функций этических комитетов в разных странах и имеются некоторые различия, то они являются не принципиальными, а функциональными.

В работе этических комитетов, занимающихся этическими вопросами клинических исследований, следует стремиться к соблюдению следующих принципов:

— единый методологический подход на основе рекомендаций GCP (Good Clinical Practice — Качественная Клиническая Практика);

— стремление к независимости решений в целях содействия соблюдению прав субъектов исследований;

— особое внимание необходимо уделять информированному согласию пациента;

— содействие образовательным программам для членов этических комитетов, для врачей-исследователей, пациентов;

— включение в сферу деятельности этических комитетов всех исследований (не только лекарственных средств, но и биологически активных веществ, технологий, материалов и изделий медицинского назначения) с участием человека в качестве объекта исследования;

— поддержание этического пространства с помощью специальных медицинских изданий, в частности, которые публиковали бы только результаты исследований, прошедших этическую экспертизу этических комитетов;

— целесообразность дальнейшей проработки условий применения плацебо в сравнительных исследованиях».

К сожалению, в данной резолюции не отражен очень серьезный вопрос об этической экспертизе научно-исследовательских проектов с участием человека в качестве объекта исследования. Частично это положение было исправлено в 2002 г. Экспертный совет по медицине ВАК Минобразования России (Бюллетень ВАК № 3, май 2002) утвердил положение «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», где обращает внимание руководителей диссертационных советов на то, что научно-исследовательские клинические работы с привлечением человека в качестве объекта исследований должны организовываться и проводиться в соответствии с Конституцией РФ, Федеральным Законом «О лекарственных средствах» и приказами Минздрава России. Кроме того, при проведении подобных исследований необходимы получение письменного согласия у лиц, участвующих в биомедицинских исследованиях, либо у их законных представителей, а также

одобрение проводимого исследования локальным этическим комитетом.

Процесс формирования этических комитетов в России начался в 90-е годы. Первым в 1993 г. был утвержден Национальный комитет по биоэтике Российской академии наук, затем — комитет по биоэтике при президиуме РАМН. В 1996 г. Российская медицинская ассоциация создала Национальный этический комитет, в составе которого с 1998 г. начала работать специальная комиссия по этике клинических испытаний.

После принятия закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» в 1998 г. в соответствии с его 37-й статьей был создан Комитет по этике при федеральном органе контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, который начал работу в 2000 г.

Основной задачей Комитета по этике является качественное проведение этической экспертизы планируемых клинических исследований.

Комитет по этике руководствуется основными международными принципами проведения клинических исследований, а также действующим законодательством и нормативно-правовыми актами Российской Федерации.

# ГЛАВА

## 5

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Общая фармакология изучает действие ЛС или те качественные изменения, которые происходят в организме человека после приема препарата. Однако для применения препарата в клинической практике знания только качественных параметров (действие, нежелательные реакции) еще недостаточно. Действие препарата у больного может оказаться слишком выраженным или, напротив, недостаточным. Другими важными параметрами являются время появления и продолжительность эффекта.

В прошлом режим дозирования (дозы, путь введения и интервалы между приемами) новых ЛС подбирали опытным путем, ориентируясь на клиническую эффективность. Такой метод имеет много отрицательных сторон: подбор доз вслепую небезопасен для пациентов, большинство больных так и не получали ЛС в оптимальной дозе. Эмпирический выбор режима дозирования был очень трудоемким для врачей и не позволял ответить на многие вопросы, возникавшие в ходе лечения, например:

— почему бензилпенициллин полностью утрачивает антимикробное действие при приеме внутрь, а близкий по действию ампициллин одинаково эффективен как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении;

— почему периндоприл хорошо контролирует уровень артериального давления у больных при однократном назначении, а каптоприл (аналогичный механизм действия) требуется принимать 3 раза в день;

— почему частота нежелательных эффектов теофиллина возрастает при его одновременном назначении с циметидином.

Ответить на подобные вопросы можно только исходя из знания процессов, лежащих в основе проникновения ЛС в организм, их распределения и связывания с

белками плазмы, а также элиминации из организма. На сегодняшний день выбор режима дозирования новых препаратов нельзя представить себе без проведения *фармакокинетических исследований*.

Выраженность и продолжительность действия любого ЛС зависят от его концентрации в области рецептора или органа-мишени. Если концентрация недостаточна или препарат взаимодействует со своей мишенью слишком непродолжительное время, можно ожидать полного отсутствия или недостаточной выраженности эффекта. Достижение оптимального действия ЛС означает, что его концентрация соответствует так называемой терапевтической. Для большинства ЛС существует так называемая токсическая концентрация, при которой наряду с лечебным эффектом появляются нежелательные (токсические) эффекты. Очень важно обеспечить терапевтическое действие препарата в течение определенного времени и при этом избежать нежелательных эффектов. Эту проблему также разрешают с помощью фармакокинетических исследований. Проведение этих исследований предшествует внедрению ЛС в практику, но в ряде случаев (ЛС с высокой токсичностью или препараты, концентрация которых может существенно варьировать) исследование фармакокинетики проводится при каждом назначении ЛС. Проведение фармакокинетических исследований в клинической практике (drug monitoring) получило широкое распространение при назначении цитостатиков, аминогликозидных антибиотиков, дигоксина и других ЛС с потенциально опасным нежелательным действием.

**Фармакокинетика** (от греч. *pharmakon* — лекарственное вещество и *kinein* — движение) — раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления, биотрансформацию, связь с белками плазмы и других тканей организма, распределение и выведение ЛС. Под фармакокинетикой также понимают количественную оценку процессов поступления, распределения и выведения ЛС из организма.

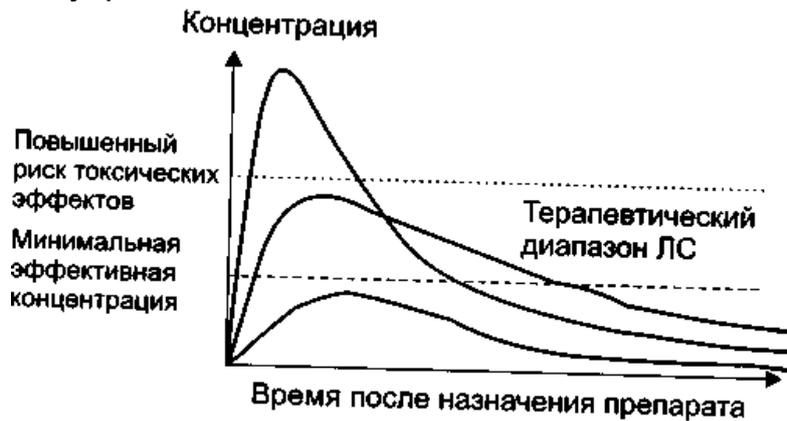
## 5.1. Основные фармакокинетические параметры

Как уже было сказано, действие ЛС в конечном счете определяется его концентрацией в органе-мишени или в области рецепторов. Однако определение этого показателя сопряжено с большими трудностями, так как приходится иметь дело с минимальными концентрациями, которые нельзя измерить, не нарушив целостность тканей и органов. Экспериментально установлено, что в большинстве случаев концентрация ЛС в органе-мишени пропорциональна концентрации в плазме крови (системная концентрация) (рис. 5.1).

Соотношение концентраций ЛС в плазме крови и в области действия является важным допущением, на которое опираются все последующие фармакокинетические расчеты. Определить концентрацию ЛС в плазме крови можно при помощи жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунологического, ферментохимического или спектрофотометрического анализа. Проведя серию измерений концентрации ЛС в плазме крови через определенные промежутки времени, можно построить график концентрация — время, получивший название **фармакокинетической кривой** (рис. 5.2).



**Рис. 5.1.** Системная концентрация ЛС и его концентрация в области рецептора после внутривенного введения.



**Рис. 5.2.** Формы фармакокинетических кривых при приеме препарата внутрь.

ЛС, попадающие в организм человека, подвергаются всасыванию, абсорбции, распределению, метаболизму и экскреции (выведению). В большинстве случаев скорость этих процессов пропорциональна концентрации препарата, например чем больше доза принятого ЛС, тем быстрее нарастает его концентрация в плазме крови (см. рис. 5.2). Скорость проникновения препарата в область рецепторов или органов-мишеней также увеличивается при его высокой концентрации или снижается по мере снижения концентрации препарата в плазме крови. Процессы абсорбции, распределения и экскреции подчиняются **закону действующих масс**, согласно которому скорость химической реакции или процесса пропорциональна массе реагирующих веществ.

Процессы, скорость которых пропорциональна концентрации, получили название **процессов первого порядка**, при этом скорость элиминации ЛС ( $R$ ) пропорциональна его концентрации ( $C$ ) и соответствует **кинетике первого порядка** —  $Rot(C)$ . Большинство ЛС подчиняются законам кинетики первого порядка. Скорость процессов (метаболизма или элиминации) при этом непостоянна во времени, но пропорциональна концентрации препарата, а график концентрация — время представляет собой кривую; чем выше концентрация ЛС, тем быстрее она снижается (см. рис. 5.3).

Если ЛС подчиняется законам кинетики первого порядка, при увеличении его дозы (например, в 2 раза) происходит пропорциональное увеличение концентрации препарата в плазме (и, следовательно, в области рецепторов). При процессах

первого порядка время, за которое любая концентрация ЛС снижается наполовину (т.е. период полуэлиминации), всегда является постоянной величиной.

Если скорость элиминации не зависит от концентрации препарата (например, увеличение скорости элиминации ограничено количеством какого-либо фермента), то элиминация происходит в соответствии с **кинетикой нулевого порядка** —  $R_a (C)^0$ , или кинетикой насыщения. При этом скорость процессов, в которых участвует ЛС, ограничена постоянной величиной (рис. 5.4). При процессах нулевого порядка время, за которое любая концентрация ЛС снижается наполовину (т.е. период полуэлиминации), не является постоянной величиной.

Таким образом, порядок реакции представляет собой связь между скоростью элиминации и концентрацией ЛС. Помимо кинетики нулевого и первого порядка, существуют процессы **второго порядка** —  $R_a (C)^2$  (скорость элиминации пропорциональна квадрату концентрации). Кроме того, если между двумя ЛС и более возникает конкуренция за пути метаболизма и экскреции, скорость элиминации каждого препарата будет зависеть от концентрации обоих —  $R_a (C_1) (C_2)$ .

Метаболические процессы, при которых ЛС подвергается действию ферментов, практически всегда ограничены по скорости, т.е. насыщаемы, так как количество ферментов в организме ограничено. В связи с этим порядок элиминации ряда ЛС зависит от их концентрации. Например, этанол (алкоголь) в организме человека превращается (метаболизируется) в ацетальдегид при участии дегидрогеназ. Этот процесс происходит в соответствии с кинетикой первого порядка. Однако если концентрация этанола в крови превышает 100 мг/л, наступает насыщение ферментов и скорость метаболизма этанола больше не увеличивается по мере увеличения его концентрации в крови (рис. 5.5). Таким образом, при высоких концентрациях алкоголя его элиминация подвержена кинетике нулевого порядка. Другим примером сочетания процессов первого и нулевого порядка у одного ЛС являются ацетилсалициловая кислота и фенитион. Кинетика насыщения позволяет также объяснить медленную нормализацию состояния больных после передозировки ЛС: при приеме высоких доз препаратов скорость элиминации долго не зависит от концентрации ЛС, подчиняясь законам кинетики нулевого порядка.

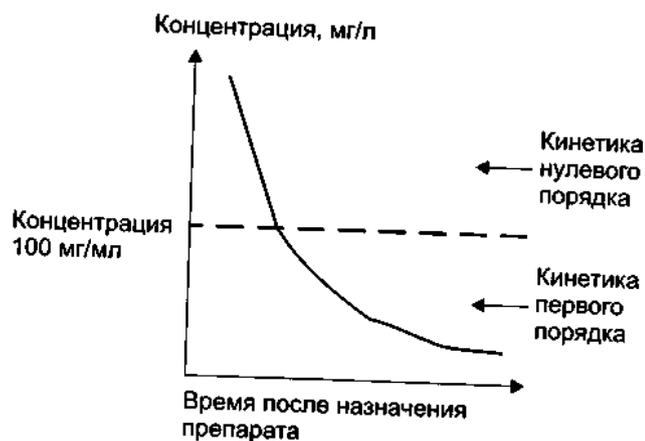


**Рис. 5.3.** Кинетическая кривая элиминации первого порядка.



**Рис. 5.4.** Кинетическая кривая элиминации нулевого порядка.

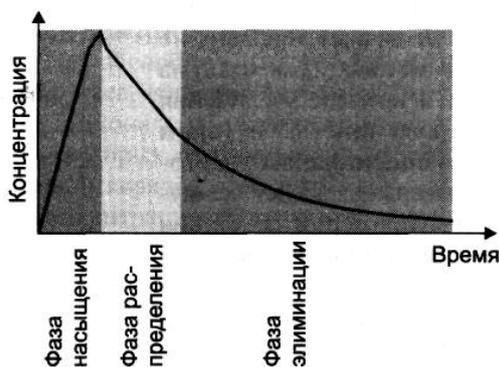
**Рис. 5.5.** Кинетика элиминации этанола (алкоголя).



**Период полуэлиминации препарата в плазме и его равновесная концентрация.**

После однократного внутривенного введения ЛС его концентрация в крови быстро (в течение нескольких секунд) повышается. В дальнейшем концентрация быстро снижается вследствие перераспределения ЛС в тканях и жидкостях организма (фаза распределения), которое сменяется более медленным снижением концентрации в процессе экскреции препарата (фаза элиминации) (рис. 5.6).

Для анализа особенностей фармакокинетики используют условную модель, в которой организм представлен в виде камеры. ЛС поступает в эту камеру (равномерно распределяясь по всему ее объему) и затем постепенно выводится согласно законам кинетики первого порядка. Понятие камеры условно, так как за ним не стоит какое-либо анатомически ограниченное пространство. В некоторых



**Рис. 5.6.** Динамика концентрации препарата в крови после внутривенного введения.

случаях для фармакокинетических расчетов применяют многокамерные модели, при этом за центральную (обычно меньшую) камеру принимают плазму крови и органы с хорошим кровоснабжением (сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы), за периферическую — органы и ткани (мышцы, кожа, жировая ткань) с низким кровотоком. Однако для практических целей часто бывает достаточно однокамерной модели.

В однокамерной модели после введения ЛС начинается его элиминация согласно законам кинетики первого порядка. Снижение концентрации на 50% исходной происходит за равные промежутки времени, получившие название **периода полуэлиминации ЛС в плазме ( $T_{1/2}$ )** (рис 5.7). Период полуэлиминации ЛС является наиболее важным из математических параметров, с помощью которых описывается фармакокинетика ЛС и производятся расчеты концентрации препарата.

Несколько другая картина наблюдается при продолжительной внутривенной инфузии или после повторных назначений ЛС (как внутривенно, так и внутрь) В

этом случае концентрация препарата повышается линейно при длительной инфузии (рис. 5.8) или скачкообразно при многократных назначениях (рис. 5.9). Концентрация ЛС увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата и скоростью его элиминации. Такое состояние (поступление препарата в организм равно его элиминации) называют равновесным. При назначении препарата в виде отдельных доз колебания концентрации сохраняются и при равновесном состоянии, но средняя концентрация остается неизменной (см. рис. 5.9).

Для достижения равновесной концентрации требуется время, равное 5 периодам полуэлиминации. Время достижения равновесной концентрации зависит только от величины  $T_{1/2}$  и не зависит ни от дозы ЛС, ни от частоты его назначения (рис. 5.10). При применении различных доз одного и того же препарата равновесие наступает в одно и то же время, хотя равновесные концентрации различаются.

Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, так как она обеспечивает **постоянство фармакологического эффекта ЛС**.

Зная величину  $T_{1/2}$ , можно не только рассчитать время наступления равновесного состояния, зодиазепинов несколько суток сохраняются снижение внимания и сонливость, что заставляет на это время отказаться от управления автомобилем и выполнения точной и ответственной работы.

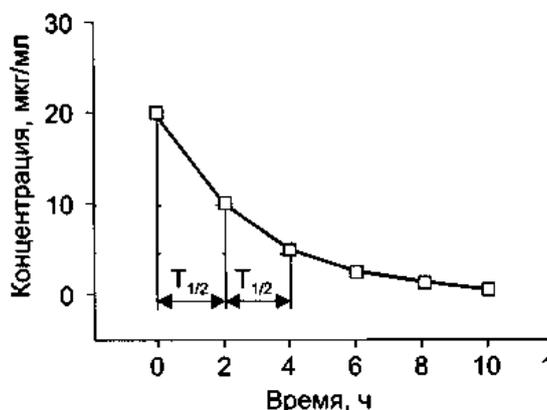


Рис. 5.7. Период полуэлиминации ЛС.

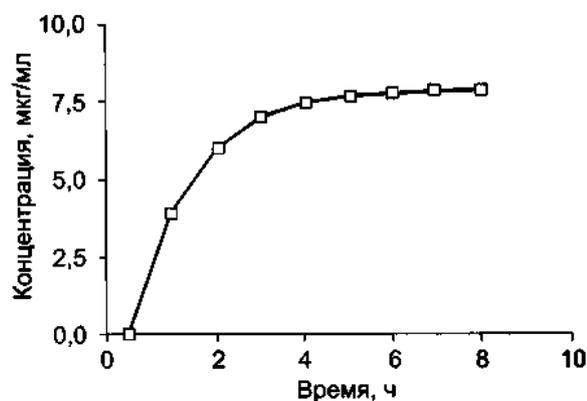


Рис. 5.8. Достижение равновесной концентрации ЛС при длительном внутривенном введении.

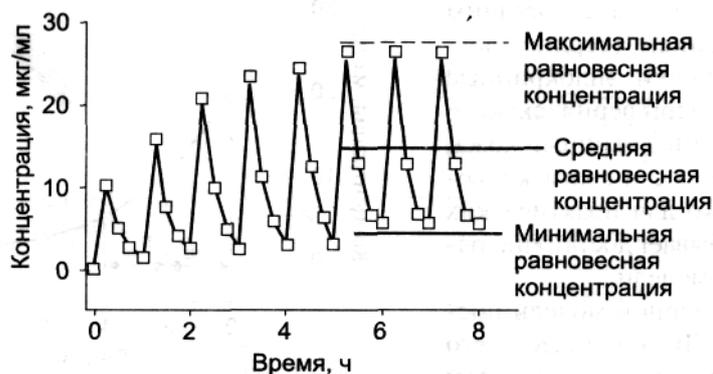
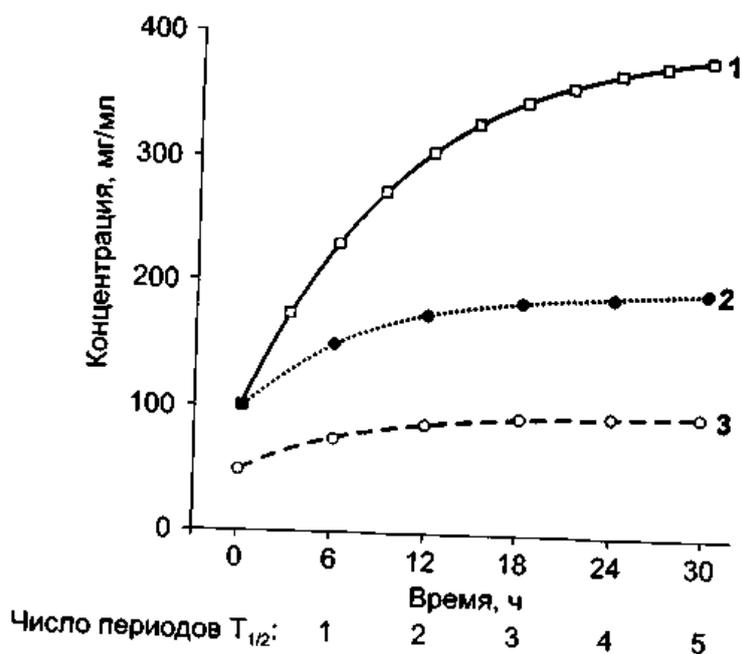


Рис. 5.9. Достижение равновесной концентрации ЛС при многократном приеме.



Если после достижения равновесного состояния потребовалось увеличить или уменьшить дозу ЛС, равновесие нарушается. Концентрация препарата в плазме изменяется (уменьшается или увеличивается) до тех пор, пока равновесие не будет достигнуто вновь, но уже на другом уровне концентрации. Для достижения нового равновесия также требуется время, равное 5 периодам полуэлиминации препарата. Естественно, что быстрая реакция организма больного на увеличение или уменьшение дозы возможна только при коротком периоде полуэлиминации ЛС (хорошо управляемые средства).

Иногда равновесная концентрация может изменяться, даже если режим дозирования ЛС не менялся. Например, при использовании аминогликозидных антибиотиков возможно развитие почечной недостаточности (побочный эффект ЛС этой группы), при этом скорость элиминации ЛС уменьшается, а их концентрация в плазме возрастает (возрастает и токсическое действие препаратов). Известны ЛС, которые вызывают индукцию (усиление активности) или ингибирование (подавление активности) ферментов микросомального окисления в печени. Так, например, на фоне применения циметидина или эритромицина (ингибиторы цитохрома Р450) концентрация теофиллина в плазме может существенно увеличиваться.

Показатель  $T_{1/2}$  является одним из важнейших фармакокинетических параметров. Основываясь на величине  $T_{1/2}$ , можно рассчитать время наступления равновесного состояния, время полной элиминации препарата или предсказать концентрацию ЛС в любой момент (если препарат обладает кинетикой первого порядка). Однако существуют и другие фармакокинетические параметры, речь о которых пойдет ниже:

- **максимальная концентрация** ( $C_{max}$ ). Применение препарата безопасно только тогда, когда величина  $C_{max}$  находится в пределах терапевтического диапазона для данного ЛС;

- **время наступления максимальной концентрации** ( $T_{max}$ ), часто (но не всегда) совпадает с максимумом фармакологического действия ЛС при однократном

назначении;

— **площадь под фармакокинетической кривой (AUC)** — величина, пропорциональная общему количеству препарата в системном кровотоке;

- **биодоступность (F)** - доля препарата (% общей дозы), достигшая системного кровотока. При внутривенном введении весь препарат достигает системного кровотока, о биодоступности говорят лишь тогда, когда препарат назначают каким-либо другим путем (внутрь, внутримышечно, ректально и т.д.). Эта величина определяется как отношение AUC после внесосудистого введения к AUC после внутривенного введения. При одинаковых дозах, принятых внутрь и введенных внутривенно:

$$F = (AUC_{\text{ВНУТРЬ}} / AUC_{\text{ВНУТРИВЕННО}}) \cdot 100\%.$$

Если эти дозы (D) различаются:

$$F = [(AUC_{\text{ВНУТРЬ}} / AUC_{\text{ВНУТРИВЕННО}}) - (D_{\text{ВНУТРЬ}} / D_{\text{ВНУТРЬ}})] \cdot 100\%;$$

— **биоэквивалентность** — сравнительная величина, которая показывает различия в биодоступности различных лекарственных форм (таблетки и сироп) одного и того же ЛС или форм ЛС, выпускаемых различными фирмами;

— **общий клиренс (Cl)** — объем плазмы или крови, который полностью очищается от препарата в единицу времени. Этот параметр отражает элиминацию препарата из организма и выражается в миллилитрах в минуту или в литрах в час. Клиренс можно выразить как:

$$Cl = D / AUC,$$

где D — доза, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

Выведение ЛС в основном осуществляют почки и печень, поэтому общий клиренс представляет собой главным образом 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 — 200 мл/мин и желчный — 10 мл/мин, следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин. Другие пути выведения или внепеченочный метаболизм не имеют существенного практического значения и при расчете общего клиренса во внимание обычно не принимаются.

Величину клиренса в основном определяют функциональное состояние основных систем организма и объем и скорость кровотока в органе. Например, клиренс лидокаина, который интенсивно метаболизируется ферментами печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени, т.е. от объема притекающей к печени крови. При снижении печеночного кровотока на фоне сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается. В то же время клиренс других препаратов может зависеть в основном от функционального состояния метаболизирующих ферментов. При поражении гепатоцитов (гепатит, цирроз) клиренс ЛС будет резко снижаться, а концентрация в крови возрастать;

- **объем распределения (Vd)** - это гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всей введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови. Таким образом:

$$Vd = D / C_0,$$

где D - доза, C<sub>0</sub> — начальная концентрация.

Высокие значения объема распределения свидетельствуют о том, что препарат

активно проникает в биологические жидкости и ткани. Если препарат активно связывается (например, жировой тканью), его концентрация в крови может быть очень низкой, а объем распределения будет достигать нескольких сотен литров, намного превышая реальный объем организма человека. В связи с этим  $V_d$  также называют кажущимся объемом распределения. На основании объема распределения можно рассчитать нагрузочную дозу, т.е. дозу, необходимую для создания эффективной концентрации ЛС в крови (чем больше  $V_d$ , тем большей должна быть нагрузочная доза:  $D=V_d \cdot C$ ).

Объем распределения зависит от многих факторов (молекулярная масса ЛС, его ионизация и полярность, растворимость в воде и жирах). Возраст, пол, беременность, общее количество жира в организме также влияют на величину объема распределения. Объем распределения изменяется при некоторых патологических состояниях, особенно при заболеваниях печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Существует взаимосвязь между периодом полуэлиминации, объемом распределения и общим клиренсом, которая выражается формулой:

$$T_{1/2} = 0,693 \cdot V_d / Cl.$$

Уровень равновесной концентрации ( $C_{ss}$ ) также можно рассчитать математически. Ее величина прямо пропорциональна дозе ЛС [вернее, произведению дозы на биодоступность ( $F$ ), т.е. реальному количеству препарата, поступившему в организм] и величине  $T_{1/2}$ .  $C_{ss}$  обратно пропорциональна объему распределения:

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot F \cdot D \cdot T}{V_d \cdot t}$$

где  $t$  — интервал времени.

## 5.2. Факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение ЛС

Общая скорость всасывания зависит от морфологической структуры органа, в который вводится ЛС, и прежде всего от величины абсорбирующей поверхности. Наибольшую абсорбирующую поверхность имеет желудочно-кишечный тракт благодаря ворсинкам (около  $120 \text{ м}^2$ ), несколько меньшую — легкие ( $70\text{—}100 \text{ м}^2$ ). Кожа имеет малую поверхность (в среднем  $1,73 \text{ м}^2$ ), кроме того, всасывание ЛС через кожу затруднено из-за особенностей ее анатомического строения.

Для большинства препаратов проникновение в область рецепторов связано с прохождением нескольких **барьеров**:

- слизистая оболочка кишечника (или полости рта при сублингвальном приеме), эпителий кожи (при наружном применении препарата), эпителий бронхов (при ингаляциях);
- стенка капилляров<sup>12</sup>;

<sup>12</sup> Капилляры - мельчайшие кровеносные сосуды, через которые главным образом и происходят обмен веществ и поступление ЛС в ткани и органы человека. Препараты попадают в системный кровоток через капиллярную сеть кишечника, бронхов (ингаляционный путь введения), полости рта (при сублингвальном применении), кожи (трансдермальный путь введения) и подкожной жировой клетчатки (внутримышечный путь введения). Для того чтобы достигнуть органа-мишени, ЛС должно вновь преодолеть стенку капилляра.

- специфические капиллярные барьеры<sup>2</sup>:

— между системным кровотоком и системой кровоснабжения головного мозга (гематоэнцефалический барьер);

— между организмом беременной и организмом плода (плацента<sup>3</sup>).

Некоторые лекарства взаимодействуют со своими рецепторами на поверхности клеток, другие должны преодолеть клеточную мембрану (глюкокортикостероиды), мембрану ядра (фторхинолоны) или мембраны клеточных органелл (макролиды).

Состояние сердечно-сосудистой системы является определяющим фактором в распределении ЛС. Так, при шоке или сердечной недостаточности кровоснабжение большинства органов уменьшается, что ведет к снижению почечного и печеночного клиренса ЛС. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет возрастать.

ЛС способны преодолевать клеточные оболочки, не нарушая их целостности, с помощью ряда механизмов.

1. *Диффузия* — пассивный транспорт ЛС в ткани под воздействием градиента концентраций. Скорость диффузии всегда пропорциональна разнице между концентрациями ЛС снаружи и внутри клетки, т.е. подчиняется законам кинетики первого порядка. Процесс диффузии не требует энергетических затрат. Однако преодолеть клеточные оболочки, состоящие из гидрофобных липидов, способны только жирорастворимые ЛС.

2. *Фильтрация* позволяет ЛС поступать в организм через особые водные каналы в эпителиальных оболочках. Путем фильтрации в организм поступают лишь некоторые водорастворимые ЛС.

3. *Активный транспорт* — перемещение некоторых ЛС в организме независимо от градиента концентраций (при этом используется энергия АТФ). Активный транспорт может происходить быстрее, чем диффузия, но это потенциально насыщаемый механизм: молекулы сходного химического строения конкурируют между собой за ограниченное число молекул-переносчиков. С использованием этого механизма в организм поступают лишь те ЛС, которые по химическому строению близки к естественным веществам (препараты железа, 5-фторурацил).

Для абсорбции и транспорта ЛС в организме имеют значение растворимость, химическая структура и молекулярная масса ЛС. Переход препарата через клеточную оболочку определяет в первую очередь растворимость в липидах. Растворимость в жирах является свойством всей молекулы в целом, хотя ионизация молекулы ЛС способна уменьшать ее липофильность. Растворимость в воде увеличивается в присутствии в молекуле ЛС спиртовой группы (—ОН), амидной группы (—СО-NH<sub>2</sub>), карбоксильной группы (—СООН), конъюгатов с глюкуроновым радикалом и конъюгатов с сульфатным радикалом. Растворимость в липидах увеличивается в присутствии в молекуле ЛС бензольного кольца, стероидного ядра, галогеновых групп (—Вг, —Сl, —F). Способность молекулы к

<sup>2</sup>Эти барьеры образованы двойной системой капилляров, так кровь, поступающая в головной мозг, распределяется по капиллярам, из которых кислород и питательные вещества не поступают напрямую к клеткам, а адсорбируются в другую (внутреннюю) капиллярную систему

<sup>3</sup> Со способностью ЛС проникать через плаценту связано, как правило, нежелательное действие препаратов на плод.

ионизации характеризуется константой ионизации ( $K_a$ ), которую выражают в виде отрицательного логарифма ( $pK_a$ ). При  $pH$  раствора, равном  $pK_a$ , 50% вещества находится в ионизированном состоянии. Если  $pH$  меньше  $pK_a$  на 1 единицу, кислота переходит на 91% в неионизированное состояние, а щелочь ионизируется на 91%. Если  $pH$  меньше  $pK_a$  на 2 единицы, ионизируется уже 99% щелочи, а кислота оказывается неионизированной на 99%. Обратная картина отмечается тогда, когда  $pH$  больше  $pK_a$ .

Например, ацетилсалициловая кислота является жирорастворимой и имеет  $pK_a$  3,5. В желудке (при  $pH$  1,5) она представлена только неионизированной формой, благодаря гему легко проникает в стенку желудка. Однако после поступления в эпителиальные клетки желудка, в которых  $pH$  7,4, ацетилсалициловая кислота ионизируется и надолго задерживается в них. Одновременно она как сильная кислота повреждает слизистую оболочку. В тонкой кишке среда более щелочная ( $pH$  6,8—7,6), поэтому ацетилсалициловая кислота содержится в основном в ионизированной форме, что затрудняет ее всасывание.

Однако факторы ионизации и растворимости не являются решающими для всасывания и распределения ЛС. В приведенном выше примере большая часть ацетилсалициловой кислоты всасывается все же не в желудке, а именно в кишечнике (так как время ее пребывания в желудке невелико, а площадь всасывающей поверхности в несколько раз меньше площади кишечной стенки).

$pH$  внутренней среды организма постоянно поддерживается на уровне  $7,4 \pm 0,04$ , поэтому неионизированные вещества лучше всего проникают в ткани и клетки организма (а также преодолевают гематоэнцефалический барьер и плаценту).

Наконец, особенности выведения ЛС также могут быть связаны со степенью ионизации:  $pH$  мочи может варьировать в значительных пределах (от 4,6 до 8,2), обратное всасывание ЛС из первичной мочи<sup>13</sup> в значительной степени зависит от ее  $pH$ . В частности, уже упоминавшаяся нами в качестве примера ацетилсалициловая кислота становится более ионизированной при щелочном  $pH$  мочи и в этом случае почти не подвергается реабсорбции. Это обстоятельство используется при лечении передозировки салицилатов с применением ЛС, увеличивающих  $pH$  мочи.

Некоторые ЛС (например, дигоксин и левомицетин) вообще не имеют ионизируемых групп, поэтому их транспорт не зависит от величины  $pH$  среды, другие (гепарин) обладают химической структурой с настолько выраженной ионизацией, что остаются ионизированными практически при любых значениях  $pH$ . Некоторые патологические состояния способны изменять внутреннюю среду организма, например среда в полостях абсцессов кислая, что может повлиять на эффективность антибактериальных ЛС с высокой гидрофильностью.

### 5.3. Пути введения ЛС

Стремление влиять на параметры кинетики препаратов отразилось в

<sup>13</sup> В структурной единице почек — нефроне первоначально образуется большое количество так называемой первичной мочи (до 150 л/сут), состав которой (за исключением белков) близок к составу плазмы крови. Большая часть этой жидкости с растворенными в ней веществами подвергается обратному всасыванию (реабсорбция) в канальцах нефрона.

многообразии путей введения ЛС. Применяя различные пути введения, можно:

- обеспечить разную скорость развития эффекта и его различную продолжительность у одного и того же ЛС;
- значительно увеличить концентрацию ЛС в органе-мишени (например, при применении бронхорасширяющих препаратов в ингаляциях);
- увеличить системную концентрацию ЛС при внутривенном введении или ректальном применении по сравнению с приемом внутрь (для ЛС с эффектом первого прохождения через печень);
- уменьшить выраженность нежелательных лекарственных реакций (наружное применение глюкокортикостероидов, парентеральное введение ЛС, раздражающих слизистую оболочку желудка).

**Энтеральное введение ЛС.** К энтеральному пути введения ЛС относится прием препаратов внутрь, применение буккально и ректально. При этом объем и скорость всасывания ЛС из желудочно-кишечного тракта зависят, с одной стороны, от физико-химических свойств препаратов (водо- и жирорастворимость, константа диссоциации, молекулярная масса), особенностей лекарственной формы (препараты с медленным высвобождением), а с другой — от функционального состояния желудочно-кишечного тракта (величина рН и присутствие пищеварительных ферментов в просвете кишечника, скорость перемещения пищи, скорость кровотока в стенке кишечника). Кроме того, ряду ЛС свойствен метаболизм в стенке кишечника или под действием кишечной микрофлоры. Некоторые ЛС при одновременном назначении могут взаимодействовать между собой в желудочно-кишечном тракте (инактивация одного ЛС другим или конкуренция за всасывание).

**Прием препаратов внутрь.** Преимущества этого пути введения заключаются в простоте и удобстве для пациента. Обычно антибактериальные ЛС рекомендуется принимать до еды (абсорбция многих антибиотиков зависит от пищи), гипогликемизирующие средства, снижающие уровень сахара крови у больных сахарным диабетом, назначают до еды или во время еды, препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка (НПВС), назначают после еды. Недостатки приема ЛС внутрь:

- абсорбция многих ЛС зависит от приема пищи, функционального состояния желудочно-кишечного тракта и множества других факторов, которые на практике с трудом поддаются учету;
- не все ЛС способны хорошо всасываться в желудочно-кишечном тракте;
- некоторые ЛС (инсулин, пенициллин) разрушаются в желудке;
- часть ЛС оказывает нежелательные действия на желудочно-кишечный тракт — вызывает изъязвления (НПВС, доксициклин, калия хлорид) или отрицательно влияют на моторику желудочно-кишечного тракта (некоторые антациды);
- наконец, ЛС нельзя назначать внутрь больным в бессознательном состоянии и пациентам с нарушением глотания.

**На абсорбцию (всасывание) ЛС при приеме внутрь влияют:**

- **Моторика желудочно-кишечного тракта**, от которой зависит продолжительность пребывания ЛС в его различных отделах. Например, у больных мигренью моторика желудка замедлена, его опорожнение наступает позже, чем в норме. В результате при приеме НПВС у этих больных снижается абсорбция, а

эффекты НПВС становятся отсроченными. Эту ситуацию можно преодолеть, если одновременно с НПВС назначить средство, повышающее моторику желудка — метоклопрамид.

- **Кислотность в желудке** способна изменяться в довольно широких пределах, влияя на абсорбцию ЛС. Например, слабые органические основания (эритромицин, хинидин, теофиллин) в кислой среде подвергаются ионизации, препятствующей их всасыванию. Такие ЛС лучше принимать натощак и/или запивать слабощелочными растворами.

У больных с высокой кислотностью желудочного сока замедляется опорожнение желудка, что также влияет на всасывание препаратов. В этом случае можно перед приемом ЛС назначать вещества, нейтрализующие избыточную кислотность (молоко, минеральные воды). При антацидном (сниженная кислотность) состоянии опорожнение желудка наступает быстро и ЛС быстрее поступают в тонкую кишку.

- **Ферменты в просвете кишечника.** В кишечнике находится большое количество ферментов с высокой липолитической и протеолитической активностью, служащих для переваривания пищи. Ряд ЛС белковой и полипептидной природы, гормональные препараты (вазопрессин, кортикотропин, инсулин, прогестерон, тестостерон) в этих условиях почти полностью дезактивируются. Компоненты желчи способствуют растворению липофильных препаратов, а также растворяют оболочки таблеток и капсул с кишечнорастворимым покрытием.

- **Пища.** При одновременном приеме пищи и ЛС адсорбция препаратов может как замедляться, так и ускоряться. Например, яйца уменьшают всасывание железа; молоко, богатое ионами кальция, инактивирует тетрациклин и фторхинолоны, образуя с их молекулами хелатные комплексы. Абсорбция изониазида, леводопы и эритромицина уменьшается независимо от характера пищи. При приеме синтетических пенициллинов после еды их всасывание замедляется, а всасывание пропранолола, метопролола, апрессина, напротив, ускоряется (но абсорбция и биодоступность остаются прежними). Всасывание гризеофульвина увеличивается в несколько раз при приеме жирной пищи.

Некоторые ЛС, особенно при длительном применении, могут нарушать всасывание ряда ингредиентов пищи и в итоге вызывать различные патологические состояния. Так, гормональные оральные контрацептивы нарушают всасывание фолиевой и аскорбиновой кислот, рибофлавина, антикоагулянты непрямого действия подавляют всасывание витамина К, слабительные средства — всасывание жирорастворимых витаминов и т.д.

- **Лекарственная форма.** Скорость и полнота всасывания ЛС в желудочно-кишечном тракте зависят также от лекарственной формы. Лучше всего всасываются растворы, далее следуют суспензии, капсулы, простые таблетки, таблетки в оболочке и, наконец, лекарственные формы с замедленным высвобождением лекарственного средства. ЛС любой формы лучше всасывается, если его принимают через 2—3 ч после еды и запивают 200—250 мл воды.

В ряде случаев внутрь назначают ЛС, которые почти не всасываются в желудочно-кишечном тракте (аминогликозидные антибиотики, противоглистные ЛС). Это позволяет лечить некоторые заболевания кишечника, избегая

нежелательных системных эффектов препаратов.

**Буккальное применение ЛС.** Слизистая оболочка рта активно кровоснабжается, поэтому при применении препаратов буккально (или сублингвально) действие ЛС начинается быстро. При этом пути введения препарат не вступает во взаимодействие с желудочным соком, скорость всасывания не зависит от приема пищи или одновременного назначения других ЛС, кроме того, препараты, всасывающиеся в полости рта, не подвержены пресистемному метаболизму<sup>14</sup>.

Спектр средств, применяемых буккально, невелик и включает нитроглицерин и изосорбида динитрат (при стенокардии), нифедипин, каптоприл и клофелин (при гипертоническом кризе) и эрготамин (при мигрени). Действие препарата можно прервать в любой момент.

**Ректальное назначение ЛС.** Кровь от нижних отделов прямой кишки также поступает в системный кровоток, минуя печень. Этот путь введения используют для лекарственных средств с высоким пресистемным метаболизмом. Кроме того, ректально назначают некоторые ЛС, раздражающие слизистую оболочку желудка (НПВС). К ректальному введению препаратов прибегают при рвоте, морской болезни, у детей грудного возраста. Дозы ЛС при ректальном применении, как правило, равны (или незначительно превосходят) дозы этих средств для приема внутрь. Ректально назначают ЛС для местного лечения (при заболеваниях прямой кишки).

Недостатки этого пути введения заключаются в неприятных для пациента психологических моментах, кроме того, всасывание может замедляться, если прямая кишка содержит каловые массы.

### **Парентеральное введение ЛС**

**Внутрисосудистое (обычно внутривенное) введение ЛС** обеспечивает быстрое поступление ЛС в кровь, быстрое создание высокой системной концентрации и возможность управлять ей. Внутрисосудисто можно назначать ЛС, разрушающиеся в желудочно-кишечном тракте (пенициллин, инсулин), раздражающие желудочно-кишечный тракт или не способные всасываться в нем (аминогликозидные антибиотики). Внутрисосудисто вводят большинство средств для лечения неотложных состояний. К недостаткам этого пути введения относятся технические сложности внутрисосудистого доступа, риск развития инфекции в месте инъекций, быстрое нарастание концентрации препарата, тромбозы вен в месте введения ЛС (эритромицин) и болевые ощущения (калия хлорид).

Препараты с длительным периодом элиминации вводят струйно (болус), с коротким периодом полуэлиминации (лидокаин, окситоцин) — в виде длительных инфузий. Некоторые ЛС способны адсорбироваться на стенках капельниц (инсулин).

**Внутримышечное введение.** При внутримышечном введении всасывание препарата в кровь занимает около 10—30 мин. Принципиальных преимуществ этот

<sup>14</sup> Кровь, оттекающая от желудка и кишечника (исключая прямую кишку), собирается в воротную вену, в результате чего весь объем ЛС, принятого внутрь, первоначально проходит через печень, где может подвергнуться пресистемному (до поступления в системный кровоток) метаболизму. В связи с этим ЛС с высоким метаболизмом в печени не следует назначать внутрь. От слизистой оболочки рта кровь, минуя печень, поступает сразу в системный кровоток (через верхнюю полую вену).

путь введения ЛС не имеет. Следует помнить о риске местных осложнений (абсцессы), особенно при использовании концентрированных растворов препаратов.

**Подкожно** вводят инсулин и гепарин. После соответствующего обучения больной может делать инъекции самостоятельно. Повторные инъекции инсулина вызывают атрофию жировой ткани в месте введения, что сказывается на скорости всасывания ЛС.

**Ингаляционно** назначают препараты для терапии заболеваний легких и бронхов. Ингаляционный путь обеспечивает быстрое начало действия этих ЛС и их высокую концентрацию в области рецепторов. Биодоступность большинства ЛС при этом способе доставки не превышает 15—40% (из-за всасывания ЛС в полости рта и со слизистой оболочки крупных бронхов). Это обстоятельство позволяет ослабить нежелательные системные эффекты бронхолитиков и глюкокортикостероидов.

**Эндотрахеально** ЛС назначаются в реанимационной практике. Ряд ЛС (адреналин, атропин, налоксон) можно вводить больному в критическом состоянии через интубационную трубку, не дожидаясь создания внутрисосудистого доступа. Эти ЛС хорошо и очень быстро всасываются в трахее, эндотрахеальное введение не уступает по скорости развития эффекта внутривенному введению.

Кроме вышеперечисленных способов введения, в ряде случаев ЛС применяют **местно** (при лечении кожных, глазных, гинекологических заболеваний). Некоторые ЛС (нитраты, препараты для лечения морской болезни, половые гормоны) выпускаются в виде пластырей с медленным **трансдермальным** высвобождением действующего вещества.

#### 5.4. Распределение ЛС в организме

ЛС циркулируют в плазме частично в свободном виде, а частично будучи связанными с белками плазмы<sup>15</sup>. При этом фармакологически активна только не связанная с белками фракция. Свободная и связанная фракции находятся в состоянии равновесия: молекулы ЛС сравнительно быстро ( $T_{1/2}$  связи ЛС с молекулой альбумина составляет около 20 мс) переходят из одной фракции в другую.

Основным белком плазмы, связывающим ЛС (главным образом со свойствами *кислот*), является **альбумин**. Он обладает отрицательным зарядом. Альбумина в плазме настолько много, что полное насыщение каким-либо ЛС всех молекул альбумина происходит очень редко. Например, чтобы произошло насыщение всех белковых связей пенициллином, этот препарат нужно применять в чрезвычайно высоких дозах - 50—100 млн ЕД/сут<sup>2</sup>. Насыщение связи с альбумином может быть актуальным при применении клофибрата и дизопирамида.

Помимо альбумина, за связь с ЛС отвечают **липопротеины и  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин** (с этими переносчиками вступают в связь ЛС, имеющие свойства *оснований*). Концентрация гликопротеина увеличивается при стрессе, инфаркте миокарда и некоторых других заболеваниях. Некоторые ЛС связываются с поверхностью **эритроцитов** и других **форменных элементов крови** (хинидин,

<sup>15</sup> Транспортные белки плазмы отвечают за перенос кортизола, дигоксина, железа, меди и многих других веществ.

<sup>2</sup> Стандартная доза пенициллина при лечении тяжелых инфекций не превышает 12 млн ЕД.

аминазин).

В качестве связывающих веществ могут выступать практически все белки, а также форменные элементы крови. Набор связывающих компонентов в тканях еще больше. ЛС могут связываться с одним или несколькими белками. Например, тетрациклин на 14% связывается с альбуминами, на 38% - с различными липопротеинами, на 8% — с другими белками сыворотки крови. Обычно, когда идет речь о связывании ЛС с белками плазмы, имеется в виду суммарная связь данного вещества с белками и другими фракциями сыворотки.

Ряд тканевых структур также активно связывает определенные химические вещества. Например, ткань щитовидной железы накапливает соединения йода и меди, костная ткань — тетрациклины и т.д.

В большинстве случаев белок играет роль депо и участвует в регуляции баланса между связанным препаратом и его активной формой. Каждая удаленная из циркуляции (связь с рецептором, выведение из организма) молекула активного препарата возмещается путем диссоциации очередного белкового комплекса. Однако если сродство препарата к белкам и жирам тканей выше, чем к белкам плазмы, то его концентрация в плазме низкая, а в тканях высокая. Например, некоторые антибиотики накапливаются в тканях в концентрациях, в 5—10 раз и более превышающих плазменные (макролиды, фторхинолоны). Многие НПВС (ортофен, бутадиев) имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, поэтому уже через 12 ч после введения в плазме крови они практически отсутствуют, а их содержание в ткани сустава остается на высоком уровне.

Фармакологический эффект препарата определяется в первую очередь количеством несвязанного ЛС, так как именно эта фракция взаимодействует с рецепторами. Это особенно актуально для ЛС со связыванием с белками более чем на 85% (табл. 5.1). Например, сокращение связанной с белками фракции ЛС с 98 до 96% (при заболевании или вследствие конкуренции за связь с белком со стороны другого ЛС) означает увеличение концентрации свободной фракции препарата в 2 раза. Фармакологическое действие при этом может значительно усилиться (вплоть до появления симптомов передозировки). Связывание ЛС с белками крови способно изменяться:

- при нарушении функции почек. Считается, что в этой ситуации продукты метаболизма задерживаются в организме и могут конкурировать с ЛС за связь с альбумином;
- при печеночной недостаточности и некоторых формах анемии (малокровия). Увеличивается количество билирубина (желтуха), который также способен вытеснять молекулы ЛС из связи с альбумином. Таким образом, у больных может увеличиваться свободная фракция препаратов с высоким сродством к белкам (диазепам, фенитион);
- при снижении уровня альбумина (печеночная недостаточность, хронические инфекции, длительное голодание и другие патологические состояния);
- при беременности последнего триместра (причины изучены недостаточно);
- при конкуренции ЛС за связь с белком, когда более активные препараты вытесняют ЛС, имеющие меньшее сродство к этим белкам. Более подробно эти

вопросы рассматриваются в главе, посвященной взаимодействию ЛС;

- при насыщении связи ЛС с белками плазмы (см. выше).

**Таблица 5.1.** Степень связывания ЛС с белками плазмы

Препарат	Препарат в несвязанном виде, %		
	в норме	при почечной недостаточности	при печеночной недостаточности
Варфарин	1	-	-
Диазепам	2	-	6
Клофибрат	4	11	-
Дифенин	9	19	-
Хинидин	14	-	42
Тиопентал	16	28	-
Триметоприм	19	40	-
Теофиллин	35	-	71
Морфин	65	-	-
Дигоксин	75	82	-
Ампициллин	80	-	-
Парацетамол	95	-	-

## 5.5. Метаболизм ЛС

ЛС, как и всякое другое чужеродное вещество, независимо от своей структуры могут подвергаться **биотрансформации**. Биологическая цель этого процесса заключается в создании субстрата, удобного для последующей утилизации (в качестве энергетического или пластического материала), или в ускорении выведения этих веществ из организма.

Биотрансформация происходит под воздействием ряда ферментных систем, локализованных как в межклеточном пространстве, так и внутри клеток. Наиболее активно эти процессы протекают в печени, в стенке кишечника, плазме крови и в области рецепторов (например, удаление избытка медиатора из синаптической щели).

Все процессы метаболизма в организме человека подразделяются на две фазы. Реакции I фазы биотрансформации ЛС обычно несинтетические, а реакции II фазы — синтетические.

**Метаболизм I фазы** включает в себя изменение структуры ЛС путем его окисления, восстановления или гидролиза. Метаболизму I фазы подвергаются этанол (окисляется до ацетальдегида), лидокаин (гидролизуется до моноэтилглициллидида и глициллидида) и большинство других ЛС. Реакции окисления при метаболизме I фазы подразделяются на реакции, катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума (**микросомальные ферменты**), и реакции, катализируемые ферментами, локализованными в других местах (немикросомальные).

**Метаболизм II фазы** включает связывание молекул ЛС — сульфатирование, глюкуронидацию, метилирование или ацетилирование. Часть ЛС подвергается метаболизму II фазы непосредственно, другие препараты предварительно проходят через реакции I фазы. Конечные продукты реакций II фазы лучше растворимы в воде и поэтому легче выводятся из организма.

Продукты реакций I фазы имеют различную активность: чаще всего метаболиты ЛС не обладают фармакологической активностью или их активность снижена по сравнению с исходным веществом. Однако в некоторых случаях метаболиты могут сохранять активность или даже превосходить по активности исходное ЛС. Например, кодеин в организме человека метаболизируется до морфина (табл. 5.2). Процессы биотрансформации могут приводить к образованию токсичных веществ (метаболиты изониазида, лидокаина, метронидазола и нитрофуранов) или метаболитов с противоположными фармакологическими эффектами, например метаболиты неселективных агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов обладают свойствами блокаторов этих же рецепторов. В противоположность этому метаболит фенаcetина парацетамол не оказывает присущего фенацетину токсического действия на почки и постепенно заменил фенацетин в клинической практике.

Если ЛС имеет более активные метаболиты, такие метаболиты постепенно вытесняют предыдущие ЛС из употребления. Примерами ЛС, первоначально известных в качестве метаболитов других препаратов, являются оксазепам, парацетамол, амброксол. Существуют и так называемые пролекарства, которые исходно не дают полезных фармакологических эффектов, но в процессе биотрансформации превращаются в активные метаболиты. Например, L-допа, проникая через гематоэнцефалический барьер, превращается в мозге человека в активный метаболит дофамин. Благодаря этому удается избежать нежелательных эффектов дофамина, которые наблюдаются при его системном применении. Некоторые пролекарства лучше всасываются в желудочно-кишечном тракте (талампициллин).

**Таблица 5.2.** Активные метаболиты, образующиеся при биотрансформации ЛС

Лекарственное средство	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортриптилин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Бутадион	Оксифенилбутазон
Диазепам	Дезметилдiazепам
Дигитоксин	Дигоксин
Кодеин	Морфин
Кортизон	Гидрокортизон
Метилдофа	Метилнорадреналин
Преднизон	
Новокаинамид	Ацетилновокаинамид
Пропранолол	Гидроксипропранолол

Спиронолактон	Канкренон
Фенацетин	Парацетамол
Хлордиазепоксид	Оксазепам

На биотрансформацию ЛС в организме влияют возраст, пол, характер питания, сопутствующие заболевания, факторы внешней среды и др. Поскольку печень является основным органом метаболизма ЛС, любое нарушение ее функционального состояния отражается на фармакокинетике препаратов. При заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает.

**Пресистемный метаболизм** (или метаболизм первого прохождения). Под этим термином понимают процессы биотрансформации до поступления ЛС в системный кровоток. Реакции пресистемного метаболизма проходят в просвете кишечника. Некоторые ЛС метаболизируются неспецифическими ферментами кишечного сока (пенициллин, аминазин). Биотрансформация метотрексата, леводопы, допамина в кишечнике обусловлена ферментами, выделяемыми кишечной флорой. В стенке кишечника моноамины (тирамин) частично метаболизируются моноаминоксидазой, а хлорпромазин сульфатируется в кишечной стенке. Эти реакции проходят также в легких (при ингаляционном введении) и в печени (при приеме внутрь).

Печень имеет низкую способность к экстракции (метаболизм + выведение с желчью) диазепама, дигитоксина, изониазида, парацетамола, фенobarбитала, фенитоина, новокаинамида, теofilлина, бутамида, варфарина, промежуточную — аспирина, кодеина, хинидина, высокую — пропранолола, морфина, лидокаина, лабеталолола, нитроглицерина, эрготамина. Если в результате активного пресистемного метаболизма образуются метаболиты с меньшей фармакологической активностью, чем исходное ЛС, предпочтительнее парентеральное введение ЛС. Примером ЛС с высоким пресистемным метаболизмом является нитроглицерин, который высокоактивен при сублингвальном приеме или внутривенном введении, но при приеме внутрь полностью утрачивает свое действие. Пропранолол оказывает одинаковое фармакологическое действие при внутривенном введении в дозе 5 мг или при приеме внутрь в дозе около 100 мг. Высокий пресистемный метаболизм полностью исключает прием внутрь гепарина или инсулина.

**Микросомальное окисление.** Ключевую роль в реакциях биотрансформации I фазы играют два микросомальных фермента: НАДФ-Н-цитохром С-редуктаза и цитохром Р450. Существует более 50 изоферментов цитохрома Р450, сходных по физико-химическим и каталитическим свойствам. Большая часть цитохрома Р450 в организме человека располагается в клетках печени. Различные ЛС подвергаются биотрансформации с участием различных изоферментов цитохрома Р450 (табл. 5.3).

Активность ферментов микросомального окисления может изменяться под воздействием некоторых ЛС - **индукторов и ингибиторов микросомального окисления** (см. табл. 5.3). Это обстоятельство следует учитывать при одновременном назначении нескольких ЛС. В ряде случаев наблюдается полное насыщение определенного изофермента цитохрома Р450, что влияет на фармакокинетику препарата.

**Таблица 5.3.** Некоторые изоферменты цитохрома P450 и их субстраты

Изофермент цитохрома P450	Субстраты	ЛС, модифицирующие активность изоферментов CYP-450	
		индукторы	ингибиторы
CYP1A2	Теofilлин Парацетамол Никотин Варфарин Пропранолол	Омепразол (индукция этого изофермента есть у курильщиков)	α-Нафтофлавон
CYP2C9	НПВС	Рифампицин	Сулфафеназол
CYP2C19	Амитриптилин Диазепам Омепразол Пропранолол		Транилципромин
CYP2E1	Этанол Парацетамол	Этанол Изониазид	4- Метилпиразол
CYP2D6 CYP3A4	Амиодарон Метопролол Декстрометорфан Кодеин	Неизвестны	Гуанидин Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин)
	Эритромицин Хинидин Блокаторы кальциевых каналов Омепразол Кларитромицин Варфарин	Карбамазепин Дексаметазон Фенобарбитал Фенитоин Рифампицин	Флуконазол Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуокситин) Эритромицин Кларитромицин

Цитохром P450 способен биотрансформировать практически все известные человеку химические соединения и связывать молекулярный кислород. В результате реакций биотрансформации, как правило, образуются неактивные или малоактивные метаболиты, более быстро выводимые из организма.

Курение способствует индукции ферментов системы цитохрома P450, в результате чего ускоряется метаболизм ЛС, подвергающихся окислению с участием изофермента CYP1A2 (см. табл. 5.3). Влияние табачного дыма на активность гепатоцитов сохраняется до 12 мес после прекращения курения. У вегетарианцев биотрансформация ЛС замедлена. У лиц пожилого возраста и детей до 6 мес активность микросомальных ферментов также может быть снижена.

При высоком содержании в пище белков и интенсивной физической нагрузке метаболизм ускоряется.

## 5.6. Выведение препаратов из организма

ЛС выводятся из организма как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Большинство ЛС выводятся из организма почками, кроме того, в выведении препаратов могут принимать участие легкие, грудное молоко, потовые железы, печень (с желчью выводятся хлорамфеникол, морфин, рифампицин, тетрациклин), слюнные железы.

Выведение ЛС почками происходит в результате:

- **клубочковой фильтрации** (в клубочках нефронов<sup>1</sup> каждую минуту фильтруется из крови около 120 мл жидкости, содержащей ионы, продукты метаболизма и ЛС). Преимущественно путем клубочковой фильтрации из организма удаляются дигоксин, гентамицин, новокаиамид, метотрексат. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяют по величине клиренса креатинина. Клиренс препаратов, которые элиминируются из организма только благодаря клубочковой фильтрации, равен произведению СКФ на долю препарата, которая находится в плазме в несвязанном виде (f):

$$Cl = f \cdot \text{СКФ};$$

— **пассивной реабсорбции в канальцах**. Из клубочков первичная моча попадает в канальцы нефрона, где часть жидкости и растворенных в ней веществ может всасываться обратно в кровь. При этом клиренс ЛС меньше СКФ:

$$Cl < f \cdot \text{СКФ}.$$

Процесс реабсорбции зависит от величины рН первичной мочи и ионизации ЛС. Например, при рН первичной мочи более 7 слабые кислоты (аспирин) будут реабсорбироваться хуже, так как в этом случае увеличивается их ионизация. При этих же условиях увеличится реабсорбция слабых оснований (амфетамин);

- **активной секреции** в почечных канальцах (например, пенициллин). При этом клиренс ЛС всегда больше СКФ:

$$Cl > f \cdot \text{СКФ}.$$

### 5.7. Контроль концентрации ЛС в клинической практике

Сведения о фармакокинетических параметрах ЛС дают возможность определить адекватные пути введения ЛС, режим дозирования, а также внести коррективы для больных с нарушением экскреции ЛС (почечная и печеночная недостаточность).

**Насыщающая доза.** Для многих ЛС известна терапевтическая концентрация в крови, обеспечивающая, с одной стороны, постоянство и должный уровень фармакологического действия, а с другой — отсутствие нежелательных эффектов. Например, в результате клинических исследований стало известно, что терапевтическая концентрация дигоксина составляет 15 мкг/кг, а теofilлина — 10—15 мкг/мл. В концентрации < 10 мкг/кг теofilлин не оказывает терапевтического действия (расширение бронхов), а при концентрации > 15 мкг/кг отмечается нежелательное действие в виде увеличения числа сердечных сокращений, повышения потребности миокарда в кислороде, могут возникнуть нарушения сердечного ритма, а также тошнота и рвота.

**Поддерживающая доза.** Так как определенная часть препарата постоянно выводится из организма, для поддержания концентрации требуются его повторные введения. Если период полуэлиминации равен 40 ч (дигоксин), то поддерживающая доза будет равна 0,45 мг (т.е. 0,5 насыщающей дозы) каждые 40 ч или (чтобы обеспечить более постоянный уровень концентрации в крови)  $(0,45 \text{ мг} \cdot 24 \text{ ч}) / 40 \text{ ч} = 0,27 \text{ мг}$  каждые 24 ч.

В другом примере насыщающая доза теofilлина оказалась равной 200 мг, а  $T_2$  для этого ЛС равен 6 ч (от 3 до 9 ч). Следовательно, каждые 6 ч больной должен дополнительно получить примерно 100 мг теofilлина. Однако  $T_{1/2}$  теofilлина

неодинаков для всех больных, например у детей он равен 3,5 ч, у курильщиков — 5,5 ч (индукция никотином цитохрома P450 в печени). Заболевания печени и почек, а также прием эритромицина увеличивают  $T_2$  до 20 ч, поэтому в каждом случае потребуется коррекция поддерживающей дозы.

**Дозы ЛС при почечной недостаточности.** Как уже было сказано, заболевания почек с их функциональной недостаточностью существенно влияют на фармакокинетику ЛС. Более того, повышение концентрации некоторых ЛС у больных с хронической почечной недостаточностью может привести к усилению их действия и появлению нежелательных эффектов.

Универсальным показателем СКФ является клиренс креатинина. Для ЛС, выделение которых происходит в основном благодаря клубочковой фильтрации, между клиренсом ЛС и клиренсом креатинина существует прямо пропорциональная зависимость:

$$Cl_r = k \cdot (Cl_{cr}),$$

где  $k$  - константа пропорциональности,  $Cl_{cr}$  — клиренс креатинина.

Таким образом, количество выделяемого ЛС в процентах общей дозы ЛС за единицу времени равно:

Выделение ЛС (%) = выделение ЛС через почки (%) + выделение ЛС другими путями (%) или выделение ЛС (%) =  $k \cdot (Cl_{cr})$  + выделение ЛС другими путями (%).

*Пример расчета:* гентамицин (антибиотик с выраженным токсическим действием на почки) выводится практически только путем клубочковой фильтрации, и лишь 2% его количества удаляется из организма, минуя почки. Константа пропорциональности клиренса креатинина и клиренса гентамицина составляет 0,3. Как должна измениться доза гентамицина у больного с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина = 20 мл/мин)?

У здорового человека доля гентамицина, выделяемая за сутки из организма, составляет:

$$(100 \text{ мл/мин} \cdot 0,3) + 2\% = 32\% \text{ содержания гентамицина в крови.}$$

При снижении клиренса креатинина до 20 мл/мин эта величина составит:

$$(20 \text{ мл/мин} \cdot 0,3) + 2\% = 8\%.$$

Выведение гентамицина у больного с хронической почечной недостаточностью будет происходить в  $32\% : 8\% = 4$  раза медленнее, следовательно, поддерживающую дозу этого препарата следует уменьшить в 4 раза по сравнению с обычной.

*Другой пример:* дигоксин выводится из организма как почками, так и (на 14%) печенью. Константа пропорциональности клиренса креатинина и клиренса дигоксина составляет 0,2. Как следует изменить поддерживающую дозу дигоксина у больного с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина = 20 мл/мин)?

У здорового человека доля дигоксина, выделяемая за сутки, составляет:

$$(100 \text{ мл/мин} \cdot 0,2) + 14\% = 34\% \text{ содержания дигоксина в крови.}$$

При снижении клиренса креатинина до 20 мл/мин эта величина составит:

$$(20 \text{ мл/мин} \cdot 0,2) + 14\% = 18\%.$$

Таким образом, в рассмотренном примере дозу дигоксина нужно уменьшить в  $34\% : 18\% = 1,9$  раза. В общем случае при хронической почечной недостаточности предпочтение отдают тем ЛС, которые выводятся из организма преимущественно печенью.

Представление о фармакокинетических параметрах ЛС позволяет предсказать

концентрацию ЛС в плазме в любой момент, хотя в ряде случаев результаты могут оказаться неточными. Например, больной несистематически принимал назначенное ЛС (пропуски в приеме ЛС, ошибки в дозах) или на концентрацию ЛС влияли факторы, не поддающиеся математическому моделированию (одновременный прием нескольких препаратов, различные заболевания, способные изменять показатели фармакокинетики). В связи с этим часто приходится прибегать к экспериментальному исследованию концентрации ЛС в крови.

Необходимость экспериментальных исследований возникает также при внедрении в клиническую практику новых ЛС или их форм, а также при исследовании биоэквивалентности препаратов от различных производителей.

В клинической практике концентрацию ЛС измеряют в основном когда:

— концентрация в плазме четко коррелирует с клиническим эффектом ЛС, но его эффективность трудно оценить клинически, например если препарат назначают для профилактики редких проявлений заболевания (эпилептический припадок или пароксизм аритмии). В этих случаях целесообразнее однократно оценить уровень концентрации ЛС, чем ожидать клинического эффекта или неудачи лечения неопределенно долгое время. В ряде случаев оценка клинического эффекта может быть затруднена из-за неадекватного контакта с больным;

— трудно различить клиническое и нежелательное действие одного и того же средства. Например, дигоксин, назначенный для профилактики аритмий, при превышении терапевтической концентрации сам способен вызвать аритмию. В этом случае тактика дальнейшего лечения (отмена дигоксина или увеличение его дозы для достижения большего антиаритмического эффекта) полностью зависит от концентрации препарата в крови;

— препарат вызывает потенциально опасные побочные эффекты (аминогликозиды, цитостатики);

— передозировка ЛС (для оценки тяжести и выбора тактики лечения);

— нарушения метаболизма или элиминации ЛС (печеночная недостаточность или хроническая почечная недостаточность).

Необходимости в исследовании концентрации ЛС нет, если:

— ЛС представляется вполне безопасным и обладает большим терапевтическим диапазоном;

— эффект ЛС легко поддается клинической оценке;

— эффект ЛС мало зависит от концентрации и/или долго продолжается после того, как препарат полностью выводится из плазмы (гормональные препараты, некоторые препараты, используемые для терапии рака, ингибиторы моноаминоксидазы и ацетилхолинэстеразы);

— действие ЛС происходит в результате образования активных метаболитов;

— для действия препарата более важна тканевая концентрация (антибиотики).

В последнее время появилась возможность оценить эффективность лечения, исходя из концентрации ЛС в моче (антибиотики при мочевой инфекции), мокроте, а также концентрации ЛС непосредственно в тканях и органах человека, определенной радионуклидными методами. Однако эти способы исследования фармакокинетики используются только в научных исследованиях и пока не введены в клиническую практику.

# ГЛАВА

## 6

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА

*Фармакогенетика* изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика является молодой дисциплиной, возникшей на стыке фармакологии и генетики. Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС была известна давно, но лишь бурное развитие молекулярной биологии и реализация международной программы «Геном человека» позволили приблизиться к пониманию генетических механизмов, лежащих в их основе. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.) находятся под генетическим контролем. Любые спонтанные изменения в генах<sup>1</sup> (мутации<sup>2</sup>) приводят к изменению фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС, в результате чего изменяются эффективность и безопасность терапии. Подобные спонтанно возникающие мутации, наследуемые из поколения в поколение, являются причиной различий в фармакологическом ответе на ЛС в популяции. Это явление получило название **генетического полиморфизма**<sup>3</sup>. В последнее десятилетие благодаря разработке метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) стало возможно выявлять такие мутации генов методами, названными генотипированием<sup>4</sup>. Генотипирование позволяет прогнозировать ответ на введение ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность лечения, так как выявленная мутация у больного требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.)- Типирование генов, ответственных за фармако-кинетику и фармакодинамику ЛС, широко внедряется в клиническую практику.

<sup>1</sup> Ген - единица наследственной информации, способная к воспроизведению, расположенная в определенном локусе хромосомы и соответствующая определенному участку молекулы ДНК

<sup>2</sup> Мутация - спонтанно возникающее естественное или искусственно вызываемое стойкое изменение в нуклеотидной последовательности гена, ведущее к изменению синтеза соответствующего белка

<sup>3</sup> Генетический полиморфизм - варибельность фармакологического ответа на ЛС в популяции, обусловленная наследованием мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС

<sup>4</sup> Генотипирование — определение мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС с помощью ПЦР

Новое направление генетики, занимающееся разработкой подобных методик, называется фармакогеномикой. Следует отметить, что мутации генов, приводящие к изменению фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, могут ассоциироваться с некоторыми заболеваниями (онкопатология, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, атеросклероз и др.), поэтому фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию этиологии и патогенеза этих заболеваний.

### 6.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС

Генетические факторы влияют на все этапы фармакокинетики ЛС: всасывание, распределение, метаболизм (биотрансформацию), выведение (см. главу 5). Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм ферментов метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм свойствен как **ферментам I фазы метаболизма** (изоферменты цитохрома P450, дигидропиримидин-дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и **ферментам II фазы метаболизма** (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид-гидролаза). Экспрессия мутантных генов приводит к синтезу ферментов с измененной активностью, что обуславливает изменение скорости метаболизма ЛС (замедление или ускорение). В зависимости от скорости метаболизма ЛС популяцию разделяют на следующие группы.

- Экстенсивные (активные) метаболизаторы (*extensive metabolism*), имеющие нормальный ген того или иного фермента. К активным метаболизаторам принадлежит большинство населения.

- Медленные метаболизаторы (*poor metabolism, PM*) - носители мутаций гена, либо приводящих к синтезу дефектного фермента, либо вовсе не синтезирующих данный фермент. У медленных метаболизаторов ЛС накапливаются в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных лекарственных реакций вплоть до интоксикации. В связи с этим медленным метаболизаторам нужно тщательно подбирать дозу ЛС.

- Сверхактивные, или быстрые, метаболизаторы (*ultraextensive metabolism*) — носители мутаций, приводящих к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше среднетерапевтической.

Распространенность медленных и быстрых метаболизаторов по различным ферментам метаболизма ЛС в различных популяциях представлена в табл. 6.1.

Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм **изоферментов цитохрома P450**: 2D6 (CYP2D6) метаболизирует около 20% всех известных ЛС, 2C9 (CYP2C9) метаболизирует 18,5% ЛС, а также полиморфизм изофермента 2C19: CYP2C19 метаболизирует около 8,3% ЛС. В конце 70-х годов XX в. отмечено различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин (ЛС из группы  $\alpha$ -адрено-блокаторов). Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У медленных метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект препарата был наиболее

выражен. Позднее было показано, что у медленных метаболизаторов замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе фенацетина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаина, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина, метопролола. Так, например, у медленных метаболизаторов по цитохрому 2D6 при применении кардиоселективного β-адреноблокатора метопролола гораздо чаще наблюдается бронхоспазм (мето-пролол накапливается в крови в таких концентрациях, при которых кардиосе-лективность теряется). Фармакологический ответ на кодеин у медленных метаболизаторов по цитохрому 2D6 также изменен — менее выражен анальгетический эффект. Этот феномен объясняется снижением O-деметилирования кодеина, при котором образуется морфин. Медленным метаболизаторам для предотвращения нежелательных лекарственных реакций и интоксикации чаще всего необходима коррекция дозы ЛС-субстратов цитохрома P450.

Наиболее распространенные клинически значимые мутантные аллели<sup>2</sup> изоферментов цитохрома P450 представлены в табл. 6.2.

Имеются данные о том, что у медленных метаболизаторов по цитохрому 2D6 чаще развиваются некоторые злокачественные новообразования: рак мочевого пузыря, желудка, глотки, легких (особенно у курильщиков), первичный рак печени. Предполагают, что причиной большей распространенности рака легкого у данной категории пациентов является их неспособность мета-болизировать никотин.

Влияние генетических факторов на всасывание, распределение и выведение ЛС изучено недостаточно, их клиническое значение требует уточнения. Однако имеются данные о роли генетического полиморфизма гликопротеина P, который представляет собой белок-переносчик, локализованный на мембране клеток кишечника (энтероцитах) и играющий роль своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС (дигоксин, верапамил, дилтиазем, ингибиторы ВИЧ-протеазы, колхицин, циклоспорин А и др.) из клетки в просвет кишечника. Гликопротеин P является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от чужеродных химических соединений (ксенобиотиков). Идентифицировано несколько мутаций в гене гликопротеина P, приводящих к изменению фармакокинетики перечисленных выше ЛС.

**Таблица 6.1.** Распространенность медленных и быстрых метаболизаторов фермента метаболизма в различных популяциях по отдельным

Фермент метаболизма	Фенотип	Популяция (этническая группа)	Частота, %
CYP2C6	Медленные метаболизаторы	Белое население США	6
		Афроамериканцы	2
		Коренное население Северной Америки	1-4
		Арабы	1
		Китайцы	0,7-1
		Европейцы	5-10
		Словаки	4

CYP2C9		Японцы	0
		Ганийцы	0-7 1
		Нигерийцы	0-8,1
		Египтяне	1,4
		Гренландцы	3 2
		Жители Гонконга	20
	Быстрые метаболиторы	Европейцы	20
		Испанцы	7
		Скандинавы	1,5
	Медленные метаболиторы	Белое население США	0,06
		Афроамериканцы	0,05
		Китайцы	0,026
Европейцы			
Медленные метаболиторы	Белое население США	4	
	Коренное население Северной Америки	23	
	Европейцы Азиатское население	2-5	
Дигидропиримидинди-гидрогеназа N-ацетилтрансфераза	Медленные метаболиторы (ацетиляторы)	Японцы	15—20 0,01
		Белое население США	60
		Афроамериканцы	60
		Коренное население Северной Америки	20
		Европейцы	50-58,6
		Монголоиды	10-15
		Эскимосы	10,5
		Японцы	12
		Китайцы	22
		Индуусы	59
		Московская популяция	46
		Египтяне	90
тиопурин S-метилтрансфераза	Медленные метаболиторы -	Афроамериканцы	4,6
		Европейцы	3 7

**Таблица 6.2.** Наиболее распространенные клинически значимые мутантные аллели изоферментов цитохрома P450

Мутантный аллель	Изменение нуклеотид-ной последовательности гена	Изменение аминокислотной последовательности белка	Результат мутации
------------------	---	---	-------------------

CYP2D6 3A	Выпадение аденилового нуклеотида в положении 2549	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6
CYP2D6 4A	Замена цитидилового нуклеотида тимидиловым в положении 100	Замена пролина в цистеи-ном положении 34	Снижение активности цитохрома 2D6
CYP2D6 5	Выпадение гена	Отсутствие синтеза белка	Отсутствие активности цитохрома 2D6
CYP2C9 2	Замена цитидилового нуклеотида тимидиловым в положении 430	Замена аргинина в цистеи-ном положении 144	Снижение активности цитохрома 2C9
CYP2C9 3	Замена аденилового нуклеотида цитидиловым в положении 1075	Замена изолейцина лейцином в положении 359	Снижение активности цитохрома 2C9
CYP2A6 2	Замена тимидилового нуклеотида адениловым в положении 1075	Замена лейцина в гистиди-ном положении 160	Снижение активности цитохрома 2A6

## 6.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах ряда белков — фармакологических мишеней для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.). Хорошо изучена мутация гена  $\beta_2$ -адренорецептора, результатом которой стала замена в положении 16 аргинина глицином. У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов  $P_3$ -адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов («сю\уп»-регуляции).

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований и получил название I/O полиморфизма. У лиц с п-генотипом ингибиторы АПФ вызывают более значительное снижение уровня ангиотензина II и альдостерона.

# ГЛАВА

# 7

# ФАРМАКОДИНАМИКА

*Клиническая фармакодинамика* — раздел клинической фармакологии, изучающий изменения определенных функций организма в ответ на действие ЛС. Фармакодинамика изучает локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты ЛС, силу и длительность их действия. Связываясь с клетками органов-мишеней, ЛС модифицирует функции рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, что в конечном итоге и приводит к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма.

Влияние ЛС на функции органа или ткани обусловлено прямым или косвенным воздействием на биохимические субстраты, от которых зависит та или иная функция. Прямое взаимодействие с субстратом чаще всего осуществляется путем соединения ЛС со **специфическими рецепторами**, которыми могут быть любые функционально значимые макромолекулы или их фрагменты.

**Химическая природа молекул-мишеней** сложна и неоднородна. Специфические рецепторы имеют определенное пространственное расположение функциональных групп. Некоторые рецепторы, в частности н-холинорецепторы скелетных мышц, выделены в изолированном виде и установлено их детальное строение.

Большинство специфических рецепторов относится к клеточным протеинам, локализованным либо на клеточной мембране (холинорецепторы, инсулиновые рецепторы и др.), либо в цитоплазме (рецепторы большинства стероидных гормонов). Известны специфические рецепторы и иной химической природы, например ядерные нуклеиновые кислоты, с которыми взаимодействуют ал-килирующие противоопухолевые средства. Специфические рецепторы также могут быть представлены липидами, нуклеотидами, гликозидами.

Существует большое количество специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов. Так, гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с 4 основными типами рецепторов, 3 из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а 4-й представляет собой растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов):

- **Рецепторы 1-го типа** (80% всех рецепторов), например адрено-, м-холинорецепторы, опиоидные рецепторы, сопряжены с G-белками. Лиганды<sup>17</sup> этих рецепторов чаще всего гидрофильны. Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны и приводит к активации G-белков, в свою очередь стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную системы и ионные каналы.

- **Рецепторы 2-го типа** представляют собой тирозинкиназы (например, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста и др.). Связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора вызывает активацию протеинкиназного внутриклеточного домена и приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.

- **Рецепторы 3-го типа** — н-холинорецепторы, глициновые и другие рецепторы, представленные катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов, т.е. к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.

- **Рецепторы 4-го типа** — внутриклеточно расположенные рецепторы. В активированном состоянии они проникают в ядро, где изменяют экспрессию отдельных генов.

Специфические рецепторы имеют определенную *локализацию*. Например, м-холинорецепторы локализованы в постсинаптических мембранах эффекторных клеток в области окончаний холинергических волокон; опиоидные рецепторы в ЦНС связаны с нейронами серого вещества, области водопровода и задних рогов спинного мозга.

Соединение ЛС со специфическими рецепторами могут обеспечивать различные *химические связи*, имеющие неодинаковую прочность. Эти связи могут диссоциировать, что объясняет обратимость действия ЛС. Более прочны ковалентные связи, которые обеспечивают длительное и часто необратимое действие веществ (например, алкилирующих противоопухолевых средств). Но большинство ЛС соединяется с рецепторами обратимо. При этом, как правило, характер соединения весьма сложен: в нем могут участвовать связи сразу нескольких типов, что во многом определяется комплементарностью вещества и рецептора и соответственно степенью их сближения между собой.

Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином *«аффинитет»*. Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать разным аффинитетом к ним. Вещества с более высоким аффинитетом могут

---

<sup>17</sup> Лиганды — молекула, ион или группа молекул, которые связываются с другими химическими соединениями с образованием функционально значимых комплексов.

вытеснять вещества с меньшим аффинитетом из соединения с рецепторами. Для определения равновесного состояния между «оккупированными» рецепторами (DR), свободными рецепторами (R) и свободным веществом (D) используется константа диссоциации ( $K_D$ ):  $K_D = D \cdot R / DR$ .

Отрицательный логарифм  $K_D$  ( $pK_D$ ) является показателем аффинитета.

Способность веществ после их взаимодействия с рецепторами вызывать биохимические или физиологические реакции, соответствующие функциональной значимости этих рецепторов, называют *внутренней активностью*. Внутренняя активность какого-либо вещества определяется отношением величины его максимального эффекта к величине максимального эффекта другого (стандартного) вещества. Так, если внутреннюю активность вещества А принять за единицу, а максимальный эффект вещества Б составляет 50% максимального эффекта вещества А, то внутренняя активность вещества Б составит 0,5.

Вещества, обладающие как аффинитетом, так и внутренней активностью, называют *агонистами*. Вещества с выраженной внутренней активностью называют *полными агонистами*, а вещества с менее выраженной активностью — *частичными (парциальными) агонистами*. Активность агониста в большинстве случаев пропорциональна скорости образования и диссоциации комплекса с рецептором. Вещества, обладающие аффинитетом и не имеющие внутренней активности, но способные препятствовать действию агонистов, называют *антагонистами*. Антагонистами полных агонистов могут быть и частичные агонисты (агонисты-антагонисты), например частичный агонист опиатных рецепторов налорфин действует аналогично полному агонисту этих рецепторов морфину, хотя и слабее последнего. При совместном их применении налорфин ослабляет или устраняет эффекты морфина, в частности устраняется угнетающее действие морфина на дыхание.

Если антагонист связывается с рецептором обратимо (благодаря слабым вандервальсовым или водородным связям), то он, согласно закону действующих масс, может быть вытеснен при высокой концентрации агониста. Например, у больных, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы, на фоне физической нагрузки происходит увеличение частоты сердечных сокращений, что свидетельствует о способности медиатора симпатической нервной системы — норадреналина — частично устранить действие  $\beta$ -адреноблокатора. Таким образом, агонист и антагонист конкурируют за связь с рецептором по закону действующих масс, т.е. вступают в **конкурентный антагонизм между собой**. Реже в клинической практике применяют антагонисты, которые необратимо (ковалентно) связываются с рецептором. В этом случае даже при увеличении концентрации агониста не удастся восстановить реакцию на стимуляцию рецептора. Подобный антагонизм получил название **неконкурентного**.

В целом организме агонисты и антагонисты вызывают изменения тех или иных физиологических функций. Действие антагонистов обусловлено тем, что они препятствуют влиянию на специфические рецепторы соответствующих естественных лигандов (например, антагонист м-холинорецепторов атропин препятствует действию на них агониста ацетилхолина). Изменения, которые непосредственно связаны с взаимодействием веществ со специфическими

*рецепторами*, обозначают термином «*первичная фармакологическая реакция*», которая может быть началом целой серии реакций, приводящих к стимуляции или угнетению определенных физиологических функций. *Изменения функций органов или систем* (например, изменения силы и частоты сердечных сокращений, тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, секреции желез, артериального давления и др.), вызываемые ЛС, обозначают как *фармакологические эффекты* данного ЛС. Например, для сердечных гликозидов первичной фармакологической реакцией является угнетение активности транспортной  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФ-азы волокон миокарда, которую считают специфическим рецептором для сердечных гликозидов. В связи с этим нарушаются поступление калия в клетки и выход из них натрия, увеличивается содержание кальция в цитоплазме, что способствует взаимодействию актина и миозина. В результате увеличивается сила сердечных сокращений, что служит одним из фармакологических эффектов сердечных гликозидов.

Продолжительное воздействие агонистов на специфические рецепторы нередко сопровождается их *десенситизацией* (снижением чувствительности). Десенситизация может быть связана с изменениями структуры рецептора, уменьшением их количества (плотности) (в результате ускоренного разрушения или уменьшения синтеза) или с нарушением процессов, которые следуют за возбуждением рецепторов. При этом фармакологические эффекты агонистов становятся менее выраженными.

В большинстве случаев фармакологические эффекты ЛС связаны с их воздействием на соответствующие специфические рецепторы. Однако действие некоторых лекарственных веществ не связано с рецепторами. Так, для осмотических диуретиков маннита и мочевины не существует специфических рецепторов. Эти вещества повышают осмотическое давление в почечных канальцах, вследствие чего нарушается реабсорбция воды и увеличивается диурез. Со специфическими рецепторами не связано действие адсорбирующих средств, комплексонов.

Способы, которыми ЛС вызывают те или иные фармакологические эффекты, обозначают термином «*механизмы действия*». Это понятие используют для объяснения действия ЛС на молекулярном, органном и системном уровнях. Механизмы действия отдельных ЛС изучены в разной степени, исследования в этой области ведутся постоянно, причем представления о механизме действия того или иного ЛС по мере получения новых данных могут не только уточняться, но и существенно изменяться.

Предметом фармакодинамики являются также виды действия лекарственных средств. Различают местное, резорбтивное (системное) и рефлекторное действие, главное и нежелательное действие, прямое и косвенное действие, обратимое и необратимое действие, избирательное и неизбирательное, терапевтическое и токсическое действие.

Примером *местного* действия может быть действие местных анестетиков при поверхностной анестезии. Препараты, тем или иным образом попадающие в системный кровоток, оказывают *резорбтивное* (системное) действие. *Рефлекторно* действуют, например, раздражающие вещества.

*Главным* (основным) называют действие вещества, которое используется в лечебных целях в каждом конкретном случае (в других случаях оно может быть

нежелательным). Действие, не имеющее лечебного значения в каком-либо конкретном случае, называют *нежелательным*. Нежелательное действие, как правило, неблагоприятно для больного.

Примером *прямого* действия может быть действие сердечных гликозидов на сердце. *Косвенное* действие этих веществ проявляется, в частности, увеличением диуреза, связанным с улучшением кровоснабжения почек.

Большинство ЛС действуют *обратимо*, но возможно и *необратимое* действие, например необратимое ингибирование ацетилсалициловой кислотой циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1).

ЛС изменяют различные функции организма с различной *избирательностью*. Обычно ЛС предназначено для лечения одного заболевания или симптома или очень ограниченного их числа. Однако практически нет ЛС, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс. Каждый препарат имеет более или менее широкий спектр действия и может вызвать 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 действие, вызывает запоры, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и т.д. *Очевидно, чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше* ЛС с низкой избирательностью действия влияют на многие ткани, органы и системы, вызывая множество нежелательных 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, агонисты и антагонисты  $\rho$ - и  $B_2$ -адренорецепторов,  $m$ - и  $n$ -холинорецепторов и т.д.).

Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится. Это относится как к синтетическим веществам, так и к продуктам животного и растительного происхождения. Благодаря хаотическому движению молекулы ЛС оказывается вблизи определенного участка рецептора и при высоком аффинитете дает эффект даже при низкой концентрации. При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым ЛС имеет меньший аффинитет, - возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает избирательность (селективность) действия. Например,  $\rho$ -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только  $\rho$ -адренорецепторы, а при увеличении дозы они начинают действовать на все  $\rho$ -адренорецепторы. В связи с этим при увеличении дозы наряду с некоторым усилением клинического эффекта ЛС всегда значительно возрастают частота и количество побочных (нежелательных) реакций. Другим примером является действие антидиуретического гормона гипофиза вазопрессина, который в обычных концентрациях регулирует содержание жидкости в организме, влияя на реабсорбцию воды в почках. Однако в больших дозах вазопрессин может вызвать спазм кровеносных сосудов, в том числе коронарных, и даже смерть.

Фармакодинамика ЛС зависит от многих факторов, в частности от свойств

самих веществ, их дозы, времени их назначения, комбинации с другими ЛС, а также от особенностей организма, на который данные вещества воздействуют.

Действие ЛС определяет в первую очередь их *химическое строение*. В целом вещества со сходной химической структурой имеют и сходные особенности фармакодинамики. Однако в ряде случаев фармакодинамика веществ с очень близким химическим строением существенно различается. Примером могут служить значительные различия в величине фармакологических эффектов стереоизомеров ряда ЛС (адреналин, анаприлин и др.).

Фармакодинамика ЛС может меняться при их повторных введениях. Возможно привыкание к ЛС. Для достижения прежнего эффекта приходится увеличивать дозу ЛС. При повторном введении ЛС достаточно часто еще не все рецепторы освободились от предыдущей дозы или истощено количество медиатора, в результате эффект повторного введения может быть слабее первого (развивается *толерантность*). Быстрое развитие привыкания обозначают термином «*тахифилаксия*». Кроме того, при повторных введениях ЛС может развиваться *лекарственная зависимость*.

При одновременном назначении двух ЛС они могут усиливать (*синергизм*) или ослаблять (*антагонизм*) действие друг друга. Различают следующие виды синергизма: потенцирование, аддитивное действие, прямой синергизм, косвенный синергизм. Антагонизм также может быть прямым и косвенным. Антагонизм, связанный с химическим или физико-химическим взаимодействием ЛС, называют *антидотизмом*.

ЛС, стимулирующие какие-либо функции (стимуляторы ЦНС, гормональные препараты и др.), как правило, более эффективны при угнетении соответствующих функций. Некоторые вещества оказывают терапевтическое действие лишь в условиях патологии, например жаропонижающие и др.

Генетическими особенностями (генетически обусловленными энзимопатиями<sup>1</sup>) объясняют идиосинкразию, т.е. необычные реакции на отдельные ЛС. Примерами идиосинкразии могут быть значительное удлинение действия ди-тилина (недостаточность псевдохоллинэстеразы), гемолиз при применении при-махина (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и др.

Таким образом, при введении ЛС возможны:

- **ожидаемая фармакологическая реакция;**
- **гиперреактивность** (повышенная чувствительность организма к вводимому ЛС);
- **толерантность** (снижение чувствительности к применяемому ЛС);
- **идиосинкразия** (индивидуальная повышенная чувствительность к данному ЛС);
- **тахифилаксия** (быстро развившаяся толерантность).

Действие препарата на организм несколько отсрочено от момента его введения. Выделяют латентный период, период максимального действия, период удержания эффекта и период последействия. В одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других - дням и неделям (верошпирон, кризанол). Длительность латентного периода ЛС определяет его выбор, особенно в urgentных ситуациях. **Длительность латентного периода в**

одних случаях обусловлена постепенным накоплением препарата (например, резохина, делагила) в месте его воздействия, в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензив-

Энзимопатия - врожденное нарушение структуры или количества какого-либо фермента ный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов). **Период удержания эффекта** — объективный фактор, определяющий кратность и длительность приема ЛС.

Быстрота наступления эффекта, его сила и продолжительность зависят от нескольких факторов.

Имеют значение скорость введения и количество ЛС, вступившего во взаимодействие с рецептором, например внутривенное струйное введение 40 мг фуросемида дает более быстрый и выраженный диуретический эффект, чем введение 20 мг также внутривенно или прием 40 мг внутрь.

Важную роль играют состояние функциональных систем, скорость и последовательность реакций, определяющих желаемый эффект. При сохранной функциональной системе время развития фармакологического ответа на адекватное воздействие будет количественно и качественно постоянным. При чрезмерном или недостаточном воздействии возможно развитие нежелательных ответов, подобная же реакция может отмечаться при органических изменениях системы. Так, при сильном болевом синдроме со снижением АД нарушаются как всасывание ЛС, принимаемых внутрь, так и реакции функциональных систем.

Функциональное состояние основных систем зависит и от возраста пациента. Особенно непредсказуемым действие препаратов может быть у новорожденных и пожилых больных.

# ГЛАВА 8

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакологический эффект ЛС зависит в первую очередь от его дозы: чем она выше, тем больше выражен эффект (до определенного предела). Однако зависимость может не быть прямо пропорциональной и не всегда повышение дозы приводит к однозначным эффектам, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает только часть ЛС, достигшая молекул-мишеней. Это объясняет тесную взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС. Понять механизм возникновения различий в степени и характере терапевтического эффекта и тем более его отсутствия, активно влиять на него, стремясь к индивидуализации и оптимизации фармакотерапии, невозможно без знания взаимосвязи фар-макокинетики и фармакодинамики.

Рассмотрим простейшие транспортные пути ЛС в организме. При внутривенном введении препарата фаза всасывания отсутствует, поэтому выраженность первичного эффекта определяется концентрацией ЛС в области рецепторов. Если орган (органы), содержащий(щие) чувствительные рецепторы, имеет хорошее кровоснабжение, ЛС достаточно быстро поступает к месту его действия и концентрация ЛС в этой области будет пропорциональна его концентрации в крови. Однако многие ЛС достигают места действия медленнее, поэтому концентрация ЛС в области рецептора не связана прямой зависимостью с содержанием ЛС в крови в начале и середине фазы распределения. Постепенно это соотношение меняется, и к концу фазы распределения достигается равновесие концентрации ЛС в плазме крови и месте его действия. Считают, что при достижении такого равновесия создаются оптимальные условия для развития фармакологического эффекта.

Связь между дозой и эффектом ЛС определена единством фармакокинетических и фармакодинамических

процессов. Концентрация ЛС в плазме крови зависит от введенной дозы и определяется фармакокинетикой (всасыванием, биотрансформацией, экскрецией), а последовательность биологических реакций характеризует фармако-динамику ЛС.

При прогрессирующем увеличении концентрации ЛС в крови выраженность его эффекта постепенно приближается к максимальной. Следует отметить, что в диапазоне от 20 до 80% максимального эффекта наблюдается прямая зависимость между концентрацией и выраженностью эффекта.

В клинической фармакологии существует несколько терминов, отражающих взаимосвязь эффекта и концентрации ЛС в крови.

**Минимальная терапевтическая концентрация ЛС** — это концентрация ЛС в крови, вызывающая эффект, равный 50% максимального ( $EC_{50}$ ).

**Терапевтический диапазон** (коридор безопасности, терапевтическое окно) — это интервал концентраций от минимальной терапевтической до вызывающей появление первых признаков побочных действий.

**Терапевтическая широта ЛС** — это отношение верхней границы терапевтического диапазона к его нижней границе

**Средняя терапевтическая концентрация** - промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона.

Чем выше эти показатели, тем безопаснее препарат и тем реже развиваются нежелательные явления при его приеме. Такие препараты дают врачу и фармацевту большую свободу в подборе эффективных доз. Широкий терапевтический диапазон имеют пенициллины, фуросемид. Например, в случае лечения бензилпенициллином менингококкового менингита для создания терапевтических концентраций бензилпенициллина в спинномозговой жидкости в связи с плохим проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер врач может значительно (в несколько раз) увеличивать дозы бензилпенициллина по сравнению с дозами пенициллина, применяемыми при лечении других инфекций (например, пневмококковой пневмонии) и при этом не опасаться развития нежелательных токсических явлений. Наоборот, от врача и фармацевта требуется особая осторожность в подборе эффективных доз препаратов с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, сердечные глико-зиды, гентамицин и т.п.).

Другим показателем безопасности ЛС является **терапевтический индекс** (определяемый при исследовании препарата на животных), который представляет собой отношение средней летальной дозы к средней терапевтической дозе ( $LD_{50}/ED_{50}$ ). Чем выше терапевтический индекс, тем безопаснее ЛС.

После однократного приема внутрь концентрация ЛС в крови нарастает, достигает максимума, а затем снижается. Терапевтический эффект развивается тогда, когда концентрация ЛС в крови достигает терапевтического диапазона, и сохраняется, пока не станет ниже минимальной терапевтической. Таким образом, чем дольше концентрация поддерживается в терапевтическом диапазоне, тем продолжительнее фармакологический эффект. Простейший способ продления действия ЛС — увеличение дозы, но возможности увеличения дозы ограничены, так как если концентрация ЛС превысит верхнюю границу терапевтического диапазона, могут развиваться побочные действия. Выраженность первичного эффекта определяется также состоянием рецепторов, чувствительных к ЛС. При хорошем кровоснабжении органа-мишени и достаточно быстром поступлении ЛС из плазмы концентрация ЛС в области рецепторов (следовательно, и выраженность эффекта) пропорциональна его концентрации в крови. В свою очередь концентрация ЛС в крови, как правило, пропорциональна введенной дозе. В некоторых случаях индивидуальные различия чувствительности к ЛС, например к  $\beta$ -адреноблокаторам,

настолько велики, что средние значения границ терапевтического диапазона не имеют большого значения для индивидуального подбора режима дозирования. Для некоторых ЛС индивидуальные границы сравнительно мало отличаются от усредненных, что позволяет назначать средние терапевтические дозы.

Важной характеристикой ЛС является период полуэлиминации. В большинстве случаев для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови режим дозирования ориентируется на время полужизни ЛС в плазме. Однако кратность введения некоторых ЛС не коррелирует с периодом полуэлиминации препарата из плазмы. Это может быть связано с разными причинами.

Быстро покидая плазму, препарат может значительно дольше задерживаться в тканях. Например, в зависимости от периода полуэлиминации все НПВС разделяются на быстровыводимые, имеющие полуэлиминацию не более 4 ч, и медленновыводимые, у которых этот показатель составляет 12 ч и более. Однако фармакокинетические параметры НПВС в синовиальной жидкости и ткани могут существенно отличаться от сывороточных, и различия НПВС по периоду полуэлиминации в полости сустава становятся менее существенными, чем в кровяном русле. Синовиальная концентрация медленновыводимых препаратов коррелирует с концентрацией в сыворотке, а у быстровыводимых препаратов она сначала низкая, а затем существенно нарастает и может превышать сывороточную. Это позволяет объяснить длительно сохраняющуюся противовоспалительную и анальгетическую активность быстровыводимых НПВС. Например, при ревматоидном артрите назначение ибупрофена 2 раза в сутки столь же эффективно, как и 4-кратный прием препарата, несмотря на очень короткий период полуэлиминации ибупрофена из плазмы (2,1 ч).

Другой причиной может быть то, что некоторые ЛС, быстро покидая плазму, могут вступать с рецепторами в сильную и прочную связь, продолжительность которой превышает период их циркуляции в крови.

Третьим фактором, нередко осложняющим подбор доз для установления терапевтического диапазона, является образование активных метаболитов. В таких случаях необходимо дополнительно определять в плазме крови их концентрации. Если активность метаболита равна таковой у исходного ЛС, достаточно суммировать их концентрации. Однако эффекты метаболитов нередко отличаются от эффектов исходного препарата, что осложняет определение терапевтического диапазона.

Знание границ терапевтического диапазона и фармакокинетических параметров ЛС дает возможность рассчитать режим дозирования, обеспечивающий поддержание средней концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне. Индивидуализация терапии сводится при этом к расчету режима дозирования в соответствии со значениями фармакокинетических параметров ЛС у конкретного пациента. Например, если у больного общий клиренс препарата по каким-то причинам значительно ниже, чем средние значения в общей популяции, емкледует назначить более низкую поддерживающую дозу во избежание кумуляции и развития побочных эффектов.

Если  $T$  существенно короче, чем у пациентов из общей популяции, для эффективности терапии следует назначать препарат через меньший интервал времени, так как иначе эффективная концентрация ЛС не будет достигнута. Например \ курильщиков ускоряется метаболизм теофиллина и соответственно уменьшается период его полувыведения. Для курильщиков приходится увеличивать или разовые дозы препарата, или кратность его введения для удержания концентрации теофиллина в терапевтическом диапазоне.

Если у больного нарушены функции почек и необходим лекарственный препарат, выводимый с мочой в основном в неизменном виде, назначение его в

терапевтической дозе может привести к развитию токсического действия. Доза следует уменьшить до установления равновесной концентрации ЛС в крови равной таковой у больного с нормальными функциями почек.

При заболеваниях печени корректируют дозу ЛС, подвергающегося биотрансформации в печени. Необходимо учитывать, что общий клиренс ЛС при циррозе печени или гепатите может уменьшаться или увеличиваться. Однако величину этих изменений невозможно рассчитать или предсказать по результатам обычных функциональных проб. Установлено, что при значительном снижении печеночного кровотока клиренс ЛС уменьшается, поэтому косвенное определение печеночного кровотока позволяет предположить возможный характер изменения печеночного клиренса ЛС. Однако наиболее достоверны оценка клинического эффекта ЛС и определение его концентрации в плазме крови.

При остром и хроническом нарушении кровообращения снижаются перфузия тканей, кровоток в печени и почках, что приводит к снижению общего клиренса ЛС и накоплению его в организме. Концентрация ЛС в крови в первые дни приема остается невысокой, но постепенно увеличивается и может достичь токсических значений. Функциональное состояние многих рецепторов изменено вследствие гипоксии, поэтому развитие фармакологических эффектов может быть непредсказуемым.

Особое внимание необходимо уделить фармакотерапии при болевых реакциях. Поскольку всасывание ЛС при боли уменьшено, а объем венозной крови во внутренних органах увеличен, поступление ЛС в системное кровообращение при приеме внутрь снижено и, следовательно, эффект назначенной дозы может быть незначительным.

При заболеваниях, которые сопровождается гипоальбуминемия, связывание ЛС, особенно имеющих кислые и нейтральные значения рН, снижено, а концентрация свободной фракции повышена, поэтому возрастает риск токсического действия В связи с этим дозу ЛС, связывающихся с белком в плазме крови на 80% и более, при гипоальбуминемии следует уменьшить.

На практике для оценки терапевтического диапазона применяют значения равновесной концентрации, при регулярном приеме ЛС она устанавливается через промежуток времени, равный 5-7 периодов T<sub>1/2</sub>. Ее определяют утром натощак после последнего приема ЛС, т.е. через 8, 12, 24 ч (в зависимости от кратности приема). Полученные результаты сопоставляют с данными для здоровых лиц (табл. 8.1). Регулярный контроль за равновесной концентрацией называют лекарственным мониторингом. При значительном отклонении равновесной концентрации от ожидаемого терапевтического диапазона необходима коррекция дозы препарата.

Доза ЛС, позволяющая установить постоянную адекватную величину равновесной концентрации, это **поддерживающая доза**.

Применение лекарственного мониторинга особенно необходимо при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном, так как небольшие нарушения дозы, изменения фармакокинетики могут вызвать как повышение, так и снижение содержания ЛС в организме. При длительном применении ЛС этой группы необходимо регулярно следить за равновесной концентрацией, особенно в случае отсутствия или чрезмерной выраженности эффекта. Например, у больного бронхиальной астмой при приеме пролонгированной формы теофиллина в дозе 0,6 г/сут участились приступы бронхоспазма. Требуется увеличить дозу препарата или заменить его другим, более эффективным ЛС. Концентрация теофиллина в плазме крови оказалась равной 17 мкг/мл, т.е. на верхней границе терапевтического диапазона, поэтому в данном случае тео-филлин нужно отменить, заменив другим ЛС.

**Таблица 8.1. Терапевтический диапазон ЛС**

ЛС	Терапевтический диапазон
<b>Сердечно-сосудистые средства</b>	
дигитоксин	10-20 нг/мл
дигоксин	0,8-2 нг/мл
дизопирамид (ритмилен)	3-6мкг/мл
лидокаин	2-7 мкг/мл
мексилетин (мекситил)	0,8-2 мкг/мл
хинидин	3-6 мкг/мл
<b>Средства, действующие на ЦНС.</b>	
амитриптилин (триптизол)	100-250 нг/мл
галоперидол	20-250 нг/мл
дiazepam (седуксен)	10-100 нг/мл
имипрамин (имизин)	100-250 нг/мл
клоназепам	30-60 нг/мл
метадон	100-400 нг/мл
нортриптилин	50-150 нг/мл
оксазепам (тазепам)	1-2 мкг/мл
сиднокарб	100-400 нг/мл
хлордiazепоксид (элениум)	1-3 мкг/мл
хлорпромазин (аминазин)	50-300 нг/мл
<b>Противосудорожные средства:</b>	
карбамазепин	5-10 мкг/мл
фенитоин (дифенин)	10-20 мкг/мл
фенобарбитал	10-40 мкг/мл
этосуксимид	40-80 мкг/мл
<b>Другие средства</b>	
ацетаминофен (парацетамол)	1-10 мкг/мл
вальпроат натрия	50-100 мкг/мл
варфарин	1-10 мкг/мл
индометацин	0,5-3 мкг/мл
теофиллин	5-20 мкг/мл
толбутамид	50-100 мкг/мл

Узкий терапевтический диапазон имеют противосудорожные средства, аминогликозиды, дигоксин и дигитоксин, теофиллин, циклоспорин, метотрексат, многие противоаритмические средства.

Таким образом, задача фармакокинетики и фармакодинамики — дать обоснованные рекомендации по режиму назначения препаратов (поддерживающим дозам и кратности приема), способному обеспечить быстрое достижение и длительное поддержание концентрации ЛС в терапевтическом диапазоне.

# ГЛАВА

# 9

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Действие ЛС, благодаря которому достигается фар-макотерапевтический эффект, называют основным, или главным. Ему могут сопутствовать закономерно или неожиданно появляющиеся дополнительные эффекты, которые могут быть индифферентными (иногда даже полезными) или нежелательными, а в ряде случаев опасными. Характер сопутствующих эффектов следует оценивать в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Так, способность атропина уменьшать секрецию слюнных и бронхиальных желез при применении в анестезиологии для премедикации расценивается как желательный эффект, а при использовании в качестве спазмолитика — как нежелательный эффект. Отдельные эффекты ЛС всегда нежелательны в любой клинической ситуации, например рвота при применении сердечных гликозидов, ulcerогенный эффект глюкокортико-стероидов, салицилатов и т.п.

Согласно определению ВОЗ, к нежелательным действиям ЛС относят *любую реакцию на ЛС, вредную и нежелательную для организма, возникающую при его назначении для лечения, диагностики и профилактики заболеваний.*

Считают, что НЛР развиваются у 4-29% больных, применяющих различные ЛС. Частота возникновения нежелательных реакций зависит в первую очередь от индивидуальных особенностей, пола, возраста больного, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, особенностей фармакодинамики и фармакокинетики, дозы, длительности применения, путей введения ЛС, взаимодействия ЛС.

НЛР становятся причиной обращения к врачу 2—3% больных. Наиболее частой причиной госпитализации таких больных являются НЛР при приеме сердечных гликозидов, НПВС, глюкокортикостероидов, мочегонных, гипотензивных

### ЛС и непрямым антикоагулянтов.

НЛР возникают у 10—20% больных, находящихся на лечении в стационаре, а примерно у 3—12% из них вследствие НЛР удлиняется срок госпитализации. НЛР становятся причиной смерти приблизительно 0,27% больных в стационарах. При внутривенном введении ЛС тяжелобольным этот показатель может превышать 1,5%. У больных в стационарах НЛР развиваются чаще всего при использовании антибиотиков, диуретиков, препаратов калия, анальгетиков, транквилизаторов и противодиабетических средств.

Наиболее частые причины летальных исходов, связанных с НЛР, — желудочно-кишечные кровотечения и язвы желудка (при применении глюкокортикостероидов и НПВС), другие виды кровотечений (при использовании антикоагулянтов, цитостатиков), апластическая анемия (назначение хлорамфеникола, фенилбутазона, препаратов золота, цитостатиков), поражения печени (применение хлорпромазина, изониазида, тетрациклина), поражения почек (при использовании НПВС, аминогликозидов), снижение резистентности к инфекциям (цитостатики, глюкокортикоиды), аллергические реакции (препараты пенициллина, новокаин) (табл. 9.1).

Различают *явные* или *очевидные* НЛР с определенной клинической картиной (например, паркинсонизм при приеме амиазина, артериальная гипертензия при применении глюкокортикостероидов), а также *редкие и непредсказуемые* НЛР, которые развиваются редко, не всегда связаны с фармакологическим действием препарата и не описаны в литературе (см. табл. 9.1).

Одни ЛС при использовании в терапевтических дозах всегда вызывают нежелательные реакции (например, цитостатические средства), другие — только при индивидуально повышенной чувствительности.

По клинической тяжести НЛР подразделяют на:

- *легкие*, без необходимости отмены препарата или специального лечения. Такие НЛР часто исчезают с течением времени (головная боль при приеме нитратов) или при снижении дозы препарата (гипотензия при приеме ингибиторов АПФ);
- *умеренные*, требующие отмены препарата и специального лечения (например, крапивница; см. главу 18);
- *тяжелые*, представляющие угрозу для жизни пациента или способные привести к инвалидности (например, анафилактический шок, атрофия зрительных нервов, кровотечение из язвы желудка);
- *смертельные*.

Наиболее частые проявления НЛР приведены в табл. 9.2.

НЛР, связанные со специфической активностью ЛС, развиваются вследствие того, что чувствительные к ним рецепторы есть во многих органах и тканях, это в первую очередь холино- и адренорецепторы. Так, например, при назначении м-холиноблокаторов (атропиноподобные ЛС) в качестве спазмолитиков, помимо терапевтически целесообразного снижения тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, развиваются нарушения функций сердца (тахикардия), глаз (паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления) и другие НЛР. В ряде случаев НЛР возникают в связи с отсутствием у ЛС избирательности действия на

определенные типы рецепторов. Например, пропранолол обладает противоаритмическим и ан-тиангинальным эффектами в результате блокады р-адренорецепторов сердца и одновременно с этим может вызывать бронхоспазм в результате блокады Р-адренорецепторов бронхов. Нежелательные, но неизбежные сопутствующие фармакодинамические эффекты, даже неопасные, иногда ограничивают использование ЛС. Так, усиленная экскреция натрия под влиянием фуросемида полезна при лечении артериальной гипертензии, а возникающую при этом гипокалиемию можно нивелировать назначением соответствующей диеты и корригирующей терапии препаратами калия. Однако коррекция электролитных нарушений, возникающих при использовании фуросемида в комбинации с сердечными гликозидами, — весьма трудная задача.

НЛР цитостатиков носят системный характер, что проявляется поражением многих тканей организма. Вместе с тем цитотоксические НЛР могут быть избирательными (например, поражение слухового или вестибулярного аппарата аминогликозидными антибиотиками, развитие катаракты при длительном лечении хингамином, гепатотоксическое действие моноацетилгидразина — продукта биотрансформации изониазида и др.).

**Таблица 9.1.** Классификация НЛР Rawlins и Thompson (1991) (в скобках приведены типичные примеры НЛР)

Тип А. Частые и предсказуемые НЛР	Тип В. Редкие и непредсказуемые НЛР
I. Передозировка ЛС (сердечные гликозиды, гипотензивные ЛС)	I. Непереносимость (шум в ушах после приема небольших доз аспирина)
II. НЛР непосредственные и отсроченные (седативный эффект антигистаминных ЛС)	II Идиосинкразия (некрозы кожи у больных, получавших кумарин)
III. Вторичные и косвенные эффекты: а) связанные только с ЛС (диарея при дисбактериозе, вызванном антибиотиками) б) связанные как с ЛС, так и с болезнью (появление сыпи у больных с вирусной инфекцией, получавших ампициллин)	III Реакции гиперчувствительности (анафилактический шок после инъекции пенициллина)
IV Нежелательные взаимодействия между ЛС (кровотечения при совместном назначении варфарина и циметидина)	

Хорошо изучены НЛР при использовании ЛС, блокирующих биологически важные тиоловые ферменты (органических соединений мышьяка, сурьмы, ртути и др.), ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антихолинэстеразных средств. Тяжесть таких НЛР пропорциональна дозе, они закономерно наблюдаются у всех пациентов.

НЛР антибактериальных средств могут быть обусловлены интоксикацией вследствие массовой гибели бактерий — возбудителей инфекции (реакция Яриша

при лечении сифилиса препаратами группы пенициллина). Кроме того, к НЛР антибактериальных ЛС относятся дисбактериоз, суперинфекция и нарушения витаминного баланса, возникающие главным образом при лечении антибиотиками широкого спектра действия.

Многие НЛР проявляются чаще и протекают тяжелее у детей и лиц старческого возраста в связи с возрастными особенностями организма, а также у больных с патологией органов, принимающих участие в метаболизме и экскреции ЛС. Так, у детей первых лет жизни и лиц старческого возраста несовершенны физиологические механизмы элиминации ЛС, снижено их связывание с белками плазмы, может быть изменена чувствительность биохимических систем эффекторных органов. Нетипичная, индивидуальная и неадекватная дозе реакция на лекарства может быть обусловлена беременностью, состоянием гипотрофии, гипоальбуминемии. При снижении содержания альбумина в крови, например, повышен риск интоксикации ЛС с кислыми свойствами, образующими в норме фармакологически инертные комплексы с белками. К таким ЛС относятся ди-фенин, стероидные гормоны, клофибрат, длительно действующие сульфаниламиды, антикоагулянты из числа производных кумарина и др. При заболеваниях печени чаще наблюдают НЛР при приеме препаратов, метаболизирующихся в печени (дифенин, лидокаин, пропранолол, бутадиен, морфин, барбитураты, антикоагулянты, назначаемые внутрь, многие диуретики, алкалоиды спорыньи и др.). Кроме того, при заболеваниях печени повышается чувствительность ЦНС к угнетающим эффектам морфина, паральде-гида, аминазина, ингибиторов МАО.

Патология почек также может существенно изменять фармакокинетику лекарств, для которых почечная экскреция является основным путем элиминации. К таким средствам относятся дигоксин, производные нитрофурана, антибиотики аминогликозидного строения, этакриновая кислота, фуросемид, цефалоспорины и др. У больных с патологией почек возможны повышение концентрации таких препаратов в крови и усиление их основного и нежелательного действия. При уремии повышается чувствительность ЦНС к действию барбитуратов и наркотических анальгетиков, возрастает возбудимость миокарда.

Индивидуальная, неадекватная дозе и качественно неожиданная реакция на ЛС может быть обусловлена генетически. Выявление причин подобных нетипичных реакций, исследование их патогенетических механизмов являются задачей фармакогенетики (см. главу 6). Установлено, что скорость метаболизма ЛС, а также качественный и количественный состав отдельных метаболитов даже у здоровых людей подвержены значительным колебаниям. Такая вариабельность метаболизма клинически значима для препаратов, у которых I ступень метаболизма проходит через окисление, гидролиз или ацетилирование. Окисление является основным путем биотрансформации многих ЛС, при этом скорость окисления индивидуальна и генетически обусловлена. Замедление метаболизма ЛС может быть причиной интоксикации при их длительном применении, особенно если по мере повышения концентрации препаратов в крови еще больше снижается интенсивность их метаболизма.

Индивидуально повышенная чувствительность к ЛС может быть следствием аллергии на лекарства или продукты их биотрансформации (см. раздел 18.5).

Особым видом НЛР является *лекарственная зависимость*. Известно развитие зависимости при приеме психостимуляторов, наркотических анальгетиков, барбитуратов и других средств с психотропными свойствами. Лекарственная зависимость приводит к эмоциональным расстройствам, изменяет социальную адекватность пациентов и сопровождается органическими поражениями и нарушениями хромосомного аппарата. Практически важно, что потенциальный риск развития лекарственной зависимости, по крайней мере психической, существует не только при применении психотропных средств, но и при лечении холиноблокаторами, ненаркотическими анальгетиками (парацетамол, фенацетин и др.).

Влияние некоторых ЛС на *генетический аппарат* потенциально может иметь значение в патогенезе канцерогенеза. Однако пока эта проблема недостаточно изучена, хотя мутагенные свойства обнаружены у многих ЛС (андрогены, хлороформ, глюкокортикостероиды, цитостатики, адреналин, эстрогены, нитриты, нитрофураны, витамины и др.).

Тератогенные и эмбриотоксические влияния лекарств на человека наименее изучены. Большинство ЛС следует назначать при беременности (особенно в ее ранние сроки) только по строгим показаниям (см. главу 11).

Частота НЛР возрастает по мере увеличения числа одновременно назначаемых средств. Патогенез НЛР, возникающих при комбинированном использовании ЛС, способных взаимодействовать друг с другом в организме, весьма сложен. Прежде всего ЛС могут изменять концентрацию друг друга в плазме вследствие фармакокинетического взаимодействия на этапах всасывания, распределения, метаболизма и экскреции. Они могут взаимодействовать по фармакодинамическому принципу, вызывая изменения реактивности или чувствительности тканей эффекторного органа. Иногда при одновременном включении нескольких механизмов взаимодействия возникает качественно новая реакция. Например, действие антикоагулянтов может быть потенцировано средствами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов, — салицилатами, дипиридамолом и др., кроме того, салицилаты усиливают гипопротромбинемический эффект антикоагулянтов, раздражают слизистую оболочку желудка и могут спровоцировать желудочное кровотечение. Бутадиен вытесняет производные кумарина из связи с белками плазмы, усиливая этим их антикоагулянтный эффект, и одновременно вызывает изъязвление слизистой оболочки желудка, в связи с чем риск желудочных кровотечений повышается.

**Синдром отмены** возникает, как правило, при внезапном прекращении приема ЛС. Например, внезапная отмена клофелина может привести к гипертоническому кризу, хинидина — к тяжелым аритмиям, антиангинальных препаратов — к приступу стенокардии, антикоагулянтов — к тромбоэмболии.

**Лекарственная устойчивость** нередко встречается во врачебной практике, хотя иногда трудно провести границу между устойчивостью и сниженной чувствительностью к препарату. Лекарственную устойчивость следует считать НЛР лишь тогда, когда отсутствие эффекта ЛС не преодолевается увеличением дозы либо эффект проявляется лишь в дозе, вызывающей нежелательные и опасные НЛР. В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности.

Термином «парамедикаментозные побочные действия» обозначают проявления, не связанные с действием самого ЛС. Они могут быть обусловлены свойствами наполнителя препарата, психогенными факторами (после знакомства с аннотацией препарата). Особенно часто парамедикаментозные побочные действия возникают после замены препарата известной фирмы идентичным, выпускаемым в другой стране.

Появление НЛР зависит не только от физико-химических свойств лекарств, но и от их биодоступности, определяющей концентрацию и длительность пребывания препарата в организме. Лекарственная форма и способ применения препаратов могут в значительной мере изменить реакцию организма на ЛС.

К НЛР предрасполагают:

- назначение лекарств в высоких терапевтических дозах;
- дозирование без учета индивидуальных особенностей организма, наследственного и патофизиологического статуса больного;
- длительное лечение;
- детский или старческий возраст (у лиц пожилого возраста с целью уменьшения риска развития НЛР дозу уменьшают на 30—50%, детям дозы препарата устанавливают в зависимости от возраста, массы тела и т.д.; см. главу 11);
- полипрагмазия (одновременное назначение большого числа лекарственных средств).

**Таблица 9.2.** Наиболее частые проявления НЛР

Виды НЛР		Препараты, которые наиболее часто являются причиной этих НЛР
1		2
Системные реакции	Анафилаксия	2 β-Лактамные антибиотики, вакцины, местные анестетики
	Анафилактоидная реакция	Рентгеноконтрастные препараты, НПВС, опиаты, полимиксин В, тубокурарин, декстраны
	Лекарственная лихорадка	Блеомицин, амфотерицин В, сульфаниламиды, р-лактамы антибиотики, метилдофа, хлорпромазин, антикон-вулсанти
	Сывороточная болезнь (см. главу 18)	Белковые препараты, аллопуринол, тиазиды, пиразолоны, фенитоин
Кожные проявления	Крапивница/отек Квинке	ЛС, вызывающие анафилаксию в сочетании с опиатами Ограниченный отек Квинке - ингибиторы АПФ
	Кореподобная сыпь	Сульфаниламиды, Р-лактамы антибиотики, барбитураты, противотуберкулезные средства, антиконвульсанты, гуанидин.
	Фотосенсибилизация*	Гризеофульвин, фторхинолоны, фено-тиазины, тетрациклины, сульфаниламиды, хлорпромазин

	Контактный дерматит Холестаэз	Местные анестетики, неомидин, этилендиамин, антигистаминные ЛС, препараты ртути
Поражение печени	Гепатотоксичность	Галотан, изониазид, метилдофа, гуанидин, фенитоин
Поражение почек	Гломерулонефрит	Препараты золота, каптоприл, НПВС, пеницилламин, пробенецид, антиконвульсанты
	Острый интерстициальный нефрит	β-Лактамные антибиотики, рифампицин, НПВС, сульфонамиды, каптоприл, аллопуринол
Поражение органов дыхания	Ринит	Резерпин, гидралазин, блокаторы α-адренорецепторов, антихолинэстеразные ЛС, препараты йода, леводопа
	Бронхиальная астма	β-Лактамные антибиотики, НПВС, β-блокаторы
	Кашель	Ингибиторы АПФ (главным образом каптоприл и эналаприл)
	Эозинофильные инфильтраты в легких	Метотрексат, НПВС, сульфаниламиды, тетрациклины, изониазид
	Фиброз легких	Противоопухолевые ЛС
Поражение клеток крови и органов кроветворения	Эозинофилия	Препараты золота, аллопуринол, аспирин, ампициллин, трициклические антидепрессанты, карбамазепин, дигиталис
	Тромбоцитопения	Препараты золота, гепарин, сульфаниламиды, гуанидин
	Гемолитическая анемия	Пенициллин, цисплатин, сульфаниламиды, хлорпромазин, новокаиномид, метилдофа
Поражение ЦНС	Инсульт	Оральные контрацептивы
	Глухота	Аминогликозиды, фуросемид, аспирин, блеомицин
	Неврит зрительного нерва	Этамбутол, изониазид, аминосалициловая кислота

\* Появление сыпи на коже после пребывания на солнце.

# ГЛАВА 10

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под *взаимодействием ЛС* понимается изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении. Клинически значимы взаимодействия ЛС, изменяющие эффективность и безопасность фармакотерапии. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе *рационального комбинирования препаратов*. Например, комбинация ампициллина с оксациллином повышает эффективность антибактериальной терапии путем расширения спектра действия, а присоединение к фуросемиду амилорида (калийсберегающий диуретик) повышает безопасность диуретической терапии в отношении развития гипокалиемии. Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии. При этом говорят о *нерациональном комбинировании ЛС*. Например, практически все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Кроме того, выделяют *потенциально опасные комбинации ЛС*, когда совместное назначение препаратов приводит к снижению безопасности фармакотерапии. Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. По данным разных авторов, 17-23% назначаемых врачами комбинаций ЛС потенциально опасны. Хотя лишь у 6-8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НЛР, по статистическим данным, только в США от НЛР ежегодно умирает 160000 больных. Причиной смерти трети из них являются взаимодействия ЛС в потенциально опасных комбинациях. Кроме того, расходы на лечение НЛР, возникающих при применении потенциально опасных комбинаций, составляют половину затрат на терапию

всех лекарственных осложнений.

### 10.1. Виды взаимодействия ЛС

По механизму различают фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС. Под *фармакокинетическим взаимодействием* понимается влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. Результатом фармакокинетического взаимодействия становится изменение концентрации ЛС в плазме, а следовательно, и на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т.д.). Под *фармакодинамическим взаимодействием* понимается влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого, при этом концентрация ЛС в плазме не изменяется. Чаще всего при фармакодинамическом взаимодействии одно ЛС вмешивается в механизм действия другого.

### 10.2. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС

*Фармакокинетическое* взаимодействие ЛС может происходить на уровне всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Взаимодействие ЛС при всасывании. Изменение всасывания через желудочно-кишечный тракт одних ЛС под действием других может включать в себя образование хелатных соединений, изменение рН, влияние на нормальную микрофлору кишечника, повреждение слизистой оболочки кишечника, изменение моторики желудочно-кишечного тракта и влияние на гликопротеин Р (см. ниже). Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания через желудочно-кишечный тракт. Как правило, взаимодействие ЛС на уровне всасывания развивается при их одновременном приеме или интервале между приемами ЛС менее 2 ч. Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким периодом полувыведения, а также для препаратов, требующих быстрого достижения максимальной терапевтической концентрации (даже при незначительном уменьшении всасывания подобных ЛС достигаются лишь субтерапевтические концентрации, а следовательно, снижается эффективность фармакотерапии). В то же время изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС с длинным периодом полувыведения. Ниже приводятся наиболее значимые механизмы взаимодействия ЛС при всасывании.

*Образование комплексов и хелатных соединений.* В желудочно-кишечном тракте могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Так, активированный уголь и антациды значительно угнетают всасывание практически всех ЛС. Совместное применение фторхинолонов (цип-рофлоксацин, левофлоксацин и др.) с антацидами приводит к неэффективности антибактериальной терапии. Это объясняется образованием в желудочно-кишечном тракте невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием, кальцием. Тетрациклин образует хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком и т.д. Ионообменные смолы, применяемые для лечения гиперлипидемий (холестирамин, колестипол и др.), могут снижать всасывание самых разнообразных ЛС: антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов. Подобных взаимодействий ЛС можно избежать, если между приемом препаратов сделать

промежуток не менее 4 ч.

*Изменение рН желудочного содержимого.* Неионизированные ЛС более липофильны и, следовательно, лучше всасываются в желудочно-кишечном тракте, чем ионизированные. Большинство ЛС являются слабыми кислотами или слабыми основаниями. Повышение рН желудочного содержимого повышает ионизацию слабых кислот и снижает ионизацию слабых оснований, следовательно, всасывание первых будет угнетаться, а вторых усиливаться. Таким образом, ЛС (антациды, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса), влияющие на рН желудочного содержимого, могут влиять на всасывание применяемых совместно с ними ЛС. Кетоконазол и другие противогрибковые ЛС — производные азола (слабые кислоты) практически не всасываются, если их принимают вместе с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонного насоса. Совместное применение ан-тацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к полному устранению снотворного эффекта последних. В противоположность этому увеличение рН желудочного содержимого при приеме антацидов повышает всасывание бу-формина (слабое основание) примерно на 25%, что увеличивает вероятность развития гипогликемии. При увеличении рН желудочного содержимого препараты в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее (так как быстрее растворяется оболочка таблетки), до того, как препарат достигает тонкой кишки. Таких взаимодействий при всасывании можно избежать, если назначать ЛС с интервалом не менее 2 ч.

*Изменение нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта.* Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта активно участвует во всасывании некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены и др.). Антибактериальные ЛС, особенно широкого спектра, влияя на нормальную микрофлору, могут влиять на всасывание. Примерно 10% принятого внутрь дигоксина метаболизируется до неактивных метаболитов представителем нормальной микрофлоры кишечника *Eubacterium lentum*. Совместное применение дигоксина и эритромицина приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что сопровождается НЛР вплоть до гликозидной интоксикации.

*Повреждение слизистой оболочки кишечника.* Цитостатики, применяемые при химиотерапии злокачественных опухолей, могут повреждать слизистую оболочку кишечника, что приводит к замедлению всасывания некоторых ЛС. Циклофосфамид, винкристин, прокарбазин могут угнетать всасывание дигоксина, при этом его эффективность снижается.

*Изменение моторики желудочно-кишечного тракта* может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка в большинстве случаев ускоряет всасывание ЛС, поскольку ЛС быстрее достигает большой поверхности всасывания в тонкой кишке. Концентрация циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30%, если его принимают вместе с прокинетиком метоклопрамидом, поскольку метоклопрамид ускоряет опорожнение желудка. По этому же механизму метоклопрамид увеличивает всасывание парацетамола, диазепама, пропранолола и солей лития. Обратное действие наблюдается при одновременном применении труднорастворимых ЛС и прокинетиков. Например, биодоступность дигоксина в сочетании с прокинетиками

снижается на 20%. Если моторика желудочно-кишечного тракта ускоряется, то ЛС проходят по нему так быстро, что не успевают всасываться. Моторику могут усиливать прокинетики (метоклопрамид, дом-перидон, цизаприд), эритромицин, слабительные ЛС. Противоположное действие — увеличение времени прохождения ЛС по желудочно-кишечному тракту при приеме антихолинергических ЛС, наркотических анальгетиков, блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Всасывание и биодоступность ЛС увеличиваются, а следовательно, повышается риск НЛР.

**Влияние ЛС на активность гликопротеина Р.** Гликопротеин Р — это АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на мембране клеток слизистой оболочки кишечника (энтероцитах) и выполняющий роль своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС из клетки в просвет кишечника. Гликопротеин Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма от ксенобиотиков. Среди ЛС имеется ряд ингибиторов гликопротеина Р, которые угнетают его активность (верапамил, ингибиторы ВИЧ-протеиназы, хинидин и т.д.). Совместное применение ингибиторов гликопротеина Р с его субстратами может приводить к увеличению концентрации последних в плазме, в результате чего повышается риск развития НЛР.

**Взаимодействие ЛС при распределении.** Среди всех взаимодействий ЛС при распределении наибольшее значение имеет взаимодействие на уровне связи с белками плазмы. Ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы. ЛС — слабые кислоты связываются с альбумином, а ЛС — слабые основания — с ос,-кислым гликопротеином. Если в крови оказывается ЛС с более высоким сродством к белкам, оно вытеснит из связи конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам. Этот часто встречающийся механизм приводит к увеличению свободной, или активной, фракции ЛС, которая хуже связывается с белками, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в том числе и НЛР. Так, салицилаты, бутадиион, клофибрат увеличивают частоту внутренних кровотечений, вытесняя из связи с белком непрямые антикоагулянты (варфа-рин, синкумар, фенилин).

**Взаимодействие ЛС при метаболизме (биотрансформации).** В настоящее время известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других ЛС. ЛС способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять ее (ингибирование) (табл. 10.1).

**Таблица 10.1.** Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома Р450

Изофермент	Индукторы	Ингибиторы
1	2	3
СУР1А2	Инсулин Никотин Омепразол Полициклические ароматические углеводороды Рифампицин Фенитоин Фенобарбитал	Дилтиазем Кларитромицин Мексилетин Мибефрадил Ритонавир Тиклопидин Флувоксамин Фторхинолоны Циметидин Эритромицин
СУР2А6	Фенобарбитал	Ритонавир

СУР2В6	Фенобарбитал Фенитоин	Орфенадин
СУР2С9	Рифампицин	Амиодарон Диклофенак Дисульфирам Зафирлукаст Кетопрофен Ко тримоксазол Метронидазол Ритонавир Сульфаниламиды Фенилбутазон Флувастатин Флувоксамин Флуконозол Циметидин
СУР2С19	Барбитураты Рифампицин	Омепразол Ритонавир Толбутамид Флувоксамин Флуоксетин
СУР2D6	-	Амиодарон Галоперидол Дезипрамин Кломипрамин Мибефрадил Пропафенон Ритонавир Сертралин Флувоксамин Флуоксетин Хинидин Циметидин
СУР2Е1	Изониазид Кетоновые тела Этанол	Дисульфирам Ритонавир
СУР3А4	Глюкокортикостероиды Дексаметазон Карбамазепин Рифампицин Сульфинпиразон Фенилбутазон Фенитоин Фенобарбитал	Азитромицин Дилтиазем Зафирлукаст Индии авир Интраконазол Кетоконазол Кларитромицин Клотримазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол Омепразол Ранитидин Ритонавир Саквинавир Сок грейпфрута Тролеандомицин Флувоксамин

	Флуконазол Флуоксетин Хинидин Циметидин Ципрофлоксацин Эритромицин
--	---

*Индукция ферментов метаболизма ЛС.* Под индукцией ферментов метаболизма понимают абсолютное увеличение их количества и активности вследствие воздействия на них определенного химического соединения, в частности ЛС (см. главу 6). Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P450), так и ферменты II фазы (уридиндифосфат УДФ-глюкурозилтрансфераза и др.). ЛС, индуцирующие ферменты, имеют не очевидное структурное сходство, а лишь некоторые общие признаки: склонны растворяться в жирах (липофильны); часто служат субстратами ферментов, которые они индуцируют; имеют, как правило, большой период полувыведения. Различные препараты способны индуцировать изоферменты цитохрома P450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, существуют значимые индивидуальные различия в интенсивности индукции ферментов метаболизма. Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в 15—100 раз.

Индукция ведет к ускорению метаболизма ЛС и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Среди индукторов наиболее широко применяются в клинической практике рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). В отличие от барбитуратов, для развития индуцирующего эффекта которых требуется нескольких недель приема, рифампицин как индуктор действует быстро, его действие можно обнаружить уже через 2—4 дня. Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарин, син-кумар, фенилин), циклоспорина, глюкокортикостероидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования этих препаратов. Особо следует подчеркнуть, что при отмене индуктора ферментов метаболизма ЛС дозу сочетаемого ЛС следует снижать, так как происходит увеличение его концентрации в крови.

*Ингибирование ферментов метаболизма ЛС* — угнетение активности ферментов метаболизма под действием ксенобиотиков может быть опосредовано несколькими механизмами.

Некоторые препараты, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определенным ферментам (верапамил, нифедипин, исрадипин, хинидин), снижают метаболизм препаратов с более низким аффинитетом к этим ферментам. Подобный механизм называется *конкурентным метаболическим взаимодействием*.

Возможны связывание с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома P450 (циметидин, флуоксетин, омепразол), а также прямая

инактивация изоферментов цитохрома P450 и угнетение взаимодействия цитохрома P450 с НАДФ-Н-цитохром P450-редуктазой (флавоноиды).

Снижение активности ферментов метаболизма ЛС ведет к повышению концентрации в крови их субстратов и может стать причиной НЛР. Например, совместное применение эритромицина с блокаторами H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин и др.) в 10% случаев приводит к кардио-токсичности, проявляющейся удлинением интервала Q—T на ЭКГ, что повышает риск возникновения опасной для жизни желудочковой тахикардии типа «пируэт» (двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия). Ингибиторами ферментов метаболизма могут быть не только ЛС, но и химические соединения, содержащиеся в продуктах питания. Так, флавоноиды сока грейпфрута являются ингибиторами изофермента цитохрома P450 3A4. стакан сока грейпфрута замедляет клиренс нифедипина (субстрата изофермента цитохрома P450 3A4), принятого внутрь, в 2 раза, при этом возникают выраженная артериальная гипотензия и тахикардия.

**Взаимодействие ЛС при выведении.** Взаимодействие ЛС при выведении может включать в себе изменение клубочковой фильтрации, канальцевой секреции или канальцевой реабсорбции.

*Изменение клубочковой фильтрации.* ЛС, снижающие скорость клубочковой фильтрации, обычно снижают фильтрационное давление путем уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК) либо снижения артериального давления или тонуса почечных артерий. Совместное применение ЛС, снижающих скорость клубочковой фильтрации, с препаратами, выделяющимися преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к повышению концентрации последних в крови и к развитию НЛР. Например, снижение скорости клубочковой фильтрации фуросемидом приводит к угнетению фильтрации амино-гликозидных антибиотиков с повышением их концентрации в крови и увеличением риска нефротоксичности. Нефротоксичные ЛС, такие, как аминогликозиды, могут уменьшать количество функционирующих нефронов и снижать скорость клубочковой фильтрации с накоплением в организме некоторых ЛС, например дигоксина.

*Изменение канальцевой секреции.* Ряд ЛС, особенно органические кислоты, активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Активный энергозависимый транспорт органических анионов и катионов — это уникальная система. Ингибирование этой системы может привести к повышению концентрации в крови ЛС, основным путем выведения которых является канальцевая секреция. Так, хинидин, ингибируя канальцевую секрецию дигоксина, почти в 2 раза повышает его концентрацию в крови, циклоспорин повышает концентрацию цитостатика этопозид, при этом повышается риск возникновения токсических эффектов этопозид. Способность пробеницида угнетать канальцевую секрецию пенициллинов ранее широко использовалась для повышения эффективности этих антибиотиков.

*Изменение канальцевой реабсорбции.* Реабсорбция отфильтрованных и секретированных ЛС происходит в дистальной части канальца и в собирательных трубочках, причем реабсорбции подвергаются только неионизированные молекулы ЛС. Поскольку на ионизацию ЛС сильно влияет рН мочи, его изменение может

существенно изменять реабсорбцию ЛС. Так, при закислении мочи (например аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция ЛС - слабых оснований, а при ощелачивании — ЛС — слабых кислот. Важный и клинически значимый пример таких взаимодействий - использование бикарбоната натрия для ощелачивания мочи и ускорения выведения аспирина или салицилатов (слабые кислоты) при отравлении этими ЛС. Кроме того, при лечении сульфаниламидами (слабые кислоты) для предупреждения НЛР (кристаллурии и др.) применяют щелочное питье (щелочные минеральные воды).

При снижении рН мочи угнетается канальцевая реабсорбция амфетамина, имиπραмина, кодеина, морфина, новокаина, хинина, хлорохина, при повышении рН — аминокислот, барбитуратов, налидиксовой кислоты, нитрофурантоина, салицилатов, сульфаниламидов, фенилбутазона.

### 10.3. Фармакодинамическое взаимодействие ЛС

*Фармакодинамическим* называют взаимодействие, при котором одно ЛС изменяет фармакологический ответ организма на другое ЛС. Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологической активности ЛС без изменения его концентрации в крови и на молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т.д.). Клинически значимым результатом фармакодинамического взаимодействия ЛС может быть антагонизм или синергизм. Под *антагонизмом* понимается взаимодействие ЛС, приводящее к устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС. *Синергизмом* называют однонаправленное действие ЛС, обеспечивающее более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности. Различают следующие виды синергизма.

- *Сенситизирующее взаимодействие* — фармакологический эффект ЛС усиливается другим ЛС, собственно не дающим такого фармакологического эффекта.

- *Аддитивное действие* ~ результат синергического взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект комбинации больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого суммарного эффекта.

- *Суммация действия* — фармакологический эффект комбинации ЛС, примерно равный сумме эффектов каждого из них.

- *Потенцирование* — конечный фармакологический эффект комбинации ЛС, превышающий сумму эффектов каждого компонента.

**Синергическое фармакодинамическое взаимодействие.** Как уже указывалось, в основе синергического взаимодействия лежит однонаправленное действие совместно применяемых ЛС. Приведем несколько примеров синергического фармакодинамического взаимодействия. (i-Адреноблокатор пропранолол и блокатор медленных кальциевых каналов верапамил снижают сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), уменьшают частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), угнетают атриовентрикулярную проводимость и т.д. Совместное применение этих препаратов усиливает указанные фармакологические эффекты, комбинация пропранолола и верапамила потенциально опасна. Гипогликемическое действие инсулина может

значительно усиливаться гипогликемизирующими средствами группы сульфонилмочевины. Хотя иногда такие взаимодействия используются в терапевтических целях, они могут вызывать серьезные НЛР (гипогликемию) и требуют более жесткого контроля безопасности. Комбинация теофиллина с  $\beta$ 2-адреномиметиками, например сальбутамолом, обеспечивает гораздо более сильное бронхолитическое действие, чем эти ЛС по отдельности, но существенно увеличивает риск нарушений ритма сердца. Большинство антибиотиков подавляют активность нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, поэтому при их совместном применении с непрямymi антикоагулянтами (по механизму действия они являются антагонистами витамина К) значительно повышается риск геморрагических осложнений.

**Антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие.** Примером такого взаимодействия служит влияние НПВС на эффективность антигипертензивных ЛС. НПВС угнетают гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов. Кроме того, назначение НПВС больным с хронической сердечной недостаточностью увеличивает частоту декомпенсаций, что, по-видимому, связано со снижением эффективности диуретиков и ингибиторов АПФ. Механизм этих феноменов связывают с угнетением синтеза вазоди-латирующих простагландинов в почках.

**Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем.** Совместное применение антидепрессантов - ингибиторов МАО с симпатомиметиками (фенамин, эфедрин) приводит к гипертоническому кризу, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма сердца. Дело в том, что симпа-томиметики способствуют выбросу из симпатических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО. Ингибиторы МАО вступают в подобное взаимодействие с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими симпатомиметическое соединение тирамин (сыр камамбер).

#### 10.4. Факторы, влияющие на взаимодействие ЛС

Риск возникновения опасных взаимодействий ЛС зависит от многих факторов, в основном от возраста больного, сопутствующих заболеваний, поли-прагмазии, терапевтической широты применяемых ЛС.

**Возраст больного.** Взаимодействия ЛС чаще отмечаются в так называемых крайних возрастных группах, т.е. у пожилых и новорожденных. Это можно объяснить особенностями фармакокинетики ЛС. Так, процессы всасывания, метаболизма, распределения и выведения ЛС у новорожденных еще несовершенны, а у пожилых замедлены из-за возрастных изменений функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек. ЦНС пожилых более чувствительна к наркотическим анальгетикам и бензодиазепинам, а кишечник и мочевой пузырь — к холиноблокаторам. Кроме того, у пожилых, как правило, много сопутствующих заболеваний и, следовательно, им назначают большее число ЛС (полипрагмазия; см. ниже). В связи с этим пожилые и новорожденные нуждаются в более тщательном подборе ЛС, чтобы не допустить опасных взаимодействий.

**Сопутствующие заболевания.** Риск опасных взаимодействий ЛС при

сопутствующих заболеваниях увеличивают:

- изменения при некоторых заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек) фармакокинетики ЛС, прежде всего из-за поражения слизистой оболочки кишечника, почек, печени, снижения синтеза белков плазмы крови;

- длительное применение ЛС — индукторов или ингибиторов ферментов метаболизма, а также ЛС, вытесняющих другие препараты из связи с белком,

и т.д.

**Полипрагмазия.** Риск опасных взаимодействий особенно высок при назначении сразу нескольких ЛС. Если больному назначено 2 ЛС, то вероятность взаимодействия составляет 3-5%, а если 10 ЛС, то — не менее 20%. Например, если больному, принимающему непрямой антикоагулянт варфарин (метаболизирован изоферментами цитохрома P450 1A2 и 2C9), назначили ципрофлоксацин (ингибитор изофермента цитохрома P450 1A2) или циметидин (ингибитор изофермента цитохрома P450 2C9), это скорее всего не приведет к клинически значимому взаимодействию, хотя увеличится вероятность повышения концентрации варфарина. Если назначены все 3 вышеперечисленных препарата, то концентрация варфарина в плазме резко возрастет и, следовательно, значительно увеличится риск серьезных геморрагических осложнений.

**Терапевтическая широта ЛС.** Риск опасного фармакокинетического взаимодействия ЛС больше, если ЛС имеет небольшую терапевтическую широту (узкий терапевтический диапазон). Даже небольшое повышение концентрации таких ЛС в крови может привести к серьезным НЛР вплоть до интоксикации.

Узкий терапевтический диапазон имеют аминогликозиды, варфарин и другие непрямые антикоагулянты, дигоксин и другие сердечные гликозиды, пероральные сахароснижающие ЛС, соли лития, теофиллин, трициклические антидепрессанты, фенитоин, циклоспорин А.

Таким образом, знание основных механизмов взаимодействия ЛС, учет факторов риска опасных взаимодействий ЛС, а также отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях ЛС позволяют повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

# ГЛАВА 11

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ, НОВОРОЖДЕННЫХ, ДЕТЕЙ И ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

### 11.1. Принципы фармакотерапии у беременных

Широкое использование ЛС для фармакотерапии беременных стало объективной реальностью, определяемой как ухудшением здоровья женщин детородного возраста, так и все большим «старением» первородящих. Многие ЛС неблагоприятно воздействуют на развивающийся плод. ЛС могут влиять как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс формирования плода. Хотя все ЛС проходят экспериментальную оценку тератогенности перед внедрением в клиническую практику, не менее 5% всех врожденных аномалий можно отнести на счет ЛС. Это связано с тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным во всем мире, оказалось истинным тератогеном. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата. В настоящее время около 60-80% беременных принимают ЛС по поводу различных нарушений соматического или психического состояния (анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие, противорвотные ЛС). В ряде случаев из-за полипрагмазии (см. главу 10) - в среднем беременная принимает 4 ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа — не представляется возможным определить виновника пороков развития. Кроме того, выявление этих осложнений фармакотерапии затруднено естественным фоном аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.).

ЛС могут влиять на плод на всех сроках гестации<sup>1</sup>, но больше всего в период органогенеза (18—55 дней) и в период роста и развития плода (более 56 дней). Очень многие ЛС потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов. В связи с этим важно очень серьезно отнестись к соотношению пользы и риска при назначении каждого препарата в период беременности. Не менее важно исключить беременность при назначении препаратов с тератогенными свойствами. На основании данных, полученных на людях и в большей степени на животных, ЛС классифицируют по степени риска для плода на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности) (табл. 11.1 —11.3). Выделяют также категорию X, куда входят ЛС, абсолютно противопоказанные беременным (см. табл. 11.2). Доказано, что ЛС категории X не дают достаточного терапевтического эффекта, а риск их применения превышает пользу (см. табл. 11.2). ЛС, относящиеся к категории D, оказывают терапевтическое действие, но предпочтение следует отдать другим ЛС со сходными фармакологическими свойствами и только в редких, чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории можно назначить беременным.

**Критические периоды беременности** с повышенной чувствительностью к различным факторам внешней среды, в том числе и к ЛС:

— период преемплантационного развития амниона (1-я неделя беременности), особенно его конец. Максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС проявляется чаще всего в гибели оплодотворенной яйцеклетки до установления беременности;

- стадия эмбриогенеза (включающая периоды имплантации, а также органогенеза и плацентации), заканчивающаяся к 3—4 мес беременности. Неблагоприятное действие ЛС проявляется тератогенностью и эмбриотоксичностью, особенно в первые 3—6 нед гестации (период закладки органов эмбриона);

**Таблица 11.1.** Категории ЛС для использования в период беременности

Категория	Характеристика
А	Отсутствие риска для плода
В	В эксперименте на животных обнаружен риск для плода, но при адекватных исследованиях у людей он не выявлен либо в эксперименте риск отсутствует, но недостаточно изучен в клинической практике
С	Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
Д	Убедительные доказательства риска для плода, но ожидаемая польза от его применения для матери может превысить потенциальный риск для плода
Е	Применение в период беременности не может быть оправдано, риск для плода превышает потенциальную пользу для матери
Х	Безусловно опасное для плода средство, негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу для матери

**Таблица 11.2.** ЛС, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

ЛС	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилстильбэстрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косопалость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Газовые анестетики (галотан)	Спонтанные аборт
Йод-131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, гибель плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевого отдела, сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

**Таблица 11.3.** ЛС, оказывающие тератогенное действие (категория D)

ЛС	Последствия для плода
1	2
Антибиотики стрептомицин тетрациклин	Ототоксичность Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты литий диазепам имипрамин нортриптилин	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей Угнетение дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертензия, тремор, задержка мочи
Анальгетики аспирин индометацин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая легочная гипертензия Неонатальная легочная гипертензия, нарушение сердечно легочной адаптации, смерть плода

Антикоагулянты варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные фенобарбитал фенитоин валпроат натрия этосуксимид	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения Расщелина позвоночника Монголоидная внешность, короткая шея, дополнительный сосок, задержка развития, дермоидная фистула
Гипотензивные гипотиазид резерпин	Холестаз, панкреатит Гиперемия слизистой оболочки носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противомалярийные хлорохин	Ототоксичность
Противоопухолевые азатиоприн бусульфан  хлорамбуцил 5-фторурацил колхицин меркаптопурин  метотрексат винкристин	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дизморфогенез Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение  Нарушение функции почек Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела Спонтанные аборты, трисомия по 21-й паре хромосом Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Гипогликемические хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Транквилизаторы хлордиазепоксид  мепробамат	Депрессия, оглушенность, синдром абстиненции, гипервозбудимость Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины витамин А более 10000МЕ/сут	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др

— период непосредственно перед родами, когда ЛС, назначаемые роженице, могут изменять течение родов и снижать адаптацию новорожденного

Критические периоды поражения разных органов различаются из-за временных различий в их дифференцировке

### **Особенности фармакокинетики ЛС у беременных**

*Всасывание ЛС.* Во время беременности сократительная активность

желудочно-кишечного тракта и желудочная секреция снижаются. Всасывание маловоримых ЛС замедлено. Всасывание других ЛС может усиливаться, так как увеличивается время их пребывания в кишечнике. Индивидуальные различия в адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния кровотока, состояния желудочно-кишечного тракта и физиологических свойств ЛС.

*Распределение ЛС.* Во время беременности увеличены ОЦК, почечная фильтрация, активность печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и гломерулярной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС из амниотической жидкости приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых ЛС в крови снижается. Во время беременности и в раннем послеродовом периоде (с 15-й недели беременности до 2 нед после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, в результате концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается. Например, концентрация свободной фракции диазепама у беременных увеличивается более чем в 3 раза.

*Метаболизм ЛС.* Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. Эстрогены и прогестины увеличивают концентрацию изофермента цитохрома P450 3A, что приводит к снижению активности N-деметилазы и глюкуронилтрансферазы. В результате происходит прогрессирующее увеличение концентрации кофеина. Так, если в I триместре его  $T_{1/2}$  составляет 5,3 ч, то во II - 12 ч и в III - 18 ч. На интенсивность печеночного метаболизма влияет и увеличение соотношения сердечного выброса и печеночного кровотока.

*Выведение ЛС.* У беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и реабсорбция в канальцах. На поздних сроках беременности на скорость элиминации существенно влияет положение тела. Осложненная беременность вносит дополнительные изменения в кинетику ЛС.

### **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у плода**

*Всасывание ЛС.* ЛС, попадающие в амниотическую жидкость, могут быть поглощены плодом и реабсорбированы в кишечнике. Количество поступившей в плод ЛС будет зависеть от объема поглощаемой амниотической жидкости (в среднем в конце гестации 5-7 мл/ч). Кожа плода проницаема для воды и может абсорбировать и экскретировать водорастворимые лекарства.

*Распределение ЛС.* Кумуляция липофильных ЛС у плода снижена, поскольку накопление жира происходит в основном в последнем триместре беременности у плода массой менее 1 кг жировые накопления почти отсутствуют. Плазма крови плода меньше связывает ЛС из-за низкой концентрации плазменного белка. Кроме того, снижение белковосвязывающей способности плазмы матери во время беременности (конкурентные отношения с эндогенными субстратами - гормонами, свободными жирными кислотами) может значительно влиять на распределение ЛС в системе мать-плод. Это ведет к увеличенной фармакологически активной концентрации вещества и создает опасность поражения плода, усугубляемую особенностями кровотока.

После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену, большая часть крови из которой (60—80%) проходит в печень через воротную вену, а около 20—40% пуповинного кровотока через шунт (ductus venosus) попадает в нижнюю полую вену и достигает сердца и мозга, минуя печень.

**Метаболизм ЛС.** Метаболизм ЛС у плода протекает медленнее, чем у взрослых, вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия. Ферменты, осуществляющие окисление, локализованы в микросомальной фракции гепатоцита, их активность у плода обнаруживают уже в конце I триместра. Окислительная способность ферментов более активна по отношению к эндогенным веществам, чем к ЛС. Органами метаболизма ксенобиотиков, в том числе и ЛС, у плода являются (в порядке значимости) надпочечники, печень, поджелудочная железа и половые железы. В процессе метаболизма некоторые ЛС окисляются до эпоксидов, ответственных в большинстве случаев за тератогенное действие ЛС. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках плода выше, чем в печени. Разные изоферменты цитохрома P450 созревают не одновременно, что является причиной неодинаковой окислительной способности в отношении различных ЛС, относящихся даже к одной группе веществ. Например, теофиллин подвергается метаболическим превращениям раньше и быстрее, чем кофеин. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода метилировать теофиллин, превращая его в кофеин.

**Выведение ЛС.** Главным экскреторным органом для большинства продуктов обмена плода и ЛС является плацента. Растворимость в жирах является важным фактором, определяющим транспорт ЛС через плаценту. Вторым по значению экскреторным органом плода являются почки. К концу беременности скорость клубочковой фильтрации составляет 15—20 мл/ч и моча содержит в 2-5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амнио-тическая жидкость. Экскреция ЛС почками плода связана с созреванием процессов активного тубулярного транспорта.

### **Особенности фармакодинамики ЛС у плода.**

Чувствительность рецепторов плода к ЛС изучена недостаточно. Существует мнение, что уже на самых ранних стадиях развития плода появляются рецепторы, чувствительные к действию ЛС. Выраженность действия ЛС на плод определяется скоростью трансплацентарного движения ЛС, гестационным возрастом, особенностями метаболизма в организме матери, плода и в плаценте. Рецепторы в органах плода созревают в разные сроки. Так, показано, что у плода 12-24 нед гестации функционируют  $\beta$ -адренорецепторы, а  $\alpha$ -адренорецепторы еще неактивны.

### **Частные вопросы фармакотерапии у беременных**

**Антимикробные средства.** У плода повышен риск токсических реакций на антибиотики. Большие дозы тетрациклина на поздних сроках беременности могут вызвать острую желтую дистрофию печени у плода (особенно при парентеральном введении). Даже небольшие дозы тетрациклинов (их концентрация в пупочных сосудах около 50-60% концентрации в крови матери) на поздних сроках беременности могут вызывать окрашивание зубов у плода, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета. Пенициллины (особенно

полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсического действия при этом обычно не наблюдается). Способность полусинтетических пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от их способности связываться с белками плазмы. При аллергии к пенициллинам, помимо цефалоспоринов, можно использовать эритромицин. Стрептомицин быстро проходит через плаценту и может вызывать различные поражения нервной системы (в том числе оказывать ототоксическое действие), нарушения в строении костей. Более безопасны гентамицин и ка-намицин, которые можно назначать по жизненным показаниям. Не следует использовать в последнем триместре беременности сульфаниламиды (особенно препараты длительного действия), способные интенсивно связываться с белками, вытеснять билирубин из связи с белком и вызывать желтуху новорожденных. Кроме того, они (а также нитрофураны) могут обусловить гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тримоксазол при беременности также не рекомендуют использовать из-за возможности нарушения обмена фолиевой кислоты в организме матери и ребенка. Метронидазол и триметоприм не применяют в I триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.

На 1—3-м месяце беременности возможно применение пенициллинов, цефалоспоринов, линкомицина, фузидиевой кислоты, на 4—8-м месяце беременности — пенициллинов, цефалоспоринов, линкомицина, фузидиевой кислоты, сульфаниламидов, ко-тримоксазола, нитрофуранов, невидграмона; на последних неделях беременности можно применять пенициллины, цефало-спорины, линкомицин, фузидиевую кислоту.

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).** Анальгетики во время беременности рекомендуется применять в малых дозах и лишь кратковременно. Относительно безопасны парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании НПВС на поздних сроках беременности возможны перенашивание (в результате угнетения синтеза простагландинов и соответственно ослабления родовой деятельности), кровотечения у плода и беременной, преждевременное закрытие боталлова протока с формированием легочной гипертензии. Последнее в большей степени относится к индометацину и вольтарену (табл. 11.4).

**Противорвотные ЛС.** У 80% беременных развивается токсикоз первой половины беременности с тошнотой и рвотой. Эти симптомы появляются обычно уже на 4-й неделе беременности и исчезают (чаще самопроизвольно) на 12-14-й неделе. Около 20% беременных продолжают испытывать тошноту и рвоту на всем протяжении беременности. Обычно медикаментозного лечения не требуется (достаточно диетических мер). В случаях выраженной дегидратации, похудения, развития метаболического ацидоза может потребоваться фармакотерапия данного синдрома. После исключения органических заболеваний ЦНС и желудочно-кишечного тракта назначают пиридоксина гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) часто в сочетании с пипольфеном, дипразином, метоклопрами-дом. Эти ЛС используют преимущественно при неукротимой рвоте и, как правило, лишь на поздних сроках беременности.

**Таблица 11,4.** Влияние противовоспалительной терапии на течение беременности

Препараты	Возможные последствия применения	Применение
Салицилаты	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, кровотечения у матери и плода, нарушения дыхания у новорожденных	Можно назначать в дозе менее 3 г/сут, за 4 нед до предполагаемых родов терапию прекращают
Другие НПВС	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, преждевременное закрытие боталлова протока, легочная гипертензия, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и нарушение функции почек у новорожденных	Можно назначать минимально эффективные дозы, за 2-4 нед до родов их отменяют
Хлорохин	Потеря слуха у новорожденных	Не назначают
Препараты золота	Неизвестны	Назначают с осторожностью
Пеницилламин	Поражения кожных покровов у новорожденных	Не назначают
Иммунодепрессанты	Эмбриотоксическое и тератогенное действие, внутриутробная задержка развития, инфицирование	Не назначают
Глюкокортикостероиды	Расщепление неба, недостаточность надпочечников	Назначают в малых дозах

**Нейролептики и транквилизаторы.** Аминазин, в ряде случаев применяемый для лечения гестозов, проникает через плацентарный барьер (его концентрация в крови плода составляет около 50% концентрации у матери), но тератогенного действия не отмечено. Однако аминазин может оказать гепатотоксическое действие, вызвать ретинопатию. В связи с этим при рвоте беременных целесообразнее применять диэтилпиразин. Резерпин может вызывать брадикардию. При бессоннице беременных можно назначать транквилизаторы (ди-азепам в умеренных дозах), в последние недели беременности его исключают, поскольку он может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

**Гипотензивные ЛС.** Медикаментозное лечение артериальной гипертензии начинают при диастолическом АД выше 90 мм рт.ст. В малых дозах можно использовать допегит, некоторые β-адреноблокаторы. Тератогенного действия пропранолол не оказывает, но может приводить к повышению тонуса матки, снижению сердечного выброса, вызывать гипотрофию плаценты и плода. Проходя в неизменном виде через плаценту, препарат может вызывать бради-кардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемия, снизить компенсаторную тахикардию плода в ответ на гипоксию. Введение магния сульфата (в том числе и

внутримышечное) беременным перед родами может привести к появлению у новорожденных нервно-мышечных блокад и летаргических состояний. Тиазидные диуретики способны вызывать тромбоцитопению, нарушения водно-электролитного баланса.

**Гормональные препараты.** Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности, так как их назначение приводит к нарушению развития сердца и конечностей, а у мальчиков — к псевдогермафродитизму при назначении на 10-15-й неделе беременности. Тератогенное действие гормональных противозачаточных средств описывается синдромом VACTERL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное развитие конечностей). Тератогенное действие кортикостероидов проявляется в развитии катаракты, гипоплазии надпочечников. Однако риск дисморфогенеза при применении глюкокортикостероидов несравнимо меньше терапевтического эффекта для матери при системных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме. Глюкокортикостероиды могут также вызывать задержку внутриутробного развития плода, снижать уровень эстрадиола у матери. Перед родами дозу глюкокортикостероидов увеличивают.

**Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, седативные препараты.**

Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут угнетать дыхательный центр, в связи с чем их не рекомендуют для обезболивания родов, кесарева сечения. Морфин, барбитураты, бензодиазепины также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (их концентрация в ЦНС плода выше, чем у матери). Препараты могут также вызывать синдром отмены (лишения) у новорожденных, заторможенность.

**Антикоагулянты.** Из антикоагулянтов можно применять гепарин, не проникающий через плаценту. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту в неизменном виде и могут вызывать геморрагии у плода даже без проявлений геморрагического синдрома у матери. В I триместре беременности непрямые антикоагулянты дают различные эмбриотоксические и тератогенные эффекты (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей).

**Витамины.** Тератогенное действие оказывают как гипо-, так и гипервитаминозы. Недостаток витамина В<sub>2</sub> приводит к аномалиям развития конечностей, расщеплению твердого нёба, витамина А - к расщеплению твердого нёба и анэнцефалии, фолиевой кислоты - к порокам развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмия, катаракта), витамина С (впрочем, так же, как и его избыток) — к прерыванию беременности, кроме того, гипервитаминоз С у беременных вызывает резкое снижение проницаемости капилляров, ухудшает питание тканей. Гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития и гибели эмбриона, у родившихся детей встречаются аномалии мозга, глаз и костей.

**Противосудорожные средства.** Дифенин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, отсутствие

ногтей. Поскольку прекращение противоэпилептического лечения при беременности практически невозможно, предпочтение отдают более безопасным препаратам (барбитураты и бензодиазепины).

**Пероральные сахароснижающие препараты.** Хотя тератогенное действие пероральных сахароснижающих средств убедительно не доказано, предпочтение отдают инсулину. Производные сульфонилмочевины более безопасны, чем бигуаниды. Однако их прием нужно прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание гипогликемии новорожденных. Пероральные сахароснижающие средства у беременных применяют, если:

- они были эффективны до беременности;
- гипергликемия возникла у больных сахарным диабетом, ранее корригировавшимся диетой;
- гипергликемия впервые выявлена во время беременности и диета не нормализует содержание сахара в крови.

При проведении фармакотерапии беременным следует придерживаться следующих принципов.

1. Ни одно ЛС (даже для местного применения) нельзя считать полностью безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС. Проницаемость плаценты возрастает до 32—35 нед беременности в результате как истончения, увеличения количества ворсин, так и увеличения скорости кровотока. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии в конце беременности отмечается относительное снижение скорости кровотока, при этом, с одной стороны, уменьшается поступление ЛС к плоду, а с другой — уменьшается их содержание в оттекающей крови.

2. Потенциальная польза ЛС должна превышать потенциальный вред, который они могут принести беременной и плоду.

3. Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.

4. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.

5. Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности диктует необходимость соответствующей коррекции разовой дозы, кратности приема и пути введения.

6. Длительность действия ЛС у плода (в том числе и НЛР) существенно больше, чем у женщины, что связано с медленной инактивацией и выведением.

7. На концентрацию ЛС в организме плода влияют режим дозирования ЛС (разовая доза, кратность приема, длительность лечения, путь введения), физиологическое состояние материнского организма (функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, органов кровообращения, печени, почек, плаценты), физико-химические свойства ЛС (молекулярная масса, липофильность, способность к ионизации, связыванию с белками плазмы крови, распределение), особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.

8. ЛС категории X нельзя назначать женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

**Таблица 11.5.** НЛР у ребенка при приеме ЛС кормящей матерью

ЛС	НЛР у ребенка
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Антациды алюминием	с Задержка развития
Ремантадин, мидантан	Задержка мочи, тошнота, сыпь на коже
Теofilлин	Повышение возбудимости, тахикардия
Эстрогены	Феминизация
Теобромин	Тахикардия, мочегонный эффект
Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, угнетение дыхания, угнетение ЦНС, сонливость, вялость
Изониазид	Развитие гиповитаминоза В <sub>6</sub>
Магния сульфат	Понос, мышечная слабость, вялость, торможение дыхательного центра
Листья сенны, кора крушины	
Атропин	Угнетение дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение секреции пролактина, размеров молочной железы
Диазепам	Угнетение ЦНС, дыхания, похудание
Хлорамфеникол	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	
Непрямые антикоагулянты	
Триметоприм	Анемии, нарушение функции желудочно-кишечного тракта
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с поносом и/или воспалением
Налидиксовая кислота	
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинообразования (особенно у детей с дефицитом
Бутамид, хлорпропамид	
Глюкокортикостероиды	Гипоплазия надпочечников, нарушение обмена веществ,
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, повышение риска инфекции в связи с
Соли лития	
Алкалоиды спорыньи	Понос, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Фенобарбитал	Сонливость, седативный эффект, Метгемоглобинемия,
Этанол	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия (возможны судороги), снижение свертываемости крови,
Наркотические анальгетики	

Индометацин	
Салицилаты длительном применении	при Геморрагии, нарушение дыхания, ацидоз

### Особенности клинической фармакологии ЛС у кормящих женщин.

Большинство ЛС, принимаемых кормящей матерью, выделяются с молоком. Во многих случаях, особенно при длительном применении ЛС кормящей матерью, у детей возможны различные НЛР (табл. 11.5). В то же время ряд ЛС могут уменьшить или даже прекратить лактацию. Лактация меняется под воздействием ЛС, влияющих на освобождение пролактина, а также на кровоснабжение молочной железы, желудочно-кишечного тракта и печени, что делает секрецию молока зависимой от различных сосудосуживающих влияний, стресса и голодания. Переход ЛС в молоко сопровождается его связыванием с белками молока или с поверхностью жировых капель, иногда препарат проникает и внутрь жировых капель (жирорастворимые ЛС). Основными механизмами перехода ЛС из плазмы матери в молоко являются диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко переходят в молоко. Легко ионизирующиеся, сильно связанные с белками плазмы ЛС плохо проходят в молоко. Слабые щелочи лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем более низкий рН, чем плазма (обратная диффузия препаратов из молока в кровь). Это обуславливает вторичное снижение концентрации некоторых лекарств в молоке при большом интервале времени между его приемом и кормлением грудью. Легко проникают в молоко ЛС с высокой липофильностью. В организм новорожденного вместе с молоком обычно поступает 1-2% дозы ЛС, принятой матерью. В связи с этим большинство ЛС относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность алергизирующего действия ЛС. Однако некоторые ЛС нельзя применять у кормящих матерей или при их приеме кормление грудью прекращают (табл. 11.6). Это соли лития (концентрация в крови ребенка может составлять 30—50% концентрации у матери), противоопухолевые ЛС и изониазид (нарушение репликации ДНК, гепатотоксичность), левомецетин (угнетение костномозгового кроветворения), радиоактивные диагностические ЛС, а также вещества с высокой липофильностью (гексахлоран). Следует учитывать индивидуальную чувствительность детей к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфаниламиды выделяются с молоком в очень незначительных количествах, но могут вызывать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Таблица 11.6.** Лекарственная терапия у лактирующих женщин

Противопоказаны - описаны серьезные побочные реакции	Относительно противопоказаны - описаны небольшие побочные эффекты, нет достаточной информации	Можно применять - не экскретируются с молоком матери или не всасываются
--	---	---

Соли золота, соли лития, индометацин, хло-рамфеникол, тетрацик-лины, большинство не прямых антикоагулянтов, иодиды, эстрогены в больших дозах, противоопухолевые препараты, атропин, эрготамин, витамины А и D в больших дозах	Салицилаты в больших дозах, аминокислоты, аминогликозиды, тримоксазол, этамбутол, метронидазол в больших дозах, изониазид, левамизол, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, новокаиномид, хинидин, клофелин, диуретики, антидепрессанты (в том числе ингибиторы МАО), большие дозы барбитуратов, бензодиазепинов, галоперидола, фенотиазина, глюкокортикостероиды в больших дозах, пероральные сахара-снижающие препараты, анти-гистаминные препараты, пероральные бронхолитики, теофиллин, эргометрин, блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов, сульфасалазин	Ибупрофен, напроксен, мефенамовая кислота, парацетамол, салицилаты*, противогрибковые антибиотики, цефалоспорины, макролиды, метронидазол*, пенициллин, лин-комицин, рифампицин, фурадонин, дигоксин, гепарин, гидралазин, ме-тилдофа, гуанетидин, бензодиазепины*, галоперидол*, фенотиазины, барбитураты*, глюкокортикостероиды*, эстрогены, тироурацил, тироксин, инсулин, прогестерон, анта-циды, противорвотные препараты, бисакодил, каолин, ингаляционные бронхолитики, отхаркивающие препараты (включая йодсодержащие), кодеин, хромогликат натрия, препараты железа, витамины А* и D*, С и группы В
--	--	--

\* Малые дозы препаратов

## 11.2. Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей

**Всасывание ЛС.** У новорожденных, особенно недоношенных, значительно снижена секреция соляной кислоты желудочного сока, опорожнение желудка обычно замедлено и нормализуется только к 6—8 мес. Интенсивность перистальтики и, следовательно, скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве случаев непредсказуема и только у незначительной части новорожденных зависит от характера вскармливания. Таким образом, имеются существенные различия в степени и скорости всасывания ЛС у детей разного возраста. Так, например, у новорожденных до 15 дней наблюдается задержка всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Напротив, всасывание дигоксина и диазепамов существенно не зависит от возраста. Биодоступность препаратов с высоким печеночным клиренсом (например, пропранолола) у новорожденных может быть меньше, чем у более старших детей с большими индивидуальными различиями. Помимо физиологических факторов, на всасывание ЛС могут влиять и различные патологические состояния. Так, при диарее нарушается всасывание ампициллина, при стеаторее — жирорастворимых витаминов А и D и др. Всасывание ЛС после их внутримышечного введения зависит главным образом от кровотока, неодинакового в разных группах мышц. У новорожденных полнота и скорость всасывания ЛС после внутримышечного введения значительно варьируют. При трансдермальном введении ЛС новорожденным следует учитывать более интенсивное их всасывание, в связи с чем многие ЛС приходится применять с осторожностью. Например, для местного применения глюкокортикостероидов выбирают наименее токсичный препарат.

Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять потницу и некоторые другие кожные заболевания. Даже через неповрежденные кожные покровы новорожденных могут всасываться анилины (входящие в состав текстильных красителей белья), вызывающие метгемоглобинемию

*Распределение ЛС.* Различия в распределении ЛС у детей разного возраста зависят от относительного объема воды (плод содержит до 95% воды, организм недоношенного ребенка — 86%, доношенного новорожденного — 75%, к концу 1-го года жизни вода составляет около 65% массы тела), от способности ЛС связываться с белками и тканевыми рецепторами, состояния кровообращения, проницаемости гистогематических барьеров (например, проницаемость гематоэнцефалического барьера для большинства липофильных ЛС — наркотических анальгетиков, общих и местных анестетиков, седативных и снотворных препаратов значительно повышена). Так, в головном мозге новорожденных концентрация морфина выше, чем у детей более старшего возраста. Ацидоз, гипоксия и гипотермия также способствуют более быстрому прохождению этих ЛС в ЦНС, в связи с чем они почти не используются в анестезиологической практике у новорожденных, а у детей в возрасте от 6 мес до 1 года их применяют в меньших дозах. При ацидозе (весьма характерном для больных детей) вообще существенно меняется распределение ЛС: усвоение тканями кислых препаратов увеличивается, а щелочных снижается (влияние рН на ионизацию слабых электролитов). Токсические эффекты аспирина у детей отмечаются чаще, чем у взрослых, так как при снижении рН крови уменьшается ионизация салицилатов, что увеличивает их проникновение через тканевые барьеры.

У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет примерно 45% (у недоношенных даже 50%) массы тела, у детей в возрасте 4—6 мес - 30% и 1 года - 25%, происходит также ее интенсивный суточный обмен (у грудного ребенка в сутки обменивается 56% внеклеточной жидкости, у взрослого — лишь 14%) Это способствует быстрому проникновению во внеклеточную жидкость гидрофильных ЛС и столь же быстрому их выведению. У новорожденных снижено количество жира, он составляет примерно 3% массы тела у недоношенных, 12% у доношенных детей, в возрасте 1 года жир составляет 30% массы тела, у молодых здоровых людей — 18%. Поскольку распределение ЛС между внеклеточной жидкостью и жировым депо происходит в соответствии с их липофильностью и гидрофильностью, эти свойства препаратов играют ведущую роль в распределении ЛС. Препараты с высокой гидрофильностью и незначительным связыванием с белками будут интенсивно распределяться во внеклеточной жидкости и их концентрация в крови будет снижена. В связи с этим иногда целесообразнее дозировать ЛС (сульфаниламиды, бензилпенициллин, амоксициллин) из расчета на внеклеточную жидкость, а не на общую массу тела. При дегидратации или при шоке объем внеклеточной жидкости снижается, а концентрация водорастворимого препарата в плазме крови повышается, в связи с чем возрастает вероятность развития НЛР.

*Связь с белками* У новорожденных связывание ЛС с белками плазмы меньше, чем у взрослых (следовательно, выше концентрация свободной фракции ЛС), что объясняется рядом причин. У новорожденных количество белков плазмы (в

частности, альбуминов) меньше, имеются качественные различия в связывающей способности В крови у детей отмечаются высокие концентрации свободных жирных кислот, билирубина и гормонов (попавших в организм еще внутриутробно), конкурирующих с ЛС за связь с белками плазмы.

Уровень альбуминов, их связывающая способность, а также общее количество белков стабилизируется к концу 1-го года жизни. Нарушение связывания ЛС с белками часто бывает у новорожденных и детей с ацидозом, уреемией, нефротическим синдромом, при недостаточном поступлении белка с пищей, а также при отравлении некоторыми ЛС. Сами ЛС также могут нарушать связывание эндогенных веществ у новорожденных. Так, салицилаты и большинство сульфаниламидов, активно связывающихся с альбуминами плазмы, вытесняют билирубин. При повышении несвязанного, неконъюгированного билирубина в плазме крови возникает желтуха, билирубин легко проникает через гематоэнцефалический барьер (особенно на фоне ацидоза, гипотермии, гипогликемии). Аналогично влияют на связь билирубина с плазменными белками водорастворимые синтетические производные витамина К, которые в ряде случаев используют для профилактики гипопротромбинемии.

*Метаболизм.* У новорожденных реакции конъюгации (включая сульфирование) и окислительные реакции (включая деметилирование) достаточно интенсивны в отличие от некоторых других метаболических путей. Нарушение процессов глюкуронирования бывает у детей с низкой концентрацией ферментов глюкуронилтрансферазы и УДФ-дегидрогеназы, глюкуроновой кислоты. Так, левомецетин, назначаемый в обычных дозах из расчета на массу тела, может давать серьезные токсические эффекты в связи с дефицитом конъюгации, недостаточным выведением почками и последующим повышением концентрации в плазме. Нарушение конъюгации описано также для налидиксо-вой кислоты, салицилатов, индометацина. В то же время скорость выведения парацетамола почти не различается у новорожденных и у взрослых, поскольку он подвергается главным образом сульфатированию. У новорожденных окислительное гидроксирование (особенно у недоношенных) замедлено, в связи с чем скорость выведения фенobarбитала, лидокаина, дифенина и диазепама резко снижена. Так,  $T_{1/2}$  диазепама уменьшается с возрастом  $\beta 8-120$  ч у недоношенных,  $22-46$  ч у доношенных новорожденных и  $15-21$  ч у детей в возрасте  $1-2$  лет). В связи с этими особенностями фармакокинетики диазепама у новорожденных, матери которых принимали его незадолго перед родами, отмечается значительное накопление препарата и его метаболитов. Интенсивность метаболических процессов, связанных с эфирным гидролизом, у новорожденных также снижена, поскольку активность эстераз зависит от возраста. Этим объясняются угнетение дыхания и брадикардия у новорожденных, у матерей которых для обезболивания родов применяли местную анестезию.

Помимо физиологических особенностей метаболизма, обусловленных возрастом, на скорость биотрансформации ЛС у новорожденных влияют и другие факторы. Длительное воздействие некоторых ЛС может увеличивать (индуцировать) активность ферментов печени. Например, фенobarбитал используется для повышения активности фермента глюкуронилтрансферазы у детей с нео-натальной

гипербилирубинемией. Показано, что применение фенобарбитала у рожениц, а также у новорожденных сразу после родов снижает частоту развития гипербилирубинемии в позднем неонатальном периоде, ускоряет выведение диазепама и его метаболитов, салицилатов.

Ряд заболеваний и патологических состояний дополнительно воздействуют на метаболизм ЛС и соответственно меняют выраженность фармакодинамических эффектов или даже видоизменяют их, что затрудняет рациональную фармакотерапию новорожденных. Период полувыведения большинства ЛС увеличивается в раннем детском возрасте, что требует снижения дозы препарата или увеличения интервала между введениями. Максимальное увеличение  $T_{1/2}$  отмечается у недоношенных, по мере роста он постепенно уменьшается, составляя через 1—2 мес 50% этого показателя у взрослых

*Выведение.* Выделительная функция почек у новорожденных развита недостаточно (величина гломерулярной фильтрации на единицу поверхности тела составляет 30—40% того же показателя у взрослых, а канальцевая секреция — 17%). Уровень гломерулярной фильтрации, характерный для взрослых, достигается через несколько месяцев после рождения, а секреторной функции канальцев — несколько позже.

Функциональная незрелость проксимальных канальцев и петли Генле частично компенсируется высокой абсорбцией натрия в дистальных отделах нефрона. Существует связь между экскрецией электролитов и постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Причиной низкой концентрации мочи у новорожденных является не дефицит антидиуретического гормона, а низкая чувствительность рецепторов к нему. Высокая концентрация альдостерона и ренина в сыворотке новорожденных служит компенсацией снижения чувствительности рецепторов к этим гормонам. Особенности выведения воды и электролитов в неонатальный период необходимо учитывать при проведении инфузионной терапии и введении диуретиков. Введение электролитов, особенно гидрокарбоната натрия, должно быть ограничено, так как у новорожденных экскреция натрия снижена. Рекомендуется избегать введения натрия в первые 3 дня жизни, а введение калия допустимо при удовлетворительном диурезе. В связи с тенденцией к задержке воды и электролитов введение диуретиков новорожденным показано, особенно при инфузионной терапии. Однако незрелость транспортных систем почек и недостаточное накопление веществ в тканях почек заставляют повышать дозу тиазидов по сравнению с дозами у взрослых. Это не касается фуросемида или других препаратов, действующих на петлю Генле, так как их эффект не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. При этом необходимо учитывать, что у новорожденных из-за сниженной фильтрации и канальцевой секреции период полувыведения фуросемида увеличен по сравнению со взрослыми в 8 раз и составляет 4~9 ч (у взрослых 30—70 мин). Разная степень зрелости почечных функции становится причиной различий в кинетике многих антибиотиков у доношенных и недоношенных новорожденных.

### **11.3. Особенности фармакотерапии у лиц пожилого возраста**

Во всех высокоразвитых странах мира происходит стремительное старение

населения Так, по прогнозам ООН, к 2025 г. число людей старше 60 лет на Земле достигнет 1,2 млрд. В России в 1998 г. насчитывалось около 30 млн людей пенсионного возраста, что составляет примерно 20% всего населения. С годами число таких людей будет увеличиваться, и это требует дальнейшего развития *гериатрической фармакологии* — раздела клинической фармакологии, изучающего принципы дозирования и особенности взаимодействия ЛС у людей пожилого возраста, а также пути повышения устойчивости организма пожилых людей к нежелательным эффектам ЛС. У одного пациента старше 60 лет обнаруживается в среднем 4—5 различных заболеваний, что закономерно сопровождается ростом потребления разнообразных ЛС. Кроме того, риск возникновения НЛР у пациентов старше 60 лет в 1,5 раза выше, чем у молодых. Следует особо подчеркнуть, что наибольшее число смертельных исходов, связанных с нерациональной фармакотерапией, приходится на возраст 80—90 лет, что связано прежде всего с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в организме пожилых людей. В некоторых случаях возникновение НЛР может быть связано с неправильным приемом препаратов (пожилой человек перепутал ЛС, принял лишнюю дозу и т.д.).

#### **Особенности фармакокинетики ЛС у людей пожилого возраста.**

*Всасывание.* С возрастом прогрессирует гипокинезия желудка и кишечника. Снижение эвакуаторной функции желудка приводит к более медленному его опорожнению и соответственно к более медленному всасыванию в тонкой кишке. Особое значение это имеет при использовании ЛС с коротким  $T_{1/2}$  и кислотолабильных ЛС. Снижение скорости абсорбции может быть обусловлено также атрофическими изменениями слизистой оболочки, снижением кровотока в желудочно-кишечном тракте, ахлоргидрией. Хотя снижение кислотности желудочного сока не оказывает прямого влияния на абсорбцию ЛС, поскольку всасывание происходит преимущественно в тонкой кишке, оно может уменьшать растворимость некоторых ЛС, например тетрациклинов, снижая их биодоступность.

*Распределение.* При старении распределение большинства ЛС замедляется из-за снижения скорости кровотока, уменьшения кровоснабжения различных органов и тканей (из-за склерозирования сосудов) и сердечного выброса. Уменьшается количество, и изменяются качественные характеристики альбуминов, что в свою очередь снижает связывание ЛС с белками. На распределение ЛС могут влиять накопление жира, снижение мышечной массы, уменьшение содержания воды в тканях по сравнению с лицами среднего возраста.

*Метаболизм.* Снижение кровоснабжения печени, ее белковообразовательной и дезинтоксикационной функций обуславливает меньшую активность ферментов метаболизма ЛС у людей пожилого возраста.

*Выведение.* Выделительная функция почек снижается. Почечный кровоток у больных старше 70 лет в 2 раза ниже, чем у лиц среднего возраста. У людей пожилого возраста даже нормальный уровень креатинина не всегда свидетельствует о нормальной выделительной функции почек. Неполноценность печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек заставляют снижать начальные дозы ЛС на 30—50%.

*Особенности фармакодинамики ЛС у людей пожилого возраста.* У людей

пожилого возраста наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани одновременно отмечаются функциональное истощение и снижение ее реактивности. Это может вызвать труднопрогнозируемые, нетипичные, неадекватные количеству вводимого ЛС и даже парадоксальные реакции при применении, например, сердечных гликозидов, глюкокортикостероидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов и др. Развитию нетипичных реакций на вводимые ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе. В результате барбитураты, например, зачастую вызывают нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания, а также снижение чувствительности к  $\beta$ -адреноблокаторам и  $\alpha$ -адреномиметикам. Отмечено также повышение чувствительности к нейролептикам, вызывающим спутанность сознания, гипотензию и задержку мочеиспускания. Применение нитратов и новокаинамида сопровождается более значительным, чем у пациентов среднего возраста, снижением АД и возможным ухудшением мозгового кровообращения. Выявлено и возрастание чувствительности к непрямые антикоагулянтам. С возрастом меняется чувствительность к наркотическим анальгетикам - у людей пожилого возраста значительно быстрее, чем у молодых, наступают угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров.

*Принципы фармакотерапии у людей пожилого возраста.* То или иное ЛС назначают лишь после всестороннего анализа его воздействия на организм пожилого пациента, руководствуясь следующими принципами.

- Следует учитывать повышенную чувствительность пожилого человека к ЛС (особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики и условия, в которых он живет.

- Строго индивидуализировать режим дозирования ЛС. В самом начале лечения ЛС назначают в дозах, уменьшенных примерно в 2 раза по сравнению с таковыми для больных среднего возраста. Постепенно повышая дозу, определяют индивидуальную переносимость ЛС. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до поддерживающей, которая, как правило, также ниже дозы, назначаемой пациентам среднего возраста.

- Способ приема ЛС должен быть как можно проще для пациента. По возможности следует избегать назначения жидких лекарственных форм, так как из-за ослабленного зрения и дрожания рук пожилые больные испытывают затруднения при их дозировке. Кроме того, отсутствие контроля за герметичностью флакона может привести к изменению концентрации препарата, его загрязнению или порче.

- В стационаре медперсонал должен уделять особое внимание контролю за своевременным приемом назначенных ЛС, так как люди пожилого возраста нередко забывают принять ЛС вовремя или, наоборот, принимают его повторно, не дожидаясь назначенного часа.

- Пожилой возраст является фактором риска опасных взаимодействий ЛС, поэтому комбинировать ЛС у таких больных следует с особой осторожностью и тщательностью.

**ГЛАВА  
12**

*Фармакоэкономика* — направление экономики здравоохранения, которое оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении и определении политики ценообразования.

Фармакоэкономика возникла на базе клинической фармакологии и сформировалась как самостоятельная дисциплина в последнюю четверть XX в. Главной предпосылкой появления фармакоэкономики было увеличение затрат на здравоохранение, которые в развитых странах достигают десятков и сотен миллиардов долларов. Причинами роста стоимости медицинской помощи следует назвать:

- высокую стоимость лечения многих заболеваний (онкологические болезни, ВИЧ-инфекция и др.);
  - увеличение средней продолжительности жизни населения и доли пожилых людей, постоянно нуждающихся в медицинской помощи,
  - улучшение диагностики;
  - внедрение новых технологий лечения заболеваний
- На сегодняшний день ни одно государство, даже с

наиболее развитой экономической системой, не в состоянии полностью обеспечить все потребности национального здравоохранения. В связи с этим фармакоэкономическая оценка эффективности отдельных методов диагностики и лечения необходима для принятия решения о финансировании перспективных программ и руководства всей экономикой здравоохранения в целом.

**Стоимость заболевания.** В экономике здравоохранения стоимость заболевания складывается из следующих составляющих.

**Прямая стоимость** включает расходы, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (стоимость лекарственной терапии, стоимость пребывания пациента в стационаре и т.д.).

**Косвенная стоимость** включает расходы вследствие утраты трудоспособности, затраты самого пациента, его родственников.

**Нематериальная стоимость** — стоимость, которую трудно оценить в денежном выражении (боль, беспокойство, снижение интереса к окружающему и т.д.).

При проведении фармакоэкономического анализа необходимо учитывать все затраты, связанные с проведением лечения.

Фармакоэкономический анализ можно проводить с точки зрения интересов пациента, лечебного учреждения, организации, оплачивающей лечение, с точки зрения социальных интересов (перспектива фармакоэкономического анализа). Например, оказывается, что применение вакцинации от детских инфекций малоэффективно с точки зрения организаций, оплачивающих лечение, или стационаров, так как основная масса больных лечится дома и не нуждается в стационарной помощи. Вместе с тем с социальной точки зрения применение вакцин у детей обеспечивает значительные преимущества в виде сокращения потери рабочих дней родителями и уменьшения других нематериальных расходов.

Анализ стоимости складывается из определения количества израсходованных медицинских ресурсов (методы обследования, ЛС и т.п.) в ходе выполнения программы и перевода медицинских ресурсов в денежные единицы.

Источниками данных о потреблении медицинских ресурсов могут быть амбулаторные карты, истории болезни, индивидуальные регистрационные карты. Для регистрации затрат самого пациента разрабатываются специальные анкеты. Медицинские ресурсы переводят в денежные единицы на основании стоимости медицинского обслуживания. Источниками информации о стоимости являются оптовые цены на ЛС, тарифы отдельного лечебного учреждения или административной области.

**Фармакоэкономический анализ.** Фармакоэкономическое исследование обязательно должно быть сравнительным. В случае отсутствия контрольной группы результаты исследования будут описательными. Без сравнения с показателями стоимости—эффективности других ЛС или методов лечения нельзя сделать вывод о фармакоэкономической целесообразности того или иного режима терапии.

Существуют 4 основных вида фармакоэкономического анализа.

**Анализ «минимизация стоимости»** наиболее простой по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа. Для его проведения необходимо достоверное доказательство отсутствия различий в клинической эффективности и безопасности сравниваемых ЛС. В ходе анализа сравнивается стоимость исследуемых методов лечения с целью определения наименее дорогого. Например, такой анализ проводят для сравнения генетических препаратов с оригинальными препаратами или различных путей введения одного и того же ЛС. Во всех случаях анализ «минимизация стоимости» предполагает отсутствие различий в эффективности исследуемых препаратов.

Следует отличать анализ «минимизация стоимости» от **анализа стоимости**,

при котором не сравнивают клинические результаты исследуемых вмешательств. Анализ стоимости имеет две разновидности: анализ стоимости заболевания и анализ стоимости фармакотерапии. В первом случае определяют затраты, связанные с конкретным заболеванием, — стоимость лекарственной терапии, госпитализации, диагностических исследований, диспансерного наблюдения и т.д. Анализ стоимости фармакотерапии включает только стоимость ЛС на курс лечения и стоимость его введения

**Анализ «стоимость-эффективность»** — метод экономического анализа, целью которого является сравнение не только стоимости, но и результатов использования сравниваемых ЛС. Стоимость выражается в денежном эквиваленте, а результаты - в общепринятых в медицинской практике показателях (число случаев клинической эффективности, число лет сохраненной жизни и т.д.).

Например, необходимо провести сравнение ЛС А и Б для лечения заболевания, где клиническим результатом является число случаев выздоровления.

В группе лечения с применением препарата А клинический результат составляет X, а в группе Б — Y, стоимость — соответственно М и N. Для фармакоэкономического сравнения в каждой группе определяют **коэффициент стоимость—эффективность**, который будет для препарата А равен  $M/X$ , для препарата Б —  $N/Y$ . Коэффициент стоимость—эффективность показывает среднюю стоимость лечения при клинической эффективности. Если препарат А превосходит по стоимости и по эффективности препарат Б, определяют **инкрементальный коэффициент стоимость—эффективность**. Он определяется как отношение разницы стоимости препаратов А и Б к разнице эффективности А и Б, т.е.  $(M-N)/(X-Y)$ , и позволяет проанализировать целесообразность дополнительных финансовых вложений для достижения более высокой клинической эффективности.

Заключение о том, что исследуемая терапия (А) более целесообразна по показателю стоимость—эффективность в сравнении с альтернативным режимом (Б) может означать, что терапия А дешевле терапии Б и превосходит терапию Б по эффективности; терапия А дороже и эффективнее терапии Б, причем высокая эффективность терапии А оправдывает разницу в стоимости; терапия А уступает в эффективности и дешевле терапии Б, где высокая стоимость терапии Б неоправдана с точки зрения эффективности.

**Анализ «стоимость—преимущество»** предназначен для сравнения стоимости лечения исследуемой лекарственной терапии, которая складывается из затрат на лечение и преимущества, которые несет в себе исследуемое лечение. Оба показателя — стоимость и преимущество выражаются в денежном эквиваленте. Самым трудным методологическим этапом анализа «стоимость—преимущество» является перевод результатов применения исследуемых препаратов в денежный эквивалент.

**Анализ «стоимость—польза»** часто рассматривается как разновидность анализа «стоимость—эффективность». Принципиальное отличие заключается в оценке клинических результатов. В анализе «стоимость—польза» при оценке результатов используют показатели **качества жизни** и результаты часто выражают **числом лет сохраненной качественной жизни**.

В сравнении с другими методами фармакоэкономического анализа анализ

«стоимость-польза» наиболее сложный и дорогостоящий. Его проведение необходимо в 4 ситуациях: во-первых, когда динамика качества жизни является важным показателем эффективности терапии заболевания, например, при

ревматоидном артрите или бронхиальной астме. Во-вторых, когда динамика качества жизни является важным показателем результата лечения. Например, химиотерапия при онкологическом заболевании может увеличивать продолжительность жизни и одновременно снижать качество жизни из-за НЛР. В-третьих, когда программа влияет на заболеваемость и смертность. Например, заместительная гормональная терапия в постменопаузальный период, с одной стороны, уменьшает симптомы климактерического периода, риск остеопороза и перелома костей, а с другой — может увеличивать риск рака эндометрия. В-четвертых, когда программа дает многосторонние результаты, например программа, направленная на расширение блока интенсивной терапии новорожденных или создание отделения для лечения больных артериальной гипертензией.

Фармакоэкономика специфична для каждой страны. Специфика заключается не в различной методологии проведения фармакоэкономических исследований, она обусловлена различиями в эпидемиологии заболеваний, стоимости ЛС, стоимости медицинских услуг, источников финансирования системы здравоохранения. Указанные факторы часто ограничивают экстраполяцию зарубежных фармакоэкономических данных и требуют проведения локальных фармакоэкономических исследований.

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

# ГЛАВА

# 13

*Фармакоэпидемиология* изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей для рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС. Фармакоэпидемиология возникла в 60-х годах XX столетия на стыке клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой цели, а у второй — методы исследования.

Интерес к фармакоэпидемиологическим методам исследования был связан с определенными ограничениями в технологии проведения рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ЛС. В рандомизированных клинических исследованиях, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые, часто не учитываются влияние сопутствующих заболеваний, прием других ЛС. Рамки рандомизированных клинических исследований не позволяют выявлять редкие и отсроченные эффекты ЛС. Параллельно с ростом интереса к лекарственной безопасности внимание общественности стали привлекать проблемы, связанные с социальными, медицинскими и экономическими последствиями широкого использования ЛС.

**Задачи фармакоэпидемиологических исследований.**

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации ЛС и связана с необходимостью определения соотношения пользы и риска при применении ЛС в реальной клинической практике. Основные задачи фармакоэпидемиологических исследований.

— уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований;

- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных) и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка частоты и риска развития выявленных эффектов в популяции;
- изучение существующих моделей использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

### **Методы фармакоэпидемиологических исследований.**

Фармакоэпидемиологические исследования по дизайну, как правило, являются неэкспериментальными. По источнику получаемой информации они могут быть описательными и аналитическими, по отношению ко времени — проспективными, ретроспективными и одномоментными.

**Описательные исследования. Описание случая,** например сообщение о появлении у пациента после приема ЛС тех или иных симптомов, чаще нежелательных. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС. Однако описание случая служит источником научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований. Например, способность амантадина давать положительный эффект при болезни Паркинсона впервые была отмечена в описании клинического случая его применения для профилактики гриппа.

**Исследование серии случаев** — сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Серия одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи явления с приемом ЛС. Например, подозрения на способность талидомида вызывать уродства у плода возникли после серии сходных случаев рождения детей с фокомелией у женщин, принимавших препарат во время беременности. Однако отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

**Аналитические исследования** в отличие от описательных предусматривают контрольную группу, что позволяет выявлять и количественно оценивать связь между применением ЛС и определенными социальнозначимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР и т.п.).

**Исследования «случай—контроль»** являются самыми распространенными среди фармакоэпидемиологических исследований. В ходе исследования «случай—контроль» сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивают частоту приема ЛС в каждой группе. Относительный риск, связанный с воздействием ЛС, оценивается путем определения **отношения шансов**. С помощью серии исследований «случай—контроль» был выявлен и количественно оценен риск развития гастропатии при приеме аспирина, подтверждена способность эстрогенсодержащих ЛС предупреждать переломы у женщин в постменопаузе.

**В когортном исследовании** отбирают группу (когарту) пациентов, использующую определенный вид лечения, и прослеживают ее до развития интересующего исхода. В дальнейшем оценивают частоту развития и относительный риск данного исхода в группе получавших лечение по сравнению с

контрольной группой.

Когортные исследования остаются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований. Однако они наиболее дорогостоящие, требуют большой выборки и, как правило, длительного периода наблюдения.

**Исследования использования ЛС** оценивают количественные и качественные аспекты применения ЛС с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий. К качественным исследованиям использования ЛС относят **обзор использования ЛС и программу оценки использования ЛС**.

**Обзор использования ЛС** предназначен для анализа обоснованности и адекватности применения ЛС. Критериями оценки в обзоре использования ЛС являются показания к назначению, рациональность выбора препаратов и режима их применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности.

**Программа использования ЛС** представляет собой долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: сбор, анализ и интерпретация данных об использовании ЛС, разработка комплексной программы по рационализации использования ЛС (обучение врачей, образовательные программы для пациентов и т.п.), контроль эффективности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных об использовании ЛС.

Объектом качественных исследований использования ЛС обычно являются дорогостоящие или часто применяемые ЛС, а также ЛС с узким терапевтическим диапазоном или группы ЛС с высокой частотой нерациональных назначений.

**Исследования/обзоры потребления ЛС** позволяют получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ), регион, государство). Для стандартизации исследований потребления ЛС разработана концепция ODD (Defined Daily Dose) — средняя поддерживающая доза ЛС при использовании по основному показанию у взрослых. DDD — расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяемых дозах ЛС. Данные о потреблении ЛС обычно представляют как DDD/1000 жителей в день или DDD/житель в год (для ЛС, применяемых короткими курсами). Для стационаров потребление ЛС обычно выражается в виде DDD/100 койко-дней.

Исследования потребления ЛС используют для выявления чрезмерного или, наоборот, недостаточного их применения; это хороший инструмент для контроля эффективности программ по улучшению лекарственной терапии. Данные о потреблении ЛС позволяют получить представление о распространенности ряда хронических заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), определить перспективы производства и приоритетные направления продвижения ЛС на рынок, в сочетании с информацией об исходах лечения широко используются в аналитических исследованиях.

**ЧАСТЬ II.  
ФАРМАКОТЕРАПИЯ  
И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ**

# ГЛАВА 14

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

### 14.1. Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — острое или хроническое заболевание сердца, вызванное уменьшением доставки крови к миокарду в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях. Первое описание одной из форм ИБС - стенокардии (лат. *angina pectoris* — грудная жаба) дал Геберден в 1768 г.

**Этиология и патогенез.** Кровообращение в сердце осуществляется благодаря разветвленной системе коронарных сосудов (рис 14 1) Основной патофизиологический механизм ИБС - несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и способностью коронарного кровотока ее удовлетворить. К развитию этого несоответствия могут приводить следующие патогенетические механизмы.

- органическая обструкция коронарных артерий вследствие атеросклеротических процессов (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; см. ниже). В коронарных сосудах происходит формирование атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Под действием ряда провоцирующих факторов (резкий подъем АД, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение силы сокращения миокарда, венечного кровотока) атеросклеротическая бляшка может разрываться с развитием тромбоза на месте разрыва,

- динамическая обструкция коронарных артерий в результате спазма коронарных артерий (стенокардия Принцметала, см. ниже),

- нарушение механизмов расширения коронарных сосудов (недостаточность местных вазодилатирующих факторов, в частности, аденозина), что на фоне высокой потребности миокарда в кислороде приводит к развитию стенокардии (см. ниже);

• необычно большой рост потребности миокарда в кислороде под влиянием интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса, приводящих к выбросу в кровь катехоламинов, избыточный уровень которых оказывает кардиотоксическое действие.



Рис. 14.1. Ангиограмма (рентгенологическое исследование с контрастированием) коронарных сосудов здорового человека.

- гипотиреоз.

Наиболее важными факторами риска развития ИБС являются повышение уровня липидов в крови (риск возникновения ИБС увеличивается в 2,2-5,5 раза), артериальная гипертензия и сахарный диабет. Сочетание нескольких факторов риска значительно повышает риск развития ИБС.

**Эпидемиология.** Смертность от ИБС возрасте 25—34 лет составляет 10 на 100 000 населения, а в возрасте 55—64 лет — 1000 на 100 000 населения. Мужчины болеют ИБС значительно чаще, чем женщины.

**Клинические формы ИБС.** Клинические проявления ИБС могут значительно различаться у разных больных. Выделяют несколько форм ИБС: стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть (см. рис. 14.2).

Несколько отличается от типичной стенокардии так называемый **синдром Х** (микроваскулярная стенокардия). Этот синдром характеризуется приступами стенокардии или подобными стенокардии болями в груди без изменений в коронарных сосудах. Предполагают, что в его основе лежит атеросклероз мелких коронарных сосудов.

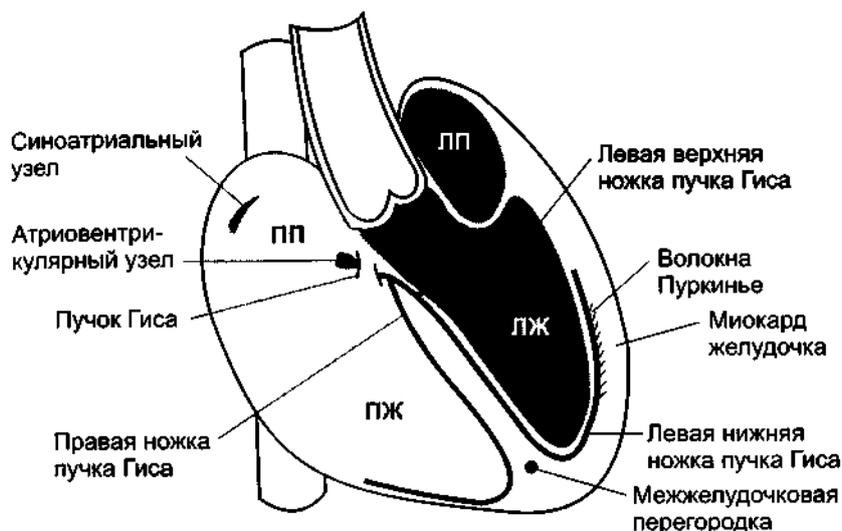
#### **Методы обследования больных ИБС**

**Электрокардиография** — метод определения функционального состояния сердца, заключается в регистрации электрических явлений, возникающих в сердце, специальным прибором - электрокардиографом. На электрокардиограмме (ЭКГ) отдельные моменты проведения электрического импульса в проводящей системе сердца (см. рис. 14.2) и процессы возбуждения миокарда отображаются в виде подъемов и углублений электрической кривой (так называемые зубцы) (рис. 14.3). Электрокардиография позволяет определить частоту сердечных сокращений,

Из числа *факторов риска ИБС* наибольшее практическое значение имеют:

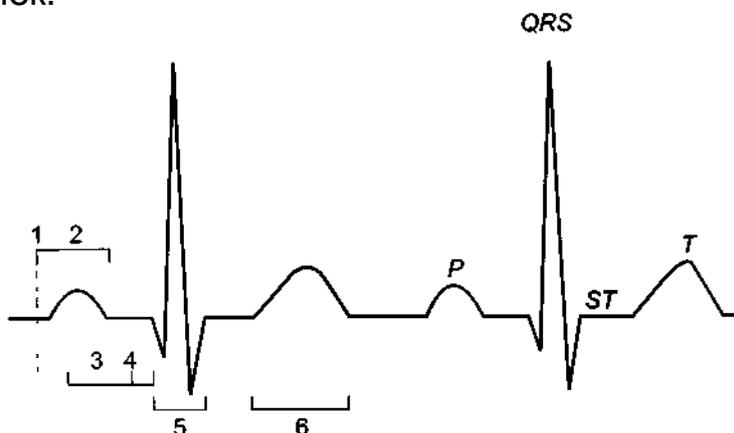
- избыточное потребление высококалорийной пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, жирами и холестерином;
- артериальная гипертензия;
- повышение уровня липидов в крови;
- нарушенная толерантность к углеводам и сахарный диабет;
- курение;
- длительное применение гормональных контрацептивов;
- ожирение;
- гиподинамия;
- психоэмоциональное перенапряжение;
- алкоголизм;

выявить возможные нарушения ритма, косвенно диагностировать гипертрофию различных отделов сердца. Ишемия миокарда сопровождается нарушением нормальной электрофизиологической деятельности клеток, что находит отражение в характерных для ИБС изменениях формы ЭКГ (рис. 14.4).



**Рис. 14.2.** Проводящая система сердца.

ЛП - левое предсердие; ЛЖ - левый желудочек; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек.



**Рис. 14.3.** Нормальная ЭКГ.

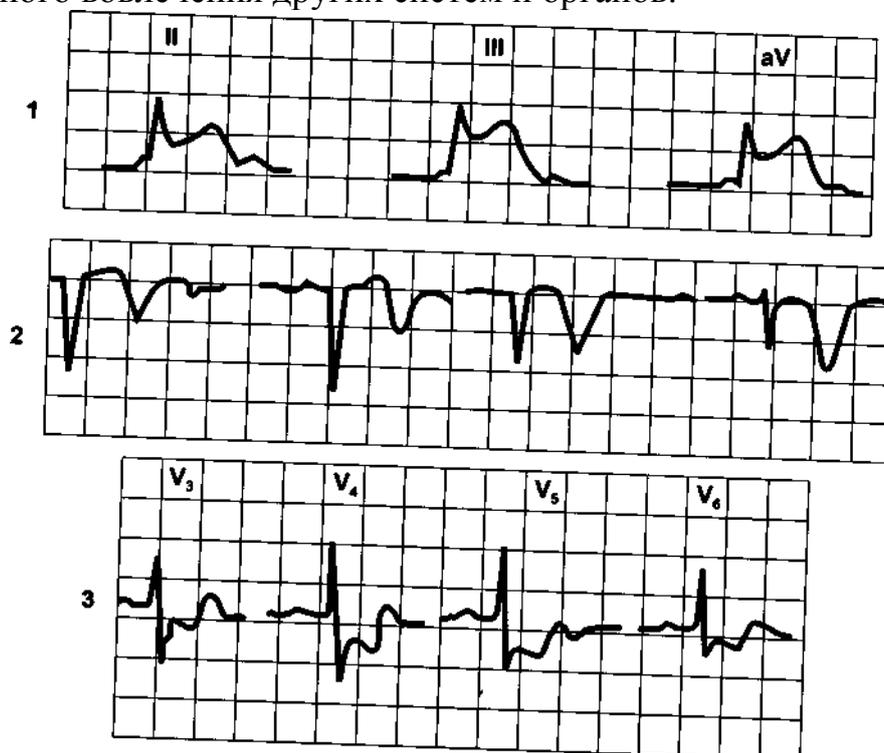
1 - возбуждение синоатриального узла; 2 - возбуждение предсердий; 3 - возбуждение атрио-вентрикулярного узла; 4 - проведение возбуждения по пучку Гиса и волокнам Пуркинье; 5 - возбуждение желудочков; 6 - реполяризация желудочков.

Поскольку в покое у больного ИБС изменения на ЭКГ могут отсутствовать. Дополнительную информацию о заболевании дает **суточное мониторирование ЭКГ** по Холтеру, которое выполняется при помощи портативного электрокардиографа для длительной регистрации и записи ЭКГ на электронный носитель. Это исследование позволяет выявить периодически возникающие (пароксизмальные) нарушения ритма и ишемию.

В основе **фармакологических проб** лежат медикаментозная провокация контролируемой ишемии миокарда и регистрация признаков ишемии на ЭКГ. Эти пробы проводят тогда, когда проведение нагрузочных проб затруднено (например, при сопутствующей легочной патологии). В настоящее время чаще всего применяют

пробы с курантилом, изопротеренолом, эргометрином и до-бутамином

**Чреспищеводная электрическая стимуляция предсердий.** В пищевод до уровня предсердий вводят электроды и с помощью электростимулятора навязывают более частый ритм сокращений сердца, т.е. искусственно повышают потребность миокарда в кислороде. При стенокардии во время или сразу же после электростимуляции на ЭКГ появляются признаки ишемии миокарда. Пробу проводят больным, которым необходимо создать селективную нагрузку на миокард без существенного вовлечения других систем и органов.



**Рис. 14.4.** Изменения ЭКГ у больных ИБС Римские цифры и латинские буквы - отведения ЭКГ 1 - ЭКГ при остром инфаркте миокарда Патологическая элевация (подъем) сегмента ST, 2 - ЭКГ после перенесенного инфаркта миокарда Глубокий отрицательный зубец O, отсутствие зубца R, отрицательный зубец T, 3 -изменения ЭКГ, связанные с субэндокардиальной ишемией Депрессия сегмента ST

**Коронарография** является стандартом диагностики ИБС и заключается в рентгеноскопии коронарных артерий после их селективного контрастирования рентгеноконтрастным препаратом (см. рис. 14.1). Исследование дает информацию о состоянии коронарного русла, типе коронарного кровообращения и позволяет выявить окклюзию тех или иных ветвей коронарных артерий, а также оценить состояние коллатерального кровообращения в миокарде. Стенозы коронарных артерий могут быть локальными (единичными и множественными) и распространенными.

**Радионуклидные методы.** Можно изучить кровообращение миокарда (перфузию) с помощью сцинтиграфии с таллием-201. Этот радионуклид поглощается миокардом желудочков пропорционально кровотоку. Таллий поглощается клетками здорового миокарда, и на сцинтиграммах отчетливо видно изображение миокарда, нормально снабжаемого кровью, а в зонах сниженной перфузии имеются дефекты захвата изотопа При стенокардии можно выявить

одиночные или множественные очаги нарушения перфузии.

**Эхокардиография** — метод визуализации сердца, основанный на электронном анализе поглощения и отражения ультразвуковых импульсов структурами сердца. Эхокардиография позволяет определить размеры камер сердца, выявляет гипертрофию миокарда, пороки строения клапанов, признаки атеросклероза клапанов сердца и аорты, позволяет оценить сократимость миокарда, величину фракции выброса крови из левого желудочка, а также тромбы в полостях сердца. У больных, перенесших инфаркт миокарда, формируются зоны с отсутствием или пониженной сократимостью сердечной мышцы (зоны акинеза или гипокинеза), которые также можно выявить при эхокардиографии.

**Биохимические маркеры некроза миокарда** (табл. 14.1) используют для диагностики инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Большинство таких маркеров представляют собой ферменты или структурные вещества клеток миокарда, которые попадают в системный кровоток при их гибели. Современные экспресс-методы позволяют провести исследование этих маркеров в течение нескольких минут.

**Таблица 14.1.** Биохимические маркеры некроза миокарда

Маркер	Время повышения уровня маркера в инфаркта миокарда, ч	Время достижения максимальной концентрации маркера в крови после инфаркта миокарда	Время восстановления до нормальной
<b>Миоглобин</b>	<b>1-4</b>	<b>6-7 ч</b>	<b>24 ч</b>
<b>Легкие цепи миозина</b>	<b>6-12</b>	<b>6-7 ч 2-4 сут</b>	<b>6 12 сут</b>
<b>Тропонин I</b>	<b>3-12</b>	<b>1 2 ч-2 сут</b>	<b>48-72 ч</b>
<b>Тропонин T</b>	<b>3-12</b>		
<b>МВ-фракция креатининкиназы</b>	<b>3-12</b>	<b>24ч</b>	
<b>Лактатдегидроген аза</b>	<b>10</b>		
<b>Тяжелые цепи миозина</b>	<b>48</b>	<b>5-6 сут</b>	<b>10-14 ч 14 сут</b>

**Рентгенография сердца и органов грудной клетки** ранее широко применялась для оценки размеров камер сердца. В настоящее время с появлением эхокардиографии рентгенологическое исследование во многом утратило свое значение, но сохраняет определенное место в диагностике отека легких и тромбоэмболии легочной артерии.

**Стенокардия** — наиболее частое проявление ИБС. Причиной стенокардии является периодически возникающее несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока (в ряде случаев эквивалентом приступа стенокардии могут быть одышка и/или нарушения сердечного ритма). Боль при стенокардии обычно возникает в ситуациях, связанных с повышением потребности миокарда в кислороде, например при физической или эмоциональной

нагрузке (*стенокардия напряжения*). При тяжелом нарушении коронарного кровотока боль может возникать в покое (*стенокардия покоя*).

**Симптомокомплекс стенокардии.** Для стенокардии наиболее характерна приступообразно возникающая боль, чаще за грудиной. Боль, обычно давящая или сжимающая, может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть и спину. Отличить боли при стенокардии от болей в грудной клетке иного происхождения можно по следующим признакам.

- при стенокардии приступ загрудинной боли обычно возникает в момент физической нагрузки или ходьбы и прекращается в покое через 1—2 мин;
- продолжительность боли около 2—5 мин, редко 10 мин. Непрерывные боли в течение нескольких часов почти никогда не связаны со стенокардией;
- при приеме нитроглицерина под язык боль очень быстро (секунды, минуты) исчезает.

Часто во время приступа больной ощущает страх смерти, замирает, старается не двигаться. Нередко приступы стенокардии сопровождаются одышкой, тахикардией<sup>1</sup>, нарушениями ритма.

#### Методы обследования и диагностика

Помимо изучения жалоб больного, при стенокардии проводят ряд дополнительных исследований, перечисленных в табл. 14.2.

#### Клинико-фармакологические подходы к лечению стенокардии

Лечение стенокардии преследует несколько главных целей:

- купирование приступов;
- предупреждение приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда либо уменьшение их частоты и выраженности;
- вторичная профилактика ИБС и улучшение прогноза жизни;
- улучшение качества жизни.

С целью быстрого купирования приступа стенокардии используют только некоторые лекарственные формы нитратов (нитроглицерин — сублингвальные, буккальные формы, аэрозоли; изосорбида динитрат — аэрозоли, таблетки для разжевывания). Большинство лекарственных форм антиангинальных препаратов используют для предупреждения приступов стенокардии и безболевых эпизодов ишемии миокарда. Некоторые препараты можно применять с целью как профилактики, так и лечения.

В плане вторичной профилактики имеют значение препараты, благоприятно влияющие на прогноз жизни, -  $\beta$ -адреноблокаторы. К сожалению, пока нет адекватных больших контролируемых исследований роли нитратов во вторичной профилактике ИБС и их значения для прогноза жизни.

**Таблица 14.2.** Обследование больных с подозрением на стенокардию

Методы обследования	Примечание
Электрокардиография (в том числе во время приступа болей)	На ЭКГ в момент приступа стенокардии выявляются горизонтальное снижение сегмента <i>ST</i> не менее чем на 1 мм, отрицательный коронарный зубец <i>T</i> в одном или нескольких отведениях, преходящие нарушения ритма и проводимости
Лабораторные исследования	Гемоглобин (анемия?), уровень глюкозы натощак (сахарный диабет?), липиды крови (холестерин, триглицериды)

Рентгенография грудной клетки	Только для больных с явлениями сердечной недостаточности, пороками сердца, болезнями перикарда, аневризмой аорты и заболеваниями легких
Эхокардиография	При пороках сердца, у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда, при изменениях ЭКГ
Тредмил Стресс-тест с дипиридамолом или аденозином	При отсутствии явных признаков ишемии на ЭКГ
Ангиография	При отсутствии явных признаков ишемии при проведении других исследований, при неэффективности лечения, у больных с желудочковыми аритмиями, при симптомах стенокардии в сочетании с сердечной недостаточностью, перед хирургическим лечением ИБС

Помимо назначения медикаментозного лечения, очень важно выявить и по возможности устранить факторы, провоцирующие приступы: гипоксемию, тиреотоксикоз, анемию, инфекции, а также дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни (избегать эмоциональных, физических перегрузок, ограничить потребление алкоголя). Дополнительно необходимо воздействовать на факторы риска ИБС: у больных артериальной гипертензией добиться стабилизации уровня АД, при ожирении — снижения массы тела, обеспечить коррекцию нарушений липидного и углеводного обмена. Больным стенокардией рекомендуют отказаться от курения.

При высоком риске осложнений показана коронароангиография с последующей баллонной коронарной ангиопластикой или аортокоронарное шунтирование (АКШ), которые проводят в крупных специализированных медицинских центрах.

Для лечения приступов стенокардии чаще всего используют нитроглицерин. Больной должен всегда иметь при себе этот препарат. Долговременное лечение стенокардии предусматривает применение аспирина и β-адреноблокаторов. Дополнительно (при неэффективности или непереносимости β-адреноблокаторов) можно назначить пролонгированные нитраты или/и блокаторы медленных кальциевых каналов (табл. 143).

### **Лечение безболевых эпизодов ишемии миокарда**

Тактика лечения больных с такой формой ИБС зависит от результатов проб с физической нагрузкой, суточного мониторирования ЭКГ. При редких эпизодах безболевой ишемии и хорошей переносимости физических нагрузок можно ограничиться борьбой с основными факторами риска, уменьшением физических нагрузок. При частых эпизодах безболевой ишемии, возникающих при средних и малых физических нагрузках, назначают антиангинальные средства под контролем состояния до и после физической нагрузки (велозерго-метрия, тредмил). Предпочтение отдают β-адреноблокаторам. При частых эпизодах безболевой ишемии миокарда более рационально назначение р-адреноблокаторов пролонгированного действия. Обсуждается применение антиагрегантов (аспирина), но в отношении этой группы препаратов получены разноречивые данные.

**Нестабильная стенокардия** - стадия неустойчивого течения ИБС, при которой значительно повышается риск развития острого инфаркта миокарда и

внезапной смерти. Нестабильное состояние определяется впервые возникшей или прогрессирующей обструкцией коронарных артерий.

К нестабильной стенокардии относят.

- **впервые возникшую стенокардию** (стенокардия напряжения или стенокардия покоя, возникшая у больного менее 1 мес назад);

**Таблица 14.3.** Клинико-фармакологические подходы к лечению стенокардии (АСС/АНА, 1999)

Доказательность рекомендаций	ЛС	Примечание	
Класс I Рекомендации с хорошо доказанной эффективностью	Аспирин	При отсутствии противопоказаний	
	β-Адреноблокаторы	У больных, ранее перенесших острый инфаркт миокарда, и у всех больных стенокардией при отсутствии противопоказаний	
	Блокаторы медленных кальциевых каналов* и пролонгированные нитраты	При противопоказаниях к терапии β-адреноблокаторами	
	Блокаторы медленных кальциевых каналов* и пролонгированные нитраты + β-адреноблокаторы		В случае неэффективности терапии одними В-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ
			В комбинации с более низкими дозами β-адреноблокаторов, если среднетерапевтические дозы β-адреноблокаторов плохо переносятся
	Нитроглицерин	Сублингвально или в виде спрея для купирования приступов	
Гиполипидемические препараты	У больных с уровнем холестерина выше 130 мг/дл (для достижения уровня холестерина ниже 130 мг/дл)		
Класс II Рекомендации с менее доказанной эффективностью	Клопидогрель (см главу 20)	При противопоказаниях к назначению аспирина	
	Блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия	Вместо β-адреноблокаторов для начальной терапии стенокардии	
	Непрямые антикоагулянты	В дополнение к лечению аспирином	

\* Не следует применять блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропири-дина) короткого действия

- **прогрессирующую стенокардию напряжения** (увеличение частоты, интенсивности и продолжительности приступов боли, снижение толерантности к

физической или эмоциональной нагрузке, увеличение числа потребляемых таблеток нитроглицерина, что отражает переход стенокардии в другой класс);

- стенокардию в раннем (10—14 дней) постинфарктном периоде;

- стенокардию Принцметала (вариантная стенокардия) с приступами спонтанных болей, которые нередко становятся циклическими, периодическими (в определенное время суток 2—5 болевых приступов, следующих один за другим с промежутками от 2 до 10 мин), длительными (15-45 мин), с выраженным смещением сегмента *ST* (более 2 мм) на ЭКГ или преходящими нарушениями ритма. ЭКГ нормализуется после прекращения болей.

**Клинико-фармакологические подходы к лечению больных нестабильной стенокардией** зависят от тяжести состояния и наличия факторов риска развития инфаркта миокарда. Лечение нестабильной стенокардии проводится в условиях стационара. Быстродействующие формы нитратов назначают на слизистую оболочку под язык, в аэрозолях, внутривенно. Ангинозные боли, не купирующиеся в течение 20 мин, являются показанием для внутривенного введения наркотических анальгетиков. При отсутствии противопоказаний назначают β-адреноблокаторы. Важно быстро добиться устранения избыточной симпатической активации, поэтому в случае высокого риска инфаркта миокарда β-адреноблокаторы по возможности вводят внутривенно, затем переходят на прием поддерживающих доз внутрь. Если риск не столь высок, терапию β-адреноблокаторами сразу начинают с приема внутрь. Аспирин лучше применять в комбинации с гепарином под контролем протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени (см. главу 20).

Дополнительное назначение антагонистов кальция ограничено и показано пациентам при ишемии, рефрактерной к лечению β-адреноблокаторами, больным с вариантной стенокардией, пациентам с артериальной гипертензией.

Тромболитическая терапия не показана пациентам без острого подъема сегмента *ST*.

К неинтенсивной медикаментозной терапии переходят, если гемодинамика стабильна в течение 24 ч и ишемия не рецидивирует на протяжении не менее 24 ч.

Переход к неинтенсивной терапии начинают с замены внутривенного введения нитратов лекарственными формами, принимаемыми внутрь или наносимыми на кожу и слизистые оболочки.

При стабилизации состояния больного проводят перфузионную сцинтиграфию или тесты с физической нагрузкой (тредмил). Если эти исследования не выявляют нарушения перфузии миокарда, назначают медикаментозную терапию, а при симптомах ишемии показана ангиография с последующим решением вопроса о проведении АКШ или баллонной ангиопластики.

**Инфаркт миокарда** — некроз участка сердечной мышцы вследствие окклюзии или тромбоза коронарной артерии.

**Симптомокомплекс инфаркта миокарда.** Инфаркт миокарда проявляется остро возникшим приступом интенсивной боли, чаще за нижней третью грудины. Боль может иррадиировать в левую руку, спину, нижнюю челюсть, не купируется приемом нитратов и прекращением нагрузки, может сопровождаться нестабильностью ритма сердца и артериального давления.

**Диагностические критерии инфаркта миокарда** (для установления диагноза необходимо наличие по крайней мере 2 из 3 признаков):

- внезапное возникновение приступа типичных загрудинных болей, резкой слабости, удушья, нарушения ритма. Снижение или полное отсутствие обезболивания при сублингвальном приеме нитроглицерина;

— появление типичных изменений на ЭКГ во время или после болевого приступа;

— наличие биохимических маркеров инфаркта миокарда в течение ближайших 24 ч наблюдения.

Для уточнения диагноза и контроля за состоянием больного измеряют АД, ЧСС, записывают ЭКГ (подключают кардиомонитор для контроля за возможными нарушениями сердечного ритма), исследуют биохимические маркеры ишемии (см. табл. 14.1).

**Клинико-фармакологические подходы к лечению больных инфарктом миокарда.** Неотложная помощь при инфаркте миокарда направлена на:

- обезболивание;
- восстановление коронарного кровотока;
- ограничение размеров некроза;
- предупреждение ранних осложнений, прежде всего опасных для жизни аритмий;
- лечение осложнений.

Тактика оказания помощи зависит от времени, прошедшего от начала болевого приступа

**Начальное лечение.** Лечение больного инфарктом миокарда следует начинать с подачи кислорода через носовые катетеры и обеспечения внутривенного доступа (установка внутривенного катетера).

Больному дают нитроглицерин сублингвально, аспирин внутрь, а при сохранении болей назначают наркотические анальгетики.

Нитроглицерин или изосорбида динитрат вводят внутривенно при большом переднем инфаркте миокарда, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, продолжающихся болях или усилении ишемии миокарда. Противопоказанием к терапии нитратами является инфаркт миокарда правого желудочка.

По показаниям проводят фибринолитическую терапию или баллонную ангиопластику.

**Применение системного тромболиза.** Фибринолитическая терапия показана, если с начала болей прошло более 20 мин, но менее 12 ч, больной в сознании и способен общаться с медперсоналом, при возрасте старше 35 лет (для женщин — старше 40 лет), на ЭКГ элевация сегмента *ST* или вновь возникшая блокада левой ножки пучка Гиса. Фибринолитическая терапия не показана при транзиторных ишемических атаках в анамнезе, заболеваниях крови, гипокоагуляции, внутренних кровотечениях в последние 2 нед, операциях и травмах в последние 2 нед, терминальном состоянии больного, при желтухе, гепатите, заболеваниях почек, при приеме антикоагулянтов. Системный тромболизис производится внутривенным болюсным введением фибри-нолитиков -

стрептокиназы, урокиназы. Одним из основных осложнений тромболизиса являются кровотечения, в том числе внутримозговые. Риск инсульта составляет 0,5—1,5%, обычно инсульт развивается в 1-е сутки после проведения тромболизиса. Типичным осложнением эффективного тромболизиса остаются аритмии, возникающие после восстановления коронарного кровообращения (реперфузионные).

**Лечение в 1-е сутки:**

- ограничение двигательной активности;
- назначение гепарина;
- внутривенная инфузия нитроглицерина (если нет гипотензии и/или тахи- и брадикардии) в течение 24—48 ч;
  - при отсутствии противопоказаний внутривенно назначают р-адреноблокаторы под контролем АД и ЧСС с последующим переходом на прием внутрь. Эти ЛС способны уменьшать зону инфаркта, снижать вероятность появления аритмий и увеличивать выживаемость больных. Противопоказания к введению β-адреноблокаторов: ЧСС меньше 50 в минуту, систолическое АД ниже 100 мм рт. ст., атриовентрикулярная блокада, отек легких, бронхоспазм;
    - ингибиторы АПФ должны быть назначены всем больным (при отсутствии гипотензии);
    - при гипотензии или кардиогенном шоке назначают ЛС с положительным инотропным действием (табл. 14.5).

**Таблица 14.5. Препараты с положительным инотропным действием**

ЛС	Механизм действия	Инотропное действие	Влияние на сосуды	Примечание
Изопроterenол	Агонист P <sub>г</sub> и β <sub>2</sub> -адренорецепторов	++	Вазодилатация	-
Добутамин	Агонист P <sub>г</sub> -адренорецепторов	++	Незначительная вазодилатация	При низком сердечном выбросе систолическим АД выше 90 мм рт ст
Допамин	Низкие дозы - стимуляция дофаминергических рецепторов	++	Дилатация сосудов почек	Для лечения гипотензии при систолическом АД ниже 90 мм рт ст
	Средние дозы - стимуляция P <sub>1</sub> -адренорецепторов	++	Вазоконстрикция	
	Высокие дозы - стимуляция α-адренорецепторов	++	Интенсивная вазоконстрикция	
Норадреналин	Агонист α-адренорецепторов	++	Интенсивная вазоконстрикция	Для лечения гипотензии при неэффективности допамина
Амрион	Ингибитор фосфо-диэстеразы	++	Вазодилатация	Препарат второго ряда - применяется при неэффективности

				допами-на добутамина
Милринон	Ингибитор фосфо-диэстеразы	++	Вазодилатаци я	
Дигоксин	Ингибитор $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФазы	+	Вариабельны й эффект	Применяется у больных с левоже- лудочковой сердечной недостаточностью

Инотропное действие — стимуляция сократимости миокарда, увеличение сердечного выброса

**Пациент, перенесший инфаркт миокарда, до выписки из стационара** должен получать аспирин  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ.

Внезапная **смерть** наступает мгновенно или в пределах 6 ч от начала сердечного приступа. Случаи внезапной коронарной смерти составляют до 80% всех смертельных исходов ИБС и в основном происходят до Госпитализации больного. Причиной внезапной коронарной смерти чаще всего становится фибрилляция желудочков. Риск внезапной коронарной смерти выше у больных ранее имевших симптомы ИБС (перенесшие инфаркт миокарда страдающие стенокардией, аритмиями). Чем больше времени прошло после инфаркта миокарда, тем меньше риск внезапной коронарной смерти.

### **Клинико-фармакологические подходы при сердечно-легочной реанимации**

-оценка проходимости дыхательных путей. Удаление инородных тел, рвотных масс. Если дыхание не восстановилось, проведение искусственной венти-ляции легких (ИВЛ):

- дыхания рот на рот
- вентеляция при помощи мешка Амбу, осношенного ротоносовой маской;
- интубация трахеи и проведение аппаратной ИВЛ,

-оценка сердечной деятельности (ЭКГ и/или ЭКГ-монитор):

- если пульс и АД не определяются, непрямой массаж сердца;
- аритмия - фибрилляция желудочков:

- проведение электрической кардиоверсии (дефибрилляции);

-при неэффективности адреналин по 1 мг внутривенно каждые 3 5 мин и повторные дефибрилляции (с увеличением мощности элект-рического разряда);

- аритмия - желудочковая тахикардия:

- лидокаин внутривенно 1,0—1,5 мг/кг;
- новокаиномид внутривенно 20-30 мг/мин;
- бретилий внутривенно 5-10 мг/кг через 8-10 мин;

- брадикардия:

- адреналин внутривенно по 2-10 мкг/мин;
- атропин внутривенно по 0,5-1,0 мг;
- допамин 5-20 мкгДкгмин);
- изопротеренол;

- отсутствие сокращений сердца - асистолия:

- непрямой массаж сердца;
- адреналин по 1 мг внутривенно каждые 3-5 мин;
- атропин по 1 мг внутривенно каждые 3-5 мин.

## 14.2. Оценка эффективности и безопасности лечения ИБС

**Контроль эффективности лечения ИБС.** В клинической практике оценка эффективности лечения опирается на данное о частоте и продолжительности болевых приступов, а также на изменение суточной потребности в нитратах короткого действия. Еще одним важным показателем является переносимость физической нагрузки. Более точное представление об эффективности лечения можно получить, сравнивая результаты пробы на тредмиле до начала лечения и после назначения антиангинальных ЛС.

**Контроль безопасности лечения ИБС.** При применении нитратов больных часто беспокоит головная боль — наиболее частая НЛР препаратов этой группы. Снижение дозы, изменение пути введения препарата или применение анальгетиков уменьшают головную боль, при регулярном приеме нитратов боли обычно исчезают. Нитраты часто вызывают гипотензию, особенно при первом приеме, поэтому больному рекомендуют принимать нитраты первый раз в положении лежа под контролем АД.

При лечении верапамилом необходимо следить за изменением интервала  $P-Q$  на ЭКГ, поскольку этот препарат снижает атриовентрикулярную проводимость. При лечении блокаторами медленных кальциевых каналов нифеდი-пинового ряда следует обращать внимание на возможное повышение ЧСС, контролировать АД и состояние периферического кровообращения. При комбинированном назначении  $\beta$ -адреноблокаторов с блокаторами медленных кальциевых каналов (группа верапамила) следует проводить контроль ЭКГ, так как эта комбинация с большей вероятностью, чем при монотерапии, вызывает брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При лечении  $\beta$ -адреноблокаторами необходимо регулярно контролировать ЧСС, АД и ЭКГ. ЧСС (измеряют через 2 ч после приема очередной дозы) не должна быть меньше 50—55 в минуту. Удлинение интервала  $P-Q$  на ЭКГ указывает на возникшие нарушения атриовентрикулярной проводимости. После назначения  $\beta$ -адреноблокаторов также следует оценить сократительную функцию сердца при помощи эхокардиографии. При снижении фракции выброса левого желудочка, а также при появлении одышки и влажных хрипов в легких препарат отменяют или уменьшают его дозу.

Применение антикоагулянтов и фибринолитиков требует дополнительных мер безопасности (см. главу 20).

## 14.3. Клиническая фармакология нитратов

К нитратам относят органические соединения, содержащие группы  $-O-NO_2$ . Впервые нитроглицерин для купирования приступов стенокардии использовал в 1879 г. английский врач Уильяме. С тех пор нитраты остаются одними из основных антиангинальных средств.

С учетом особенностей химического строения нитропрепараты делят на

следующие группы:

- нитроглицерин и его производные,
- препараты изосорбида динитрата (нитросорбид, изокет, изомак, кар-дикет, кардикс);
- препараты изосорбида-5-мононитрата;
- производные нитрозопептона (эринит).

В зависимости от длительности действия нитраты делят на препараты короткого действия (нитроглицерин) и препараты пролонгированного действия (сустанг, нитронг, нитромак, тринитролонг, нитросорбид, эринит, кардикет, кардикс) (табл. 14.6).

**фармакодинамика и механизм действия.** Нитраты вызывают периферическую вазодилатацию и снижают венозный тонус. Снижение тонуса сосудов связано с прямым расслабляющим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов и с центральным действием на симпатические отделы ЦНС. Прямое влияние нитратов на стенку сосудов объясняется их взаимодействием с сульфгидрильными группами эндогенных нитратных рецепторов, в результате уменьшается содержание сульфгидрильных групп на клеточной мембране гладких мышц сосудов. Кроме того, молекула нитрата отщепляет группу  $\text{NO}_2$ , превращаясь в  $\text{NO}$  — оксид азота, который активирует цитозольную гуанилатциклазу. Под влиянием этого фермента увеличивается концентрация цГМФ и снижается концентрация свободного кальция в цитоплазме мышечных клеток сосудов. Промежуточный метаболит нитратов S-нитрозотиол также способен активировать гуанилатциклазу и вызывать вазодилатацию.

Примечательно, что  $\text{NO}$  не только является медиатором действия нитратов, но и образуется эндогенно и управляет рядом регуляторных функций.  $\text{NO}$  по химической структуре аналогичен эндотелиальному релаксирующему фактору, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий. В связи с этим терапию нитратами, обеспечивающую восполнение дефицита эндогенного эндотелиально-релаксирующего фактора, можно рассматривать как заместительную. Нитраты могут способствовать освобождению проста-циклина из эндотелия сосудистой стенки и угнетать продукцию тромбоксана  $\text{A}_2$ , что также приводит к сосудорасширяющему эффекту.

Кроме того, окись азота оказывает отрицательное инотропное действие на кардиомиоциты, что также обеспечивает антиишемический эффект нитратов. Нитраты снижают преднагрузку<sup>1</sup>, расширяют коронарные артерии (преимущественно мелкого калибра, особенно в местах их спазма), улучшают коллатеральный кровоток, очень умеренно снижают постнагрузку<sup>2</sup>.

Нитраты обладают антитромбоцитарной и антитромботической активностью. Такой эффект можно объяснить опосредованным действием нитратов через цГМФ на связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов. Они оказывают также небольшое фибринолитическое действие в результате высвобождения тканевого активатора плазминогена из сосудистой стенки.

**Фармакокинетика** нитратов зависит от формы выпуска, от особенностей действующего вещества и рассматривается применительно к каждому препарату.

**Критерии эффективности лечения** - уменьшение интенсивности и числа

приступов стенокардии в сутки, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, исчезают эпизоды ишемии миокарда при динамическом мониторинге ЭКГ, уменьшается одышка при левожелудочковой сердечной недостаточности.

НЛР нитратов чаще представлены давящей, распирающей головной болью, которая сопровождается головокружением, шумом в ушах, приливом крови к лицу. Обычно это наблюдается в начале лечения и связано с расширением сосудов кожи лица и головы, уменьшением кровоснабжения мозга, повышением внутричерепного давления вследствие расширения вен. Повышение внутричерепного давления может ухудшить течение глаукомы. Прием препаратов, содержащих ментол (в частности, валидола), ведет к сужению сосудов и уменьшению головной боли. Существуют также специальные прописи, улучшающие переносимость нитроглицерина. Б.Е. Вотчал предложил комбинацию 1% Гствора нитроглицерина с 3% спиртовым раствором ментола в соотношении 19 или 2:8 (с увеличением до 3:7). Прием  $\beta$ -адреноблокатора за 30 мин до нитроглицерина также уменьшает головную боль.

Длительный прием нитратов может привести к метгемоглобинемии. Однако песечисленные НЛР исчезают при уменьшении дозы или отмене препарата. При назначении нитратов возможны резкое снижение АД, тахикардия. **Толерантность.** К нитратам может развиваться привыкание. Существует не-гколько гипотез развития толерантности:

- истощение сульфгидрильных групп, снижение метаболизма нитратов (замедление превращения нитратов в окись азота), изменения активности гуанилатииклазы или повышенная активность циклической гуанозинмонофосфодиестераза:

-изменения на клеточном уровне (изменение чувствительности и плотности рецепторов).

- активация нейрогуморальнь,х механизмов регуляции сосудистого тонуса или усиление пресистемной элиминации препарата.

Таблица 14.6. Фармакодинамика нитратов

Препарат, лекарственные формы, способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продолжительность эффекта	Для помощи при неотложных состояниях	Для долговременной терапии
<b>Нитроглицерин:</b> таблетки под язык аэрозоль для нанесения на слизистую оболочку рта для наклеивания на десну депо-таблетки внутрь 2% мазь (крем) пластыри, пленки, диски внутривенно инфузионно	0,3-0,8 0,4-0,8 1-2 6,5-19,5 7,5-30 5-20 10-200 мкг/мин	0,5-5 0,5-5 0,5-5 20-45 15-60 30-60 -	10-30 мин 10-30 мин 2-6 ч 2-6 ч 3-8 ч до 24 ч -	+ + + - - ~ +	- - + + + + -
<b>Изосорбида динитрат:</b> таблетки под язык аэрозоль во рту для наклеивания на десну депо-таблетки внутрь ретард-таблетка (капсула) аэрозоль на кожу мазь пластыри, пленки, пакеты внутривенно инфузионно	2,5-10 1,25-2,5 20-40 10-60 20-120 30-120 30-120 30-120 2-10 мг/ч	5-20 1-2 5-20 15-45 60-90 30-60 30-60 30-60 -	45-120 мин 45-120 мин 2-6 ч 2-6 ч 12-24 ч 12-24 ч 12-24 ч 12-24 ч -	+ + + - - - - +	+ + + + + + + +
<b>Изосорбида 5-монострат</b> обычная таблетка ретард-таблетка (капсула) <b>Молсидомин:</b> обычная таблетка ретард-таблетка	20-40 30-100 2-4 4-8	30-60 60-90 20 20	3-6 ч 12-24 ч 2-3 ч 4-6 ч	- - + +	+ + + +

**Примечание** Кратность введения нитропрепаратов определяется, помимо длительности действия, суточными ритмами приступов стенокардии с соблюдением по возможности 12-часового безнитратного периода на протяжении суток. Накладные формы обычно используют 1 раз в сутки

### **Профилактика толерантности к нитратам**

- Рациональное дозирование нитратов:
- увеличение дозы ЛС для восстановления эффекта;
- отмена нитратов, что приводит к восстановлению чувствительности через 3-5 дней.

- прерывистый прием нитратов в течение суток с перерывом неяснее чем на 10-12 ч. Препараты с небольшой продолжительностью действия (нитросорбид, таблетки тринитролонга и т.д.) лучше применять перед ожидаемой физической нагрузкой или в фиксированное время. В случае необходимой длительной внутривенной инфузии нитроглицерина делают 12-часовые перерывы. Длительно действующие препараты рациональнее назначать 1 раз в сутки, хотя прерывистый прием препаратов не всегда возможен из-за тяжести состояния;

- чередование приема нитратов и других антиангинальных препаратов,
- безнитратные дни (1-2 раза в неделю) с заменой нитратов другими из 3 основных групп антиангинальных средств. Такой переход возможен из-за тяжести состояния.

► Влияние на механизмы толерантности с использованием корректоров.

- донаторы SH-групп N-ацетилцистеин и метионин могут восстанавливать чувствительность к нитратам. Однако эти препараты могут реагировать с нитроглицерином только внеклеточно, не обеспечивая должного эффекта;

- ингибиторы АПФ, как содержащие SH-группы (каптоприл), так и не содержащие их;

- блокаторы рецепторов ангиотензина II. Лозартан значительно уменьшает вызываемую нитроглицерином в сосудах продукцию супероксида;

- гидралазин в комбинации с нитратами увеличивает переносимость физических нагрузок, предупреждает толерантность к нитратам;

- диуретики. Снижение ОЦК рассматривается как возможный механизм снижения толерантности к нитратам.

**Синдром отмены** нитратов включает в себя:

- изменение гемодинамических показателей — повышение АД;
- появление или учащение приступов стенокардии; возможно развитие инфаркта миокарда;

- безболевые эпизоды ишемии миокарда. Для профилактики синдрома отмены нитратов рекомендуют постепенное прекращение их приема, назначение других антиангинальных средств.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** β-адреноблокаторы, верапамил, кордарон усиливают антиангинальное действие нитратов, это рациональные комбинации. Напротив, под влиянием дигидроэрготамина возможно снижение антиангинального действия нитратов. При сочетании с новокаином-мидом, хинидином или с приемом алкоголя возможны гипотензия и коллапс. При приеме ацетилсалициловой кислоты уровень нитроглицерина в плазме повышается. Нитраты уменьшают прессорное действие адреномиметических средств.

**Противопоказания к назначению нитратов.** К абсолютным противопоказаниям относятся повышенная чувствительность и аллергические

реакции, артериальная гипотензия, гиповолемия, низкое конечное диастолическое давление в левом желудочке у больных острым инфарктом миокарда и левожелудочковой недостаточностью, инфаркт миокарда правого желудочка, констриктивный перикардит, тампонада сердца, выраженная цереброваскулярная недостаточность, геморрагический инсульт.

Относительные противопоказания: повышенное внутричерепное давление, закрытоугольная глаукома, ортостатическая артериальная гипотензия, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта, выраженный стеноз аорты или левого атриовентрикулярного отверстия.

**Нитроглицерин** — самый известный препарат из данной группы антиангинальных средств.

**Фармакокинетика.** При приеме 0,5 мг под язык препарат определяется в крови через 15 с, максимальная концентрация достигается через 5 мин. Нитроглицерин подвергается выраженной пресистемной элиминации: быстро метаболизируется в печени путем денитрации глутатионредуктазой, находящейся в печени и эритроцитах. Биодоступность при приеме внутрь составляет не более 10% по сравнению с нитроглицерином, принимаемым под язык, поэтому внутрь его можно принимать только в виде специальных лекарственных форм, обеспечивающих его медленное высвобождение (см. сустак, нитронг и др.). В результате биотрансформации образуются глицерилдинитрат, обладающий вазодилататорной активностью, и мононитрат, которые в дальнейшем деградируют до глицерола и в виде глюкуроноидов элиминируются с мочой. Нитроглицерин имеет очень большой объем распределения. Период полувыведения нитроглицерина 4-5 мин. Время действия до 20 мин. Обычно для купирования приступа стенокардии нитроглицерин назначают по 1 таблетке под язык. При необходимости (недостаточная эффективность, повторное возникновение болей) прием нитроглицерина можно повторять, увеличивая дозу до 30-50 таблеток в сутки.

#### **Длительно действующие нитраты**

#### **Препараты нитроглицерина пролонгированного действия**

**Сустак** - препарат нитроглицерина пролонгированного действия. Применяют для профилактики приступов стенокардии. Таблетки проглатывают, не разжевывая. Действие препарата начинается через 30-60 мин после приема и продолжается 4—5 ч.

**Нитронг** - микрокапсулированный препарат нитроглицерина. Длительность действия на 2—3 ч больше, чем сустака. Нитронг рационально принимать через 7-8 ч.

**Нитромак** — микрокапсулированный препарат нитроглицерина. В 1980 г. появились **трансбуккальные (защечные) формы нитроглицерина**, которые наклеивают на слизистую оболочку полости рта (сусадрин, сустабукал, нитробукал, нитрогард, сускард) или десен (тринитролонг — препарат отечественного производства). Нитроглицерин, нанесенный на специальный носитель (пленку), хорошо удерживается при наклеивании. Препараты можно использовать как для профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования (при этом рекомендуется массаж десны в области прикрепления пластинки). Тринитролонг содержит 1—2 мг нитроглицерина на полимерной основе. Действие начинается

через 2—3 мин. Продолжительность антиангинального эффекта 3—5 ч в зависимости от скорости рассасывания пленки.

**Трансдермальные формы** (мази - нитродерм; пластыри — нитродюр, нитродиск, трансдерм-нитро) можно использовать для поддержания достаточно устойчивой концентрации нитроглицерина в крови. Применение трансдермальных форм является наиболее частой причиной развития толерантности к действию нитратов.

Очевидное преимущество нитромази, нитропластыря и тринитролонга состоит в возможности в любой момент прекратить действие препарата.

#### **Препараты изосорбида динитрата**

**Изосорбида динитрат, нитросорбид** (изокет, изомак ретард, кардикет, кардикс, изомак спрей и др.) оказывает более выраженное антиангинальное действие, чем сустанг. Способность расширять артерии у изосорбида динитрата выражена больше, чем у сустанга. Препараты изосорбида динитрата можно принимать сублингвально, внутрь, трансдермально, вводить в виде аэрозолей, внутривенно или путем инфузии в коронарное русло.

**Фармакокинетика.** Максимальная концентрация в крови достигается через 2-5 мин после приема под язык. После приема внутрь ЛС выявляется в крови через 15-20 мин, достигая максимальной концентрации через 1 ч. Биодоступность нитросорбида при приеме внутрь в среднем 43%, биодоступность препаратов пролонгированного действия (изомак, изокет) значительно выше и может достигать 90%. В большинстве исследований период полувыведения после сублингвального применения и однократного приема внутрь обычных таблеток равен 30—60 мин. При постоянном применении период полуэлиминации удлиняется за счет продуктов метаболизма 2- и 5-мононитратов изосорбида. Длительность действия изосорбида динитрата после приема внутрь обычных таблеток 4—6 ч, после приема таблеток пролонгированного действия в дозе 60 мг — 6—8 ч, после сублингвального приема 1—2 ч, после приема таблеток для разжевывания 15 мин — 2 ч.

**Изомак спрей.** Препарат изосорбида динитрата для ингаляционного введения. Действие изомак спрея наступает так же быстро, как и нитроглицерина при сублингвальном приеме, но эффект в 5 раз дольше.

**Динитросорбилонг** — оригинальный отечественный препарат изосорбида динитрата, фиксированный на полимерных пластинах для буккального применения. Аппликация препарата на слизистую оболочку десны вызывает фармакологическую реакцию через 15 мин. Антиангинальный эффект при использовании в дозе 20 мг продолжается около 6 ч, а в дозе 40 мг — до 10 ч.

**Изомак ТД спрей** в виде аэрозоля наносится на кожу, депо нитроглицерина создается в глубоких слоях кожи.

#### **Препараты изосорбида 5-мононитрата**

Изосорбида 5-мононитрат был обнаружен как фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата.

**Фармакокинетика.** Препараты изосорбида 5-мононитрата (моночинкве, мономак, моносан) при приеме внутрь имеют биодоступность около 100%, так как нет эффекта первого прохождения через печень. Действие этой группы антиангинальных средств не зависит от состояния печени. Изосорбида 5-

мононитрат, единственный из всех нитратов, имеет линейную зависимость доза-эффект. Препараты этой группы используют только для предупреждения приступов стенокардии. К препаратам изосорбида 5-мононитрата привыкание меньше (кроме депо-препаратов). Антиангинальный эффект наступает через 30—45 мин после приема внутрь. Период полувыведения больше, чем у других нитратов, и зависит от формы выпуска, составляя от 2—4 до 6 ч. Продолжительность антиишемического эффекта от 2 до 8 ч. Для уменьшения риска развития гипотензии изосорбида 5-мононитрат рекомендуется принимать после еды.

**Пролонгированные препараты изосорбида 5-мононитрата** для приема внутрь (оликард ретард, элантан, мономак-депо) используют 1 раз в сутки. Антиангинальный эффект максимально выражен только через 4 ч. Продолжительность действия составляет 10—14 ч. Спустя 20 ч даже после приема 120 мг препарата эффект отсутствует, несмотря на высокую концентрацию в плазме изосорбида 5-мононитрата, что может быть связано с развитием тахифилаксии.

#### **Производные нитрозопептона**

**Эринит** — пентаэритритола тетранитрат. По сравнению с препаратами депо-нитроглицерина, изосорбида динитрата и изосорбида 5-мононитрата малоэффективное средство. Применяется редко.

#### **Сиднонимин**

**Молсидомин** (корватон, сиднофарм).

**фармакодинамика и механизм действия.** По механизму действия близок к нитратам. Активизирует гуанилатциклазу, увеличивает образование цГМФ, снижает внутриклеточную концентрацию кальция и расслабляет венозную стенку. В результате уменьшается преднагрузка, снижается напряжение стенок левого желудочка, уменьшается потребность сердца в кислороде. Вместе с тем препарат блокирует агрегацию тромбоцитов, снижает давление в системе легочной артерии, в связи с этим применяется также при легочной гипертензии, хроническом легочном сердце.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в кишечнике и значительно меньше, чем нитроглицерин, подвержен эффекту первого прохождения через печень. При приеме внутрь биодоступность препарата 60—70%. При приеме внутрь начало действия через 20 мин, продолжительность от 4—6 ч (обычные таблетки) до 12 ч (ретардные формы). Побочные эффекты наблюдаются реже, чем при лечении нитратами, и проявляются в виде головных болей, артериальной гипотензии, иногда аллергических реакций.

### **14.4. Применение β-адреноблокаторов в фармакотерапии ИБС**

(подробно клиническая фармакология β-адреноблокаторов рассматривается в главе 16)

Благодаря снижению адренергической активации сердца β-адреноблокаторы повышают толерантность к физической нагрузке и уменьшают частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивая симптоматическое улучшение (рис. 14.5). Выбор препарата при стенокардии зависит от клинической ситуации и индивидуальной реакции больного. Убедительных доказательств преимуществ

одних  $\beta$ -адреноблокаторов перед другими нет. В соответствии с результатами последних исследований некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают частоту повторных инфарктов миокарда, атенолол и метопролол способны снизить раннюю смертность после инфаркта миокарда, а ацебутолол и метопролол эффективны на стадии выздоровления. Внезапное прекращение приема препаратов этой группы может сопровождаться обострением стенокардии, поэтому рекомендуется постепенное уменьшение дозы (см. также главу 16).

**НЛР.** При лечении  $\beta$ -адреноблокаторами возможны брадикардия, артериальная гипотензия, усиление левожелудочковой недостаточности, бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада различной степени, усиление синдрома Рейно и перемежающейся хромоты<sup>1</sup> (вследствие изменения периферического артериального кровотока), гиперлипидемия, нарушение толерантности к углеводам, в редких случаях импотенция. Могут возникать сонливость, головокружения, снижение скорости реакции, слабость, депрессия.

**Противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов.** Препараты этой группы нельзя применять при выраженной брадикардии (менее 50 в минуту), артериальной гипотензии (АД систолическое ниже 100 мм рт. ст.), обструктивных болезнях легких, бронхиальной астме, нарушениях атриовентрикулярной проводимости. Относительные противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет в стадии декомпенсации, нарушения периферического кровообращения, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, беременность.



**Рис. 14.5.** Эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов у больных стенокардией.

**Пропранолол.** Короткодействующий неселективный  $\beta$ -адреноблокатор без внутренней симпатической активности. При однократном приеме 40 мг антиангинальный эффект длится около 3 ч, а при приеме 80 мг — до 8 ч. Дозы препарата подбирают строго индивидуально. У пожилых пациентов повышена биодоступность пропранолола, увеличен  $T_{1/2}$ , снижен клиренс препарата, в 2,3 раза выше концентрация в плазме крови. Суточную дозу им следует уменьшать вдвое.

Метопролол. Короткодействующий  $\beta$ -адреноблокатор. Его антиангинальная и гипотензивная активность прямо зависит от концентрации в плазме. Пожилым требуется коррекция дозы, так как период полуэлиминации у них вдвое больше, чем у больных среднего возраста.

Атенолол. Относится к длительно действующим селективным  $\beta$ -адреноблокаторам. При однократном приеме препарата уменьшается потребность в нитроглицерине и сокращается число приступов стенокардии более чем у половины больных ИБС. По эффективности атенолол равен или превышает антиангинальную активность пропранолола, пиндолола, нифедипина, а по влиянию на безболевою ишемию миокарда он превосходит пиндолол. Применяется в виде монотерапии либо в комбинации с блокаторами медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда или другими антагонистами кальция 1 раз в сутки.

Людам пожилого и старческого возраста вследствие увеличения  $T_2$  в 2 раза дозу в начале лечения уменьшают вдвое и лишь при отсутствии терапевтического эффекта дозу медленно повышают.

#### **14.5. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов в фармакотерапии ИБС** (подробно клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов рассматривается в главе 16)

**Фармакодинамика.** Блокаторы медленных кальциевых каналов препятствуют перемещению ионов кальция через такие каналы клеточных мембран, уменьшают сократимость миокарда, снижают тонус коронарных и периферических сосудов. Ряд препаратов (верапамил, дилтиазем) подавляют проведение электрических импульсов в сердце. При нестабильной стенокардии блокаторы медленных кальциевых каналов не снижают риск развития инфаркта миокарда, но использование дилтиазема и верапамила оправдано при неэффективности ( $\beta$ -адреноблокаторов. Есть данные о том, что верапамил может улучшать прогноз жизни у больных после острого инфаркта миокарда. Назначение дилтиазема, верапамила и амлодипина может быть рациональным при стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией. Ретардные формы нифедипина применяют в случаях вазоспастической стенокардии как с лечебной, так и с диагностической целью, а также в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами и нитратами у больных тяжелой стенокардией, резистентной к медикаментозному лечению. Следует избегать назначения короткодействующих производных ди-гидропиридина, так как они могут ухудшать прогноз жизни при ИБС.

При резкой отмене блокаторов медленных кальциевых каналов возможно обострение стенокардии. Назначения препаратов этой группы следует избегать в острый период инфаркта миокарда и при хронической сердечной недостаточности.

**НЛР.** Общие НЛР связаны с периферической вазодилатацией. Это гиперемия кожи лица и шеи, артериальная гипотензия, запоры. При приеме нифедипина возможны тахикардия, отеки голеней и стоп, не связанные с декомпенсацией сердечной недостаточности. Вследствие кардиодепрессивного действия верапамил может вызывать брадикардию, атриовентрикулярную блокаду и в редких случаях (при применении больших доз) — атриовентрикулярную диссоциацию.

Артериальная гипотензия чаще развивается при внутривенном введении препаратов.

Головная боль, приливы жара встречаются примерно у 7—10%, запоры — у 20%, тошнота — у 3%, брадикардия (при применении верапамила и дилтиазема) - у 25%, тахикардия — у 10%, отеки стоп — у 5—15% больных.

**Противопоказания к назначению блокаторов медленных кальциевых каналов.** Нифедипин не следует назначать при исходной гипотензии, синдроме слабости синусового узла, беременности.

Верапамил противопоказан при нарушениях атриовентрикулярной проводимости, синдроме слабости синусового узла, хронической сердечной недостаточности и при артериальной гипотензии.

**Взаимодействие блокаторов медленных кальциевых каналов с другими ЛС.**

β-Адреноблокаторы могут потенцировать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости, вызываемые блокаторами медленных кальциевых каналов. Гипотензивные средства и диуретики могут усиливать гипотензивный эффект блокаторов медленных кальциевых каналов. Галотан потенцирует угнетающее воздействие дилтиазема на деятельность сердца.

**Нифедипин** оказывает мощное дилатирующее действие на артериолы, но не влияет на атриовентрикулярную проводимость. Несмотря на то что нифедипину присуще отрицательное инотропное действие, он обычно увеличивает сердечный выброс, снижая общее периферическое сопротивление. Мощная вазодилатация, вызываемая нифедипином, приводит к стимуляции симпати-ко-адреналовой системы с развитием гиперкатехоламинемии, вызывающей тахикардию, покраснение лица и дающей аритмогенный эффект. Кроме того, коронародилатация может вызвать синдром обкрадывания (см. главу 16).

**Дилтиазем** замедляет проведение в атриовентрикулярном узле и умеренно снижает ЧСС. Дилтиазем в сочетании с β-адреноблокаторами может усилить нарушения атриовентрикулярной проводимости и подавление функции синусового узла, поэтому их редко назначают вместе. Несмотря на данные, свидетельствующие лишь о незначительном отрицательном инотропном действии дилтиазема, его не следует назначать больным со сниженной сократимостью левого желудочка, недавно перенесшим инфаркт миокарда.

При сочетании с циметидином, теофиллином, циклоспорином, карбамазепином концентрация дилтиазема в плазме повышается. Фенобарбитал и другие барбитураты ускоряют метаболические превращения дилтиазема. Дилтиазем увеличивает концентрацию дигоксина.

**Амлодипин** вызывает расширение коронарных артерий крупного калибра, а также коронарных артериол как интактных, так и ишемизированных участков миокарда. Это обеспечивает поступление кислорода к клеткам миокарда при спазмах коронарных артерий. Кроме того, расширяя периферические артериолы, амлодипин снижает общее периферическое сопротивление сосудов, рефлекторная тахикардия при этом, как правило, не развивается. Эффективность амлодипина у больных стенокардией выше, чем дилтиазема. Кроме того, амлодипин можно назначать больным с хронической сердечной недостаточностью (в стадии

компенсации).

#### **14.6. Клиническая фармакология препаратов с антиангинальной активностью из разных фармакологических групп**

**Триметазидин** (предуктал) у больных ИБС назначается обычно в составе комплексной терапии, так как самостоятельно не дает значимого антианги-нального эффекта.

**Фармакодинамика.** Улучшает энергетический метаболизм клеток, подвергшихся ишемии. Предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ, обеспечивая тем самым нормальное функционирование трансмембранных ионных каналов и сохранение клеточного гомеостаза. У больных стенокардией уменьшает частоту приступов, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает колебания АД при физической нагрузке, иногда позволяет снизить дозу нитратов.

**фармакокинетика.** Препарат быстро всасывается при приеме внутрь,  $C_{\text{тах}}$  достигается через 2 ч, связывание с белками низкое, выводится из организма преимущественно почками. Период полувыведения 6 ч.

**НЛР.** Возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда; редко бывают тошнота, рвота.

**Противопоказания.** Беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

**Амиодарон** (кордарон) — неконкурентный блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов коронарных сосудов и  $\beta$ -рецепторов сердца. Улучшает коронарное кровоснабжение, уменьшает потребность сердца в кислороде, снижает постнагрузку. Применяется главным образом как антиаритмический препарат; антианги-нальное действие рассматривается как дополнительное (см. главу 15).

#### **Ингибиторы АПФ**

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл и т.д.; см. главу 16) при монотерапии могут дать антиангинальный эффект только у части больных стенокардией. Антиангинальное действие у некоторых больных может быть вызвано гипотензивным эффектом ингибиторов АПФ, поэтому при артериальной гипертензии их назначение рационально. В комбинации с изосорбида динитратом ингибиторы АПФ оказывают достоверное положительное аддитивное действие, проявляющееся в пролонгировании антиангинального эффекта, уменьшении числа и длительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. При рефрактерное™ к нитратам ингибиторы АПФ в комбинации с нитратами дают потенцирующий эффект, уменьшают развитие толерантности к нитратам.

#### **Ингибиторы фосфодиэстеразы**

Ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон) и вещества с р-адреномиметической активностью — добутамин за счет активации аденилатциклазы приводят к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. В результате уменьшается содержание кальция в саркоплазматическом ретикулуме гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Коронарный кровоток улучшается, но это может сопровождаться усилением ишемии в сосудах, пораженных атеросклерозом, так как они более устойчивы к сосудорасширяющим воздействиям (синдром обкрадывания).

## 14.7. Применение антитромботических средств при терапии ИБС (см. также главу 20)

**Ацетилсалициловая кислота.** Этот препарат можно отнести к эталону анти-тромбоцитарных средств.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Антиагрегационное действие ацетилсалициловой кислоты связано с необратимой инактивацией циклооксигеназы-1 тромбоцитов, сохраняющейся на протяжении всех 7—10 дней их жизни. Помимо этого, ацетилсалициловая кислота ингибирует тромбоксан А<sub>2</sub>. В результате комплексного действия агрегация тромбоцитов тормозится на 8-ю дней. Ацетилсалициловая кислота приводит также к увеличению фибрино-литической активности и снижает содержание в крови зависимых от витамина К факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X). Однако в дозе более 300 мг ацетилсалициловая кислота угнетает также образование простаглицина в эндотелиальных клетках сосудов, который вызывает вазодилатацию и противодействует агрегации тромбоцитов. В связи с этим в кардиологии ацетилсалициловую кислоту применяют в качестве антиагрегационного средства в относительно небольших дозах - 160—320 мг и менее (75—100 мг).

**Применение у больных ИБС.** При нестабильной стенокардии назначают ацетилсалициловую кислоту в таблетках по 75—320 мг; при инфаркте миокарда, а также для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда, дозы могут составлять от 40 мг (редко) до 320 мг 1 раз в сутки, чаще 160 мг. В нашей стране обычно назначают 125 мг 1 раз в сутки.

**Тиклопидин** (тиклид, аклотин) и клопидогрель обычно применяют при непереносимости НПВС (см. главу 20). **Дипиридамол** (курантил).

**Фармакодинамика и механизм действия.** Дипиридамол больше тормозит адгезию тромбоцитов и меньше — их агрегацию. Препарат не увеличивает риск кровотечений даже в комбинации с антикоагулянтами. В больших дозах дипиридамол может вызывать синдром обкрадывания у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий вследствие перераспределения кровотока в расширенные препаратом коронарные коллатерали. В связи с этим в настоящее время препарат вводят внутривенно только с диагностической целью для выявления скрытой коронарной недостаточности.

**Применение антикоагулянтов при терапии ИБС** (см. также главу 20)

### Гепарины

Гепарин широко применяется для лечения больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. Гепарины низкой молекулярной массы (3000-9000) (фраксипарин, клексан) в отличие от нефракционированного гепарина не увеличивают время свертывания. Применение низкомолекулярных гепаринов в связи с этим уменьшает риск кровотечений.

### Антикоагулянты непрямого действия

Из антикоагулянтов непрямого действия наиболее часто назначают **варфарин** (кумадин), что объясняется его хорошей биодоступностью, предсказуемостью начала и продолжительности действия. Дозу варфарина подбирают индивидуально с учетом протромбинового времени. В нашей стране антикоагулянты непрямого

действия при стенокардии применяют крайне редко. Назначение фенилина чаще связано с другими показаниями (операции на сердце, нарушения ритма).

### **14.8. Принципы фармакотерапии гиперлипопротеидемий**

**Атеросклероз** представляет собой многоэтапный процесс поражения интимы<sup>1</sup> артерий крупного и среднего калибра, в основе которого лежит гиперлипопротеидемия и дислипопротеидемия<sup>2</sup>.

Липиды в крови человека представлены триглицеридами, фосфолипидами и холестерином и находятся в связанной с белками форме — в составе липопротеинов (ЛП). Существуют также не связанные с белками жирные кислоты.

Все ЛП подразделяют на 4 класса:

- хиломикроны;
- ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП);
- ЛП низкой плотности (ЛПНП);
- ЛП высокой плотности (ЛПВП),

Атерогенностью<sup>1</sup> обладают ЛПОНП и ЛПНП, антиатерогенными свойствами — ЛПВП. Развитие атеросклероза может быть обусловлено различными формами нарушения количества ЛП, что и лежит в основе классификации, предложенной ВОЗ (табл. 14.7).

**Клиническая классификация гиперлипопротеидемий** выделяет **первичные гиперлипопротеидемий** — семейные, наследственные заболевания и **вторичные гиперлипопротеидемии**, возникающие у больных сахарным диабетом (см. главу 27), хроническим алкоголизмом, гипотиреозом (см. главу 28), нефротическим синдромом (см. главу 25), некоторыми заболеваниями печени, а также при длительном приеме [3-адреноблокаторов, глюкокортикостероидов и диуретиков.

**Цели лечения атеросклероза.** Несмотря на прогресс в диагностике и лечении, атеросклероз остается необратимым заболеванием. Целями лечения атеросклероза становятся замедление его развития и профилактика осложнений, что достигается изменениями липидного спектра. Гиполипидемическая терапия особенно актуальна в рамках первичной (при еще не развившемся заболевании) либо вторичной профилактики ИБС (у больных ИБС). Содержание липидов в плазме крови зависит от характера питания, массы тела, физической активности, потребления алкоголя, курения. Оздоровление образа жизни представляется в этом плане очень значимым.

**Пищевой рацион.** На первых этапах терапии атеросклероза наибольшее внимание уделяется правильному питанию, но его положительный эффект возможен не ранее чем через 2—3 мес. При неэффективности к лечению добавляют гиполипидемические средства.

Пищевой рацион должен быть полноценным, а именно с достаточным количеством белка, незаменимых аминокислот, микроэлементов и витаминов, сбалансированным количеством насыщенных, полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Потребление жиров в целом ограничивают, но в первую очередь это касается насыщенных жиров и холестерина.

**Клинико-фармакологические подходы к лечению больных с гиперлипопротеидемией.** Выбор гиполипидемических препаратов определяется типом гиперлипопротеидемии (табл. 14.8).

Способность вызывать атеросклеротические повреждения сосудов.

Таблица 14.7. Классификация гиперлипотеидемий (ВОЗ)

Тип гиперлипотеидемии	Повышен уровень ЛП	Холестерин	Триглицериды	Атерогенность	Встречаемость	Клинический синдром
I	Хиломикроны	Норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1%	Увеличение массы тела, приступы кишечных коликов, увеличение печени и селезенки
IIa	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10%	Липоидная дуга роговицы, ИБС, гипертоническая болезнь
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%	
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑↑	+++	< 1%	Липоидная дуга роговицы, увеличение массы тела, сахарный диабет, ИБС, гипертоническая болезнь, панкреатит, атеросклероз периферических сосудов
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45%	Увеличение печени и селезенки, ИБС, гипертония
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+	5%	Приступы кишечных коликов, увеличение печени и селезенки, повышение массы тела, ИБС (редко)

**Таблица 14.8.** Выбор основных гиполипидемических препаратов

Препараты	Показания к назначению
Статины	Гиперлипопротеидемия IIa и IIb типов (уровень триглицеридов < 400 мг/дл - 4,5 ммоль/л)
Секвестранты желчных кислот	Гиперлипопротеидемия IIa типа (уровень триглицеридов < 200 мг/дл - 2,3 ммоль/л)
Никотиновая кислота	Все типы гиперлипопротеидемии, особенно при повышении уровня как холестерина, так и триглицеридов
фибраты	Гиперлипопротеидемия IIa, III и IV типов

**Таблица 14.9.** Рациональные комбинации гиполипидемических препаратов

Гиперлипидемия	Комбинация ЛС
ХолестеринТ, триглицериды < 2,3 ммоль/л	Статины + анионообменные смолы
	Статины + никотиновая кислота
	Никотиновая кислота + анионообменные смолы
ХолестеринТ, триглицериды 2,3-4,5 ммоль/л	Статины + никотиновая кислота
	Статины + фибраты
	Никотиновая кислота + фибраты
	Никотиновая кислота + анионообменные смолы

**Комбинации гиполипидемических препаратов** применяют в случаях тяжелой гиперлипопротеидемии или для коррекции липидного спектра. Так, у пациентов с гиперлипопротеидемией IIb типа фибраты, нормализуя уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП, могут повысить содержание ЛПНП. В этом случае рациональны комбинации фибратов с никотиновой кислотой или статинами (табл. 14.9).

При неэффективности двух гиполипидемических препаратов в рефрактерных к терапии случаях возможно использование комбинации из трех препаратов, например статинов с секвестрантами желчных кислот и никотиновой кислотой.

**Влияние гиполипидемической терапии на прогноз заболевания и жизни.** При уровне холестерина сыворотки крови выше 6,2 ммоль/л его снижение на 1% означает уменьшение риска возникновения ИБС на 2—3%. Поскольку с помощью диеты и медикаментозной терапии у большинства пациентов уровень холестерина удается снизить на 20—30%, можно рассчитывать на уменьшение риска возникновения ИБС на 40—60% и более. По популяционным данным, увеличение концентрации холестерина ЛПВП на 1 мг/дл ассоциируется со снижением относительного риска ИБС на 2—3%.

**Оценка эффективности гиполипидемических ЛС.** Объединенный комитет Европейского кардиологического общества, Европейского общества по атеросклерозу и Европейского общества по артериальной гипертензии предложил следующие целевые значения липидов, которых следует достигнуть при проведении

первичной и вторичной профилактики атеросклероза:

- общий холестерин ниже 5 ммоль/л;
- холестерин ЛПНП ниже 3 ммоль/л;
- триглицериды ниже 2 ммоль/л;
- холестерин ЛПВП выше 1 ммоль/л.

**Оценка безопасности при лечении гиполипидемическими ЛС.** Риск токсических реакций при комбинации гиполипидемических средств возрастает, что требует соблюдения определенных предосторожностей. Терапия статинами в сочетании с фибратами связана с риском развития миопатии, совместный прием статинов и никотиновой кислоты - с увеличением риска миопатии и поражений печени. В этих случаях требуется контроль уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы в крови.

### 14.9. Клиническая фармакология статинов

Наиболее высокой гипохолестеринемической активностью обладают статины, полученные из плесневых культур (ловастатин, мевастатин), полусинтетическим (симвастатин, правастатин) и синтетическим (флувастатин, атор-вастатин, церивастатин) путем.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Гипохолестеринемический эффект при применении статинов проявляется сравнительно быстро. Они снижают синтез холестерина и ЛПОНП в печени благодаря угнетению активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Это способствует компенсаторному увеличению липопротеиновых рецепторов печени, что приводит к уменьшению в плазме концентрации ЛПНП, ЛППП и аполипопротеина В вследствие их печеночного катаболизма В меньшей степени в крови снижается содержание триглицеридов и повышается количество ЛПВП.

Статины не только замедляют прогрессирование атеросклероза, но и дают ряд других эффектов:

- улучшение функционирования эндотелия;
- уменьшение процессов окисления ЛПНП;
- истощение и физико-химическая стабилизация липидного ядра атеросклеротической бляшки;
- ингибирование тромбообразования;
- уменьшение тромбогенного ответа;
- противовоспалительный эффект.

Основной целью при лечении статинами является снижение уровня холестерина ЛПНП на 25%. Лечение статинами должно быть многолетним, практически пожизненным, так как при их отмене клинический эффект быстро исчезает. Препараты безопасны, в частности, в плане онкогенности.

**Фармакокинетика.** Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами: в печени из них образуются соответствующие р-гидроксикислоты, которые являются активными метаболитами. Для правастатина и флувастатина дополнительной активации не требуется. Фармакокинетические свойства статинов приведены в табл. 14.10.

Препараты принимают 1 раз в сутки перед сном. При совместном назначении

со средствами, нарушающими всасывание холестерина (холестирамин и др.), абсорбция статинов нарушается.

**Таблица 14.10.** Фармакокинетические свойства статинов

<b>Основные свойства</b>	<b>Ловастатин</b>	<b>Симвастатин</b>	<b>Правастатин</b>	<b>Флувастатин</b>
Всасывание из желудочно-кишечного тракта, %	30	85	34	95-100
Пресистемная элиминация, %	80-85	60	66	Высокая
Биодоступность, %	<5	<5	10-25	Низкая
Время достижения максимальной концентрации, ч	2-4	1-2	0,7-1,5	0,7-1,5
Связывание с белками крови, %	>95	>95	43-48	98
T <sub>1/2</sub> , Ч	15	15,6	1-2,5	0,5
Выведение желчью, %	70	87	50	95

**НЛР.** Статины обычно хорошо переносятся. У 1-2% пациентов наблюдается повышение печеночных трансаминаз без нарушения функций печени; у 10—11% больных повышается уровень мышечной креатинкиназы (как правило, не более чем в 3—5 раз), что может сопровождаться миалгией, редко — мио-патией (у 0,1—0,2% больных) и повреждением мышечной ткани (рабдомиолиз). Кроме того, возможны диспепсические расстройства (запор, боли в животе, тошнота), головная боль, кожная сыпь.

Статины противопоказаны при активном гепатите и циррозе печени, повышении уровня трансаминаз, при беременности и кормлении грудью, при индивидуальной непереносимости.

**Лекарственные взаимодействия.** Во избежание связывания с анионообменными смолами статины принимают через 4 ч после приема холестирамина. Циметидин, ранитидин и омепразол могут повысить биодоступность препаратов.

Один из путей печеночной биотрансформации большинства статинов осуществляется с помощью микросомального изофермента P450 CYP 3A4. Флувастатин метаболизируется на 50—80% с помощью изофермента CYP 2C9. Конкуренция с другими ЛС на уровне ферментативных реакций может привести к увеличению концентрации статинов в крови и усилению побочных реакций.

Лекарственные взаимодействия можно представить следующим образом: **симвастатин, аторвастатин, ловастатин** — циклоспорин А, эритромицин, кар-

бамазепин, фенитоин, фенобарбитал, астемизол, лоратидин, терфенадин, верапамил, фелодипин, нифедипин, амиодарон, хинидин, лидокаин, мидазолам, триазолам, имипрамин, флуоксетин, нефазодон, тербинафин, флуконазол, итраконазол, **флувастатин** — алпренолол, диклофенак, гексобарбитал, диазепам, толбутамид.

**Ловастатин** (мевакор) — первый и наиболее широко применяемый препарат этой группы для терапии атеросклероза с 1987 г. Поддерживающее лечение проводится всю жизнь. При правильном режиме дозирования препарата уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП снижается на 20—45%. Отмечают также падение уровня холестерина ЛПОНП, триглицеридов, аполи-попротеинов В и Е на 10-25% и повышение содержания ЛПВП на 6-15%.

**Симвастатин** (зокор) обладает наиболее выраженной антиатеросклеротической активностью, является пролекарством, которое после всасывания из кишечника подвергается гидролизу с образованием [3-гидроксикислотного активного метаболита. Препарат избирательно накапливается в печени, которая одновременно для него является и органом-мишенью. Симвастатин назначают 1 раз в сутки, что позволяет при его 8-недельном приеме снизить уровень общего холестерина на 20—40%, холестерина ЛПНП на 35—45%, триглицеридов на 10-20%, аполипопротеина В на 30%. Содержание холестерина ЛПВП повышалось на 5—15%. Длительное использование препарата (несколько лет) приводит к снижению общей смертности на 30%, коронарной смертности на 42%, риск основных осложнений ИБС (преимущественно несмертельный инфаркт миокарда) уменьшается на 34%.

**Правастатин** (липостат) по эффективности близок к ловастатину. Длительное использование препарата приводит к снижению коронарной смертности на 24-51%, риска основных осложнений ИБС на 25—29%.

**Флувастатин** (лескол) метаболизируется в печени, но в отличие от других статинов его метаболиты неактивны, менее других вызывает поражение мышечной ткани. Длительный прием приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП на 26—30%. Для усиления гипохолестеринемического эффекта дозу препарата можно увеличивать или сочетать его с гиполипидемическими средствами любой другой группы. В отличие от других статинов он эффективно повышает в крови больных содержание липопротеина А.

#### **14.10. Клиническая фармакология фибратов**

Фибраты были первыми эффективными гипохолестеринемическими средствами, применявшимися для лечения атеросклероза. В настоящее время выделяют два поколения препаратов; к первому относят клофибрат, а ко второму — все остальные фибраты: фенофибрат (липантил, процетофен), безафибрат (цедур), ципрофибрат (липанор), клинофибрат, этофибрат, алуфибрат, то-кофибрат, гемфиброзил.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Механизм гипохолестеринемического действия фибратов включает:

- угнетение синтеза в печени и поступления в кровь ЛПОНП;
- увеличение числа липопротеиновых рецепторов и стимуляцию эндо-цитоза ЛПНП печенью;

- ингибирование синтеза холестерина на стадии образования мевалоно-вой кислоты (активность процесса невысока);
- повышение активности липопротеинлипазы эндотелия.

В итоге в крови снижается содержание атерогенных липопротеинов — ЛПОНП (в большей степени) и ЛПНП. При длительном использовании фибратов включаются дополнительные механизмы их антиатеросклеротического действия: повышается уровень ЛПВП в плазме, а в сосудистой стенке происходит уплотнение атеросклеротических бляшек, что приводит к увеличению просвета пораженных сосудов. Положительной стороной действия фибратов является также улучшение реологических параметров крови вследствие анти агрегантной активности.

Препараты этой группы применяют длительно - от нескольких месяцев до нескольких лет.

Таблица 14.11. Фармакокинетические свойства некоторых фибратов

Основные свойства	Клофибрат	Безафибрат	Фенофибрат	Гемфиброзил
Всасывание из желудочно-кишечного тракта, %	Полное	Полное	30	90
Время достижения максимальной концентрации, ч	3-6	2	4-8	1-2
Связывание с белками крови, %	95-97	94-96	95	95
T <sub>1/2</sub> , Ч	12-15	2	20-25	1,5

**Фармакокинетика.** Фармакокинетические свойства фибратов представлены в табл. 14.11.

**НЛР** встречаются у 2—15% больных, наиболее часты диспепсические расстройства (тошнота, диарея) и кожные высыпания; значительно реже встречаются сонливость, лейкопения, холестаза, развитие миозитов, образование камней в желчном пузыре.

**Клофибрат** (мисклерон, атромид) был первым эффективным гипохолестеринемическим препаратом, внедренным в клиническую практику. В организме он быстро превращается в парахлорфеноксизомасляную кислоту, которая обладает гиполипидемической активностью. Эффект клофибрата развивается через 2—5 дней, он максимально выражен через несколько недель после начала приема. Кроме влияния на обмен липопротеинов, препарат регулирует активность системы гемостаза: снижает агрегацию тромбоцитов, уменьшает содержание фибрина и повышает фибринолитическую активность крови. Клофибрат метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками.

**НЛР.** В настоящее время клофибрат не рекомендован для широкого применения, так как, кроме обычных для фибратов побочных эффектов, он способен провоцировать аритмии, желчнокаменную болезнь и половые расстройства (снижение либидо). Имеются данные о том, что на фоне его длительного применения увеличивается смертность, не связанная с сердечно-сосудистой патологией, и повышается частота опухолей желудочно-кишечного тракта и печени.

Клиническое применение фибратов второго поколения показало превосходство их антисклеротического действия по сравнению с клофибратом и их большую безопасность при курсовом лечении.

**Фенофибрат** (липантил) и **ципрофибрат** (липанор) наиболее эффективно среди фибратов снижают уровень холестерина ЛПНП. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП снижается на 15—25%, триглицеридов - на 20—50%, а уровень холестерина ЛПВП возрастает до 20%. Они положительно влияют на профиль аполипотеинов: уровень апо-АI и апо-АII повышается, апо-В и апо-Е снижается. Фенофибрат оказывает клинически значимое ури-козурическое и антиагрегантное действие.

**Безафибрат** (безамидин, безалип, холестенорм) по основным клиническим эффектам схож с перечисленными выше фибратами.

**Гемфиброзил** (гевилон, инногем, регулип, нормолип). На фоне длительного применения препарата уровень триглицеридов снижается на 40-60%, общего холестерина и холестерина ЛПНП — на 20—23%, содержание холестерина ЛПЕЩ повышается на 15—20%, а сердечно-сосудистая смертность снижается на 34%

#### **14.11. Клиническая фармакология производных никотиновой кислоты**

**Никотиновая кислота** (ниацин, эндурацин)

**Фармакодинамика и механизм действия.** Никотиновая кислота снижает содержание в плазме крови всех фракций атерогенных липопротеинов, в большей степени ЛПОНП, чем ЛПНП и ЛППП. Снижение уровня триглицеридов начинается с 1-4-го дня ее приема, а холестерина — на 5—7-й день. В основе механизма действия никотиновой кислоты лежит угнетение тканевого липо-лиза: она повышает в клетках активность фосфодиэстеразы, что приводит к снижению содержания цАМФ и активности внутриклеточной липазы. Как следствие происходит уменьшение транспорта жирных кислот в печени с последующим уменьшением синтеза триглицеридов и ЛПОНП. Уровень ЛПВП в крови повышается вследствие замедления их катаболизма.

**Фармакокинетика.** Никотиновая кислота быстро и достаточно полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, выделяется с мочой в неизменном виде или в виде метаболитов.

**НЛР.** В качестве гиполипидемического средства применяется в мегадозах 2—6 г/сут, поэтому дает выраженные побочные эффекты, сдерживающие ее применение. Это гиперемия кожных покровов (синдром воспаления), зуд, диспепсические расстройства (рвота, понос), образование язв желудка, гепатотоксичность, гипергликемия, гиперурикемия<sup>1</sup>. При длительном использовании никотиновой кислоты чаще возникают аритмии.

Менее выраженные побочные эффекты дают малорастворимые соли никотиновой кислоты, а также ее амиды и эфиры. К средствам этой группы относятся пиридилкарбинол (роникол), аципимокс (ольбетам), никофураноза и холексамин. После всасывания препаратов в крови и тканях организма происходит их медленный гидролиз, что обуславливает длительное поддержание терапевтического уровня никотиновой кислоты.

### **Пробукол (липомал)**

**Фармакодинамика и механизм действия.** Пробукол снижает уровень ЛПНП в крови, стимулируя их захват печенью, и катаболизм холестерина до желчных кислот. Уровень холестерина в крови снижается в результате того, что препарат угнетает (хотя и не в полной мере) всасывание стероидов в кишечнике.

Гиперурикемия - увеличение выделения мочевой кислоты с мочой

Структурно пробукол похож на токоферол и также обладает антиоксидантной активностью. Он угнетает окисление ЛПНП, что уменьшает их атерогенность. В некоторых руководствах его классифицируют как антиоксидант липопротеинов. Недостатком препарата является его способность снижать уровень ЛПВП в плазме.

**Фармакокинетика.** Пробукол назначают внутрь. Он всасывается медленно и неполно (10%).  $T_{1/2}$  около 1 мес, что способствует его кумуляции. Максимальный эффект развивается через 1—3 мес. После прекращения приема препарата гиполипидемическое действие сохраняется до 3—6 нед. Пробукол выделяется преимущественно с желчью. Рекомендован при непереносимости других препаратов.

**НЛР.** Наиболее часто наблюдаются диспепсические расстройства (тошнота, понос, боль в животе), реже — эозинофилия, аритмии.

## **14.12. Клиническая фармакология ЛС, способствующих экскреции и катаболизму холестерина**

К этой группе препаратов относятся декстратироксин, полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая), эссенциальные фосфолипиды.

**Декстратироксин (D-тироксин)** представляет собой правовращающий изомер гормона щитовидной железы L-тироксина. D-тироксин активирует печеночные ферменты, метаболизирующие холестерин в желчные кислоты. В отличие от L-тироксина препарат мало влияет на основной обмен. Наиболее важной НЛР D-тироксина является сенсбилизация сердца к катехоламинам, что способствует развитию или усилению стенокардии и аритмий и приводит к повышению риска смерти при ИБС. Вследствие этого применение D-тироксина ограничено лицами молодого возраста с гипофункцией щитовидной железы.

К препаратам полиненасыщенных жирных кислот относятся **линетол** (получают из льняного масла), **арахиден** (получают из липидов поджелудочной железы и надпочечников крупного рогатого скота), **конлитол и кукурузное масло**. Эти ЛС, с одной стороны, повышают интенсивность катаболизма холестерина в печени, а с другой — способствуют его выведению с желчью. Гипохолестеринемический эффект дают препараты полиненасыщенных фосфолипидов соевых бобов — **липостабил и эссенциале** (так называемые эссенциальные фосфолипиды). Их основу составляет полиненасыщенный фосфатидилхолин. Попадая в печень, они встраиваются в ЛПВП, вследствие чего способность ЛПВП извлекать холестерин из тканей и транспортировать его в печень возрастает в 1,5 раза (см. также главу 22).

В терапии и профилактике атеросклероза перспективно использование препаратов длинноцепочечных полиненасыщенных омега-3-жирных кислот:

эйкозопентаеновой и докозогексаеновой. Их потребление с пищей (рыба и животные полярных морей) или прием в виде препаратов (максепа) тормозит прогрессирование атеросклероза, в частности снижает содержание холестерина и триглицеридов в крови. Известно, что у гренландских эскимосов (у них 20-30% энергетической ценности пищи обеспечивается животными жирами, содержащими полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты) атеросклерозирование сосудов значительно менее выражено, чем у эскимосов, проживающих в Дании.

#### **14.13. Клиническая фармакология ЛС, препятствующих всасыванию холестерина и желчных кислот в кишечнике**

Препараты данной группы не имеют самостоятельного значения и в настоящее время используются редко.

Основной препарат **холестирамин** (квестран); из кишечника не всасывается и пищеварительными ферментами не разрушается, но связывает желчные кислоты и холестерин. Хотя это и сопровождается компенсаторным увеличением содержания холестерина в печени, его уровень в крови снижается, так как при дефиците желчных кислот холестерин расходуется на их синтез. В результате атерогенность плазмы крови заметно снижается. При длительном приеме уровень холестерина крови снижается на 10—25%, а ЛПНП — на 10—15%. Холестирамин вызывает выраженные **НЛР**: диспепсию (тошнота, рвота, запоры, метеоризм), нарушение всасывания жирорастворимых витаминов и ЛС стероидной природы, повышение в крови уровня триглицеридов. Кроме этого, препарат обладает неприятными органолептическими свойствами. Имеются данные о том, что холестирамин повышает заболеваемость раком прямой кишки. Это делает проблематичным его применение в клинике.

Из ионообменных смол, кроме холестирамина, применяют **колестипол**. Его эффективность и побочное действие сравнимы с холестирамином.

# ГЛАВА 15

## НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Разнообразные нарушения ритма сердца осложняют течение многих сердечно-сосудистых заболеваний. Опасность аритмий состоит в ухудшении гемодинамики, что может приводить к снижению трудоспособности и продолжительности жизни. Некоторые виды аритмий бывают фатальными. Вместе с тем лечение нарушений ритма сердца — один из наиболее сложных вопросов кардиологии. Это объясняется большим разнообразием расстройств сердечного ритма и проводимости, трудностью их распознавания, множеством различных средств и методов лечения (не только медикаментозных), ограниченной эффективностью антиаритмических средств, а также возможностью развития серьезных НЛР при их применении

### 15.1. Электрофизиология сердца

В сердце различают клетки двух функциональных типов, сократительные (мышечные) и проводящие. Задача первых — обеспечение насосной функции сердца, а вторых — генерация возбуждающих импульсов и синхронизация работы предсердий и желудочков

Совокупность всех проводящих клеток сердца образует проводящие пути, которые состоят из (см рис 14.2):

— **синоатриального, или синусового, узла** Он находится в стенке правого предсердия возле устья верхней полой вены Синоатриальный узел богато иннервирован холинергическими и адренергическими волокнами. Это главный центр автоматизма сердца,

— **внутрипредсердных трактов** (передний - межпред-сердный пучок, средний - пучок Венкебаха и задний — пучок Тореля);

— **атриовентрикулярного узла**, расположенного в задней части межпредсердной перегородки. Основная роль атриовентрикулярного узла — физиологическая задержка импульсов, движущихся от предсердий к желудочкам, и фильтрация предсердных волн возбуждения, что препятствует слишком частой активации

желудочков;

— **внутрижелудочковых трактов** (пучок Гиса, ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье).

Одним из основных свойств клеток сердечной мышцы является их электрическая возбудимость. Рассмотрим физиологию этого процесса сначала на примере быстрых клеток, к которым относятся мышечные клетки предсердий и желудочков, клетки системы Гиса—Пуркинье и аномальных путей проведения

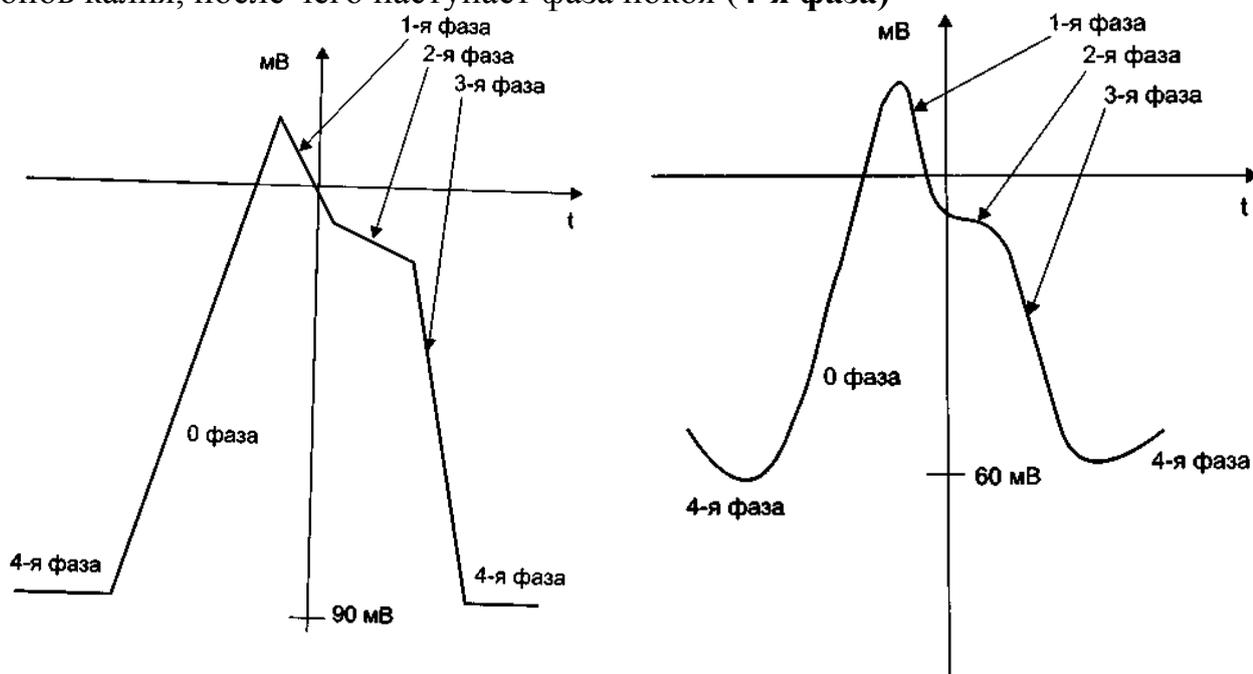
Быстрые клетки получили свое название из-за скорости деполяризации. Эти клетки в состоянии покоя (диастолы, поляризации, 4-й фазы) имеют внутри отрицательный заряд, потенциал покоя 80-95 мВ. Этот потенциал обусловлен градиентом многих катионов и анионов внутри и вне клетки. Например, калия внутри клетки в 30 раз больше, чем снаружи, а натрия, наоборот, внутри клетки в 10 раз меньше, чем снаружи. На графике трансмембранного электрического потенциала состояние покоя — горизонтальный отрезок (рис. 15.1).

Для возникновения в этих клетках возбуждения необходим электрический импульс (в нормальных условиях его обеспечивает синусовый узел), который открывает быстрые натриевые каналы. Быстрые натриевые каналы, обеспечивающие высокую максимальную скорость деполяризации, и определили название клеток этого типа — быстрые. Натрий устремляется в клетку, вызывая деполяризацию мембраны или изменение ее заряда (0 фаза). В конце этой фазы

клетка внутри становится заряженной положительно по отношению к внеклеточной среде. Величина этой фазы определяет скорость проведения. Затем наступает период реполяризации (возвращение к первоначальному состоянию, к покою), который состоит из 3 фаз:

**1-я фаза** — ранняя, быстрая реполяризация. Эта фаза обусловлена в основном вхождением в клетку ионов хлора; **2-я фаза** — медленная ре-поляризация, плато. В эту фазу в клетку поступают ионы кальция (происходит сопряжение возбуждения кардиомио-цита и его сокращения);

**3-я фаза** - поздняя реполяризация, которую связывают с выходом из клетки ионов калия, после чего наступает фаза покоя (**4-я фаза**)



**Рис. 15.1.** Потенциал действия кардиомиоцитов желудочков

**Рис. 15.2.** Потенциал действия в клетках атриовентри-кулярного узла

Клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов называют медленными (деполяризация осуществляется медленными ионными каналами), или Р-клетками (по одной версии, от *pacemaker* — отмериватель шага, а по другой, от *pace* — бледный, эти клетки под микроскопом выглядят бледными). Р-клетки существенно отличаются от мышечных клеток по функциональным и электрофизиологическим параметрам (рис. 152) У Р-клеток отсутствует период покоя; максимальный диастолический потенциал 40-65 мВ. 4-я фаза получила название «медленная спонтанная диастолическая деполяризация» и обусловлена вхождением ионов кальция и натрия через медленные каналы в клетку. Эта фаза характеризует важнейшую функцию Р-клеток — автоматизм, т.е. способность к самоактивации.

Синоатриальный узел является водителем ритма I порядка, генерируемые им импульсы подавляют автоматизм нижележащих пейсмейкерных клеток. Пейсмейкерные клетки, расположенные в предсердиях, атриовентрикулярном узле и проводящей системе желудочков, являются резервными источниками образования импульсов, или водителями ритма II и III порядка.

Клетки сердца способны к возбуждению непостоянно, у них существует период абсолютной рефрактерности<sup>TM</sup> (невозбудимости). В этот период сердце не способно ни к возбуждению, ни к сокращению (0, 1-я, 2-я, начало 3-й фазы) независимо от силы раздражающего импульса В клинике часто употребляют понятие эффективного рефрактерного периода, который охватывает абсолютный рефрактерный период (АРП) и тот период, когда сердце способно к слабому возбуждению, не приводящему к эффективному сокращению миокарда β-я фаза полностью).

При изменении нервной, гуморальной регуляции сердечной деятельности, а также при болезнях миокарда (ИБС, миокардит) происходят существенные изменения автоматизма, проводимости и рефрактерности, приводящие к развитию сердечных аритмий.

**15.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости Этиология и патогенез.** К развитию аритмий могут приводить:

- стресс, чрезмерная активация симпатико-адреналовой системы (проаритмогенный эффект норадреналина при его высокой концентрации в крови);
- ИБС (нарушение возбудимости и проведения в гибернированном миокарде<sup>1</sup> или зоне инфаркта);
- токсические факторы (алкоголь, кокаин) или НЛР различных ЛС (дигоксин);
- врожденные аномалии развития (дополнительные проводящие пучки) (рис. 15.3);
- нарушение равновесия электролитов крови (гипокалиемия);
- воспалительные заболевания (миокардиты, перикардит) и опухоли сердца.

Основные механизмы развития аритмий (табл. 15.1):

- *изменение автоматизма клеток водителя ритма вследствие изменения*

потенциала в диастолу (4-я фаза) и/или пороговой величины потенциала действия и/или скорости деполяризации (см. рис. 15.2);

- *нарушение проводимости по механизму возврата возбуждения (re-entry).*

Повторный вход импульса (re-entry) в связи с односторонней блокадой импульса и возникновением циркуляции возбуждения. Такой механизм чаще всего лежит в основе трепетания предсердий, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии;

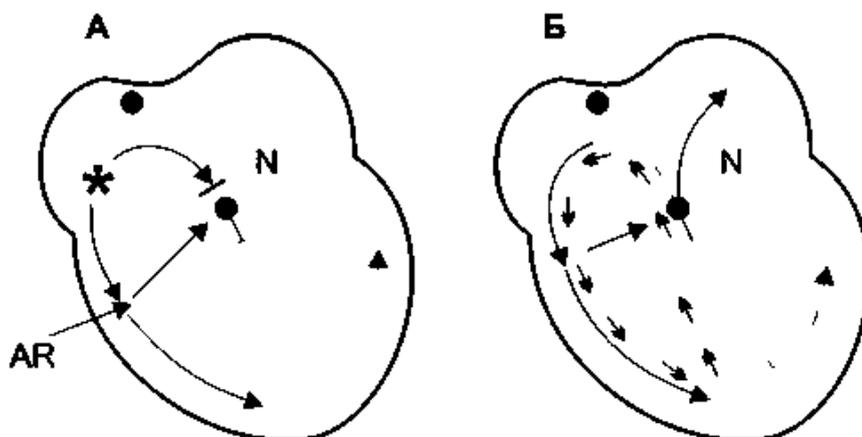
• *возникновение триггерных ритмов (вызванных осцилляциями в мембранном потенциале);*

- *полная или частичная блокада проведения*

**Таблица 15.1.** Механизм развития аритмий (по Waldo A L , 1993)

Аритмия	Механизм развития	Локализация патологического	ЧСС в минуту	Атриовентрикулярное проведение*
Синусовая тахикардия	Автоматизм	Синоатриальный узел	>90	1: 1
Синусовая брадикардия	Автоматизм	Синоатриальный узел	<60	1:1
Мерцательная аритмия	Re-entry	Предсердие	260-450 (обычно >300)	Не постоянное
Трепетание предсердий	Re-entry	Предсердие	240-350 (обычно 300±20)	2:1 или непостоянное
Предсердная тахикардия	Re-entry	Предсердие	150-240	постоянное
	Триггерный	Предсердие	150-240	1:1, 2:1 не постоянное
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	Re-entry	дополнительные проводящие пути	140-250 (обычно 150-200)	1:1
Желудочковая тахикардия	Re-entry	Желудочки	1 20-300 (обычно 140-240)	Атриовентрикулярная диссоциация
	автаматизм		?	

\* Отношение числа электрических импульсов, пришедших к атриовентрикулярному узлу, к числу импульсов на выходе из атриовентрикулярного узла



**Рис. 15-3.** Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, возникающий при наличии дополнительного пути проведения импульсов между предсердиями и желудочками (механизм re-entry) N - атриовентрикулярный узел, через который происходит распространение возбуждения от предсердий к желудочкам, AR - дополнительный проводящий пучок между предсердиями и желудочком, А - распространение возбуждения от предсердия к желудочкам (в атрио-вентрикулярном узле происходит задержка импульса), Б - ретроградное возвращение возбуждения в предсердия и циркуляция возбуждения

### Классификация аритмий

Все аритмии делятся на нотопные и эктопические. При нотопных аритмиях нарушение темпа и ритма генерации импульса происходит в самом синоатриальном узле. При эктопических аритмиях источник импульсов располагается вне синоатриального узла, т.е. в предсердиях, атриовентрикулярном узле или желудочках.

- *Нотопные аритмии:* синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия, синдром слабости синусового узла (СССУ).
- *Эктопические аритмии:* пассивные:
  - медленный (замещающий) предсердный ритм или ритм атриовентрикулярного узла, либо отдельные выскальзывающие сокращения;
  - медленный (замещающий) идиовентрикулярный ритм, или отдельные выскальзывающие сокращения;
- активные:
  - ускоренные эктопические ритмы: предсердный, атриовентрикулярного узла, идиовентрикулярный;
  - экстрасистолия (наджелудочковая и желудочковая) и парасистолия;
  - наджелудочковые тахиаритмии: предсердная пароксизмальная тахикардия, атриовентрикулярная пароксизмальная тахикардия, мерцание (фибрилляция) и трепетание предсердий;
  - желудочковые тахиаритмии: желудочковая пароксизмальная тахикардия, мерцание (фибрилляция) и трепетание желудочков.

Пассивные эктопические аритмии или замещающие ритмы и сокращения развиваются при падении автоматизма синоатриального узла, они защищают желудочки от асистолии. Активные эктопические аритмии развиваются при сохраненном нормальном автоматизме синоатриального узла, когда в нижележащих

центрах автоматизма формируется один или несколько высококонкурентных очагов.

Кроме того, в повседневной практике аритмии разделяют по величине ЧСС (*брадиаритмии* — ЧСС менее 60 в минуту, *нормосистолические аритмии* — ЧСС 60—90 в минуту, *тахикардии* — ЧСС более 90 в минуту).

**Симптомокомплекс аритмий** зависит от ЧСС, изменения сердечного выброса и продолжительности нарушения ритма (короткие пароксизмы или постоянно существующее нарушение ритма). Например, при возникновении тяжелых нарушений проведения и ЧСС менее 40 в минуту отмечаются падение АД, признаки нарушения кровоснабжения жизненно важных органов: головокружение, обмороки, потеря сознания, развитие острой сердечной недостаточности, отсутствие диуреза. Тахикардии с ЧСС 100—150 в минуту (мерцательная аритмия и трепетание предсердий) сопровождаются ощущением сердцебиения и/или перебоев в работе сердца. При их длительном (недели-месяцы) существовании возможны появление и постепенное нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности (см. главу 17). Нормосистолический (ЧСС 60—90 в минуту) вариант мерцательной аритмии может оставаться бессимптомным.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия представлена внезапно возникающими эпизодами сердцебиения с правильным или неправильным ритмом, часто сопровождающимися резкой слабостью, головокружением, одышкой. Иногда эти эпизоды проходят спонтанно, в других случаях необходимо лечение.

Экстрасистолия (единичные или парные внеочередные сокращения, возникающие в предсердиях, атриовентрикулярном узле или в желудочках; табл. 15.2) является наиболее распространенным видом нарушения сердечного ритма. Экстрасистолия бывает практически бессимптомной, часть больных могут отмечать перебои в работе сердца. Желудочковая экстрасистолия может приводить к более тяжелому нарушению сердечного ритма — желудочковой тахикардии.

Желудочковая тахикардия — частый, преимущественно регулярный ритм сокращений, берущий начало в миокарде желудочков, волокнах Пуркинье или в ножках пучка Гиса. Желудочковая тахикардия приводит к тяжелым нарушениям кровообращения вследствие снижения минутного объема сердца из-за нарушения диастолического наполнения и систолического опорожнения.

**Таблица 15.2.** Классификация желудочковых аритмий по Лауну и Вольфу

Градация	Аритмии
0	Аритмии нет
1	Менее 30 желудочковых экстрасистол в час (суточной) минуту при длительной регистрации ЭКГ, возникновение 1 желудочковой экстрасистолы в велоэргометрической пробе
2	Более 30 экстрасистол в час при длительной регистрации ЭКГ, возникновение 2 экстрасистол и более в минуту при велоэргометрической пробе
3	Полиопные* желудочковые экстрасистолы
4а	Парные желудочковые экстрасистолы
4б	3 следующие друг за другом желудочковые более или

	экстрасистолы и желудочковая тахикардия
5	Ранние** желудочковые экстрасистолы

\* Экстрасистолы, исходящие из 2 различных очагов автоматизма или более

\*\* Короткие промежутки времени между 2 последовательными экстрасистолами (на ЭКГ сливаются зубцы *T* и *R*)

Желудочковые аритмии (трепетание и мерцание желудочков) вызывают крайне тяжелые нарушения сократительной способности сердца (различные участки миокарда сокращаются асинхронно, в результате катастрофически падает сердечный выброс), что сопровождается признаками шока, потерей сознания и часто приводит к клинической смерти.

**Методы исследования и диагностика.** Основным методом обследования больных с аритмиями остается электрокардиография. В диагностически неясных случаях применяют:

- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (см. главу 14);
- пробы с физической нагрузкой (тредмил);
- ЭКГ с чреспищеводными отведениями при дифференциальной диагностике предсердных нарушений ритма (регистрация ЭКГ с применением электродов, установленных в пищеводе, позволяет получить наиболее точную информацию об электрических процессах в предсердиях);
- инвазивные электрофизиологические исследования (чреспищеводные и внутрисердечные).

При обследовании больных с аритмиями важная роль отводится диагностике ИБС (см. главу 14), заболеваний щитовидной железы (см. главу 28), выявлению токсических и эмоциональных факторов, вызывающих аритмии.

#### **Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения аритмий**

Для лечения аритмий необходимо воздействовать в первую очередь на основное заболевание, т.е. на причину, приводящую к развитию аритмий (ИБС, воспалительные, дистрофические заболевания миокарда, тиреотоксикоз и т.д.). При некоторых заболеваниях требуется хирургическое вмешательство (комис-суротомия при митральном стенозе, рассечение дополнительных пучков проведения). Необходимо устранение провоцирующих факторов (алкоголь, крепкий кофе, чай, большая физическая нагрузка).

В ряде случаев показаны имплантация искусственного водителя ритма (брадиаритмии), использование дефибрилляторов (в том числе имплантированных).

При назначении антиаритмических препаратов приходится следовать принципам, приведенным ниже (по Ричарду М. Фогоросу, 1999).

1. Избегать назначения антиаритмических препаратов всегда, когда это возможно.
2. Использование антиаритмических средств оправдано лишь при состоянии, потенциально опасном для жизни, и при появлении выраженной симптоматики.

Большую опасность для жизни представляют пароксизмальные, в первую очередь желудочковые, тахиаритмии. Некоторые нарушения ритма далеко не всегда требуют терапии.

Так, обычно нет необходимости назначать ЛС при предсердной экстрасистолии. Дифференцированно следует подходить и к лечению желудочковой

экстрасистолии. При желудочковой экстрасистолии градации 1 (по классификации Лауна и Вольфа, см. табл. 15.2) антиаритмические средства не назначают. У больных с желудочковой экстрасистолией градации 2 антиаритмики назначают только при инфаркте миокарда, нарушениях гемодинамики и субъективной непереносимости экстрасистолии. Терапия при градации 3—5 назначается всем больным.

Если аритмия грозит летальным исходом, необходимо применять активные меры для снижения риска смерти. Если задача лечения состоит в облегчении симптомов (уменьшение одышки, неприятных ощущений в области сердца и т.д.), может быть достаточно более осторожных мер. В таких случаях используют пошаговую стратегию, начиная с менее рискованных и умеренных форм лечения, взвешивая соотношение риск/польза перед каждым потенциальным усилением терапии. Так, при стойкой форме мерцательной тахикардии в случаях противопоказаний для восстановления синусового ритма ограничиваются переводом тахисистолической формы мерцательной аритмии в нормосистолическую.

*Соблюдать все возможные предосторожности для снижения риска, связанного с использованием антиаритмического препарата.* Положительное влияние на продолжительность жизни при нарушениях ритма доказано лишь для  $\beta$ -блокаторов и амиодарона.

**Выбор ЛС при различных видах аритмий** представлен в табл. 15.3. Выбор препарата для лечения аритмии зависит от вида аритмии, состояния больного и сопутствующих заболеваний.

Классификацию антиаритмических препаратов см. ниже.

#### **Контроль безопасности лечения аритмий**

Риск назначения антиаритмических средств может быть связан с аритмогенным действием лекарства (табл. 15.4), разнообразными НЛР, взаимодействием препаратов, взаимодействием между препаратом и имплантированным устройством (электрокардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором).

**Таблица 15.3. Выбор ЛС для терапии различных аритмий**

<b>Вид аритмии</b>	<b>Препарат выбора</b>
<b>Синусовая тахикардия</b>	
Синусовая брадикардия	
Предсердная экстрасистолия	$\beta$ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, блокаторы медленных кальциевых каналов (ве-
Желудочковая экстрасистолия	$\beta$ -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол), амиодарон
Желудочковая экстрасистолия на	

фоне инфаркта миокарда	Лидокаин, тримекаин, новокаинамид
Предсердные пароксизмальные тахикардии	Пропранолол, верапамил, дигоксин, соталол, аденозин, верапамил, амиодарон, β-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, дигоксин
Желудочковые тахиаритмии на фоне инфаркта миокарда	Лидокаин, соталол Для профилактики амиодарон, новокаинамид, дизопирамид, мексилетин
Атриовентрикулярные блокады	Атропина сульфат, изадрин Имплантация искусственного водителя ритма

**Таблица 15.4.** Аритмогенные эффекты ЛС

ЛС	Эффекты	Механизм
"Стимуляторы адренорецепторов β2-	Экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочков	Повышение автоматизма
Атропина сульфат	Способствует развитию тахикардии с обратным входом возбуждения	Повышение автоматизма синусового узла
Холиномиметики	Мерцание предсердий	Подавление автоматизма синусового узла
Резерпин	Брадикардия, нарушения проводимости	Подавление синусового узла
Петлевые диуретики	Желудочковые аритмии, тахикардии типа «пируэт»	Гипокалиемия, гипомагниемия, ускорение спонтанной диастолической деполяризации
Соли лития	Синусовая брадикардия, аритмии	Блокада кальциевых каналов
Трициклические антидепрессанты	Экстрасистолии, тахикардия, удлинение интервала Q-T	Блокада натриевых каналов
Нейролептики	Внутрижелудочковые блокады, тахикардии	Выведение ионов калия и магния,

	типа «пируэт», удлинение интервала Q-T	блокада быстрых натриевых каналов
Леводопа	Фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия	Воздействие на центры регуляции
Антихолинэстеразные средства	Брадикардия, нарушение автоматизма синусового узла вплоть до остановки сердца	Активация парасимпатической регуляции
Фторотан, энфлуран, метоксифлуран	Экстрасистолия, тахикардия	Прямое кардиотоксическое действие
Эфир, натрия оксибутират	Брадиаритмии	Спазм коронарных сосудов

Аритмогенное действие антиаритмических препаратов встречается часто (у 1—12% больных). Аритмогенные свойства ЛС определяются механизмом их действия, причем у большинства препаратов этот эффект не связан с передозировкой.

Механизмы развития аритмий при применении ЛС связывают с возможной неравномерностью реполяризации различных отделов миокарда, ваголитическими реакциями (дизопирамид) и симпатолитическим эффектом (орнид).

Существенное значение для развития аритмий при использовании антиаритмических средств имеет электролитный дисбаланс (особенно калия и магния) в кардиомиоцитах.

При возникновении аритмии, связанной с назначением лекарства, его немедленно заменяют. Поскольку риск аритмогенного действия наиболее высок в первые 3—4 дня лечения, сначала желательно проводить постоянное мониторирование сердечного ритма.

Чтобы уменьшить риск побочных эффектов при назначении антиаритмических препаратов, важно правильно выбрать препарат с учетом индивидуальных особенностей организма и характера заболевания. Так, пациентам с тяжелой легочной патологией не рекомендуется назначать амиодарон, с системной красной волчанкой — новокаинамид, а при хронической сердечной недостаточности нужно осторожно подходить к применению препаратов с отрицательным инотропным эффектом.

Взаимодействие антиаритмических средств между собой и с другими препаратами может быть связано с изменением фармакокинетики — конкуренцией за сывороточные белки или с изменением печеночного метаболизма, индуцированным препаратами.

Возможно также фармакодинамическое взаимодействие между антиаритмическими средствами В связи с этим теоретически обосновано назначение

препаратов с различными механизмами действия, относящихся к разным классам, чем достигается потенцирование терапевтического действия. На практике можно использовать сочетание препаратов классов 1 и 2, амиодарона с верапамилом, хинидина с верапамилом,  $\beta$ -адреноблокаторов с сердечными гликозидами и т.д. Однако сочетание антиаритмических препаратов может привести и к усилению нежелательных действий. Сочетание  $\beta$ -адреноблокатора с верапамилом может привести к резкому угнетению синусового автоматизма и нарушению атриовентрикулярной проводимости, а также к снижению сократительной способности миокарда. Комбинация хинидина и амиодарона опасна из-за риска резкого удлинения интервала Q—T. Сочетание между собой препаратов класса 1с нерационально из-за опасности развития нарушений проводимости. Комбинация препаратов класса 1Б может привести к потенцированию нейротоксического действия

Антиаритмические средства могут препятствовать нормальному функционированию электрокардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-ра-дефибриллятора.

### 15.3. Фармакотерапия тахиаритмий

Классификация препаратов для лечения тахиаритмий по V. Williams в модификации D. Harrison (по механизму действия и электрофизиологическим особенностям):

Класс 1 (мембраностабилизаторы): 1а - подавляют быструю фазу деполяризации, замедляют проведение возбуждения, удлиняют реполяризацию, снижают сократимость (хинидин, новокаинамид, аймалин, дизопирамид); 1Б - снижают автоматизм эктопических очагов, ускоряют реполяризацию, уменьшают рефрактерность, не влияют на деполяризацию, проводимость и сократимость (лидокаин, мексилетин, дифенин); 1с — значительно подавляют 0 фазу деполяризации, мало влияют на реполяризацию, существенно замедляют проведение возбуждения (аллапинин, пропафенон, этмозин).

Класс 2 ( $\beta$ -адреноблокаторы): пропранолол, атенолол, метопролол.

Класс 3 (блокаторы калиевых каналов), удлиняют фазу реполяризации амиодарон, бретилий, соталол.

Класс 4 (блокаторы медленных кальциевых каналов): верапамил, дилтиазем. Кроме перечисленных средств, в клинической практике при тахиаритмиях используются и другие препараты, обладающие антиаритмическими свойствами, — сердечные гликозиды, аденозин, средства, содержащие калий и магний.

### 15.4. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса I (мембраностабилизаторов)

Препараты этой группы неоднородны. Электрофизиологические механизмы антиаритмической активности этих препаратов позволяют разделить их на подгруппы а, Б, с.

Препараты класса 1а применяют для лечения желудочковых и наджелудочковых аритмий различного генеза. Хинидин купирует мерцательную аритмию более чем у 80% больных, но нормальный ритм восстанавливается не ранее 2-х суток от

начала лечения, следовательно, для оказания неотложной помощи показано парентеральное введение, например, новокаинамида. Холинолити-ческая активность препаратов класса 1a заставляет соблюдать осторожность при лечении больных с синдромом Вольфа— Паркинсона—Уайта. Кроме того, отрицательный инотропный эффект этих препаратов необходимо учитывать при лечении больных острым инфарктом миокарда или хронической сердечной недостаточностью.

*Препараты класса 1b* наиболее эффективны при желудочковых аритмиях. Лидокаин отличается от других препаратов этой группы низкой токсичностью, меньшим числом НЛР и отсутствием влияния на сократительную способность миокарда и тонус сосудов. Для купирования желудочковой экстрасистолии, вызванной интоксикацией сердечными гликозидами, используют дифенин, применение других антиаритмических препаратов неэффективно и небезопасно.

*Препараты класса 1c* эффективны при различных видах нарушения ритма сердца, но их применение ограничено из-за большого числа НЛР, в том числе аритмогенных реакций

#### **15.4.1. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса 1a**

Эти препараты снижают проницаемость клеточной мембраны для ионов натрия и кальция по быстрым и медленным каналам. Следовательно, они замедляют спонтанную деполяризацию пейсмейкерных клеток (4-я фаза) и снижают скорость деполяризации (0 фаза), т.е. уменьшают автоматизм и проводимость. Они преимущественно влияют на автоматические клетки эктопических очагов. Кроме того, препараты удлиняют реполяризацию (за счет 3-й фазы) и эффективный рефрактерный период. Препараты назначают при мерцательной аритмии, пароксизмальной тахикардии, а также для лечения предсердной и желудочковой экстрасистолии НЛР, угнетение сократимости миокарда, аритмогенное действие, атриовентрикулярная блокада.

**Хинидин** является основным представителем класса 1a.

**Фармакодинамика.** Хинидин увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период, замедляет проведение в атриовентрикулярном узле, угнетает эктопические очаги возбуждения, что приводит к уменьшению частоты экстрасистолии. Хинидин подавляет re-entry, переводя однонаправленную блокаду проведения в двунаправленную. На ЭКГ больных, принимающих хинидин, часто регистрируются расширение зубца P, удлинение интервалов P—R и Q—T, расширение комплекса QRS, смещение сегмента бТвниз. Между концентрацией хинидина в плазме, шириной QRS длиной Q—T имеется прямая зависимость. Препарат оказывает холинолити-ческое действие, уменьшает влияние на сердце катехоламинов, оказывает выраженное отрицательное инотропное действие, снижает АД.

**Фармакокинетика.** Биодоступность сульфата хинидина при приеме внутрь составляет 70—80%. При приеме препарата до еды его максимальная концентрация в крови определяется через 1,5 ч, после еды — через 3—6 ч. При внутримышечном введении биодоступность составляет 85—90%, максимальная концентрация в крови определяется через 1,5—2 ч. Средняя терапевтическая концентрация хинидина в

крови 5 мкг/мл. Побочные эффекты проявляются при концентрации препарата в крови более 10 мкг/мл. Хинидин на 60—90% связывается с альбуминами крови, хорошо проникает в ткани, его концентрация в органах в 20—30 раз выше, чем в крови. Метаболизм (окисление) осуществляется в печени. Скорость метаболизма зависит от активности окислительных ферментов (см. главу 6). Дозирование хинидина определяется скоростью его окисления. Быстрым окислителям (более 55% европейцев) назначают хи-нидин в дозе, в 2 раза большей, чем очень медленным окислителям. Неизмененный хинидин выводится с мочой (20%) и желчью (5%), метаболиты - с мочой. Элиминация снижается при сердечной недостаточности, циррозе печени, поражении почек.

**Показания.** Хинидин применяют для купирования пароксизмальной мерцательной аритмии; пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, частой предсердной и желудочковой экстрасистолии.

**НЛР.** При хинидиновой интоксикации наблюдаются сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия, фибрилляция желудочков, предсердно-желудочковая блокада, синусовая брадикардия) и внесердечные (тошнота, рвота, понос, нарушения слуха, зрения, гемолитическая анемия) расстройства. Препарат нельзя применять при повышенной чувствительности к нему, тяжелой хронической сердечной недостаточности, значительной кардиомегалии, шоке, тромбозах, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, интоксикации сердечными гликозидами, предсердно-желудочковой блокаде II—III степени и блокадах ножек пучка Гиса.

**Новокаинамид** (прокаинамид) — близкий по действию к хинидину и один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов этой группы.

**Фармакокинетика.** Биодоступность 85%. Максимальная концентрация препарата в крови при назначении внутрь отмечается через 1 ч, при внутримышечном введении — через 15—30 мин. При использовании терапевтических доз до 10% препарата циркулирует в крови (85% в свободном виде), а остальная часть захватывается тканями. В печени происходит N-ацетилирование препарата, при этом образуется N-ацетилновокаинамид, оказывающий одинаковое с новокаинамидом антиаритмическое действие. Скорость образования M-ацетилновокаинамида обусловлена генетически. Основная часть (до 90%) новокаинамида выводится почками, из них в неизменном виде — около половины. Скорость элиминации существенно зависит от функции печени и почек.

**Показания.** Новокаинамид широко применяется при наджелудочковых и желудочковых тахиаритмиях.

**НЛР.** Новокаинамид приводит к образованию антиядерных антител у 70% больных, что у 20% больных вызывает развитие синдрома системной красной волчанки. Этот лекарственный синдром чаще возникает у медленных ацетиляторов (см. главу 6). Новокаинамид оказывает ганглиоблокирующее действие и поэтому снижает артериальное и венозное давление. При внутривенном введении может ухудшать сократительную активность миокарда, но в меньшей степени, чем хинидин. Противопоказан при атриовентрикулярной блокаде, блокаде ножек пучка Гиса, тяжелой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

**Дизопирамид** (ритмилен, ритмодан).

**Фармакодинамика.** Препарат селективно угнетает проводимость, в том числе через зону инфаркта, благодаря созданию двунаправленной блокады проведения, что обуславливает подавление аритмий по типу возвратного возбуждения. Дизопирамид оказывает холинолитическое действие.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь дизопирамид хорошо всасывается, биодоступность составляет 80—90%. Латентный период при приеме внутрь 0,5—1,5 ч, при внутривенном введении 3—5 мин. Терапевтическая концентрация в плазме  $\beta$ -6 мкг/мл сохраняется в течение 4-5 ч. В печени дизопирамид подвергается деалкилированию. N-деалкилированный метаболит тоже обладает антиаритмической активностью. Около половины препарата выводится почками в неизменном виде.

**Показания.** Дизопирамид применяют для лечения и профилактики желудочковых тахиаритмий. Препарат эффективен при аритмиях, обусловленных возвратом возбуждения

**НЛР** возникают более чем у 50% больных. Чаще всего побочные эффекты связаны с ваголитическим действием препарата (нарушение мочеиспускания, повышение внутриглазного давления, сухость слизистых оболочек). Препарат противопоказан при хронической сердечной недостаточности, при синоатриальной и атриовентрикулярной блокадах, глаукоме, аденоме предстательной железы.

Аймалин (гилуритмал) — алкалоид раувольфии.

**Фармакодинамика.** Удлиняет рефрактерный период в предсердиях и желудочках сильнее, чем хинидин и Новокаиамид. Подавляет аритмии, обусловленные возвратом возбуждения.

**Фармакокинетика.** Аймалин плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому его редко используют для длительного лечения. Период полувыведения аймалина 15 ч.

**Показания.** Аймалин применяют чаще всего при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта.

**НЛР** встречаются у 20% больных: головная боль, тошнота, рвота, ощущения жара, синоатриальные блокады, нарушения внутрижелудочковой проводимости. Препарат не используют при выраженной брадикардии, блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой хронической сердечной недостаточности.

#### 15.4.2. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса Ib (местные анестетики)

Препараты блокируют входение натрия в 4-ю фазу потенциала действия (ПД) и увеличивают проницаемость мембран для ионов калия в 3-ю фазу ПД,

тем самым они снижают длительность реполяризации и укорачивают ПД. Снижают автоматизм эктопических очагов в желудочках, особенно в области ишемии. Не влияют на проводимость и силу сокращений миокарда. Основные показания: желудочковая экстрасистолия в острой фазе инфаркта миокарда, приступы желудочковой тахикардии, аритмии по типу возвратного возбуждения. **Лидокаин** (ксикаин).

**Фармакодинамика.** Препарат в терапевтических дозах практически не влияет на сократимость миокарда.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь пресистемная элиминация лидокаина составляет 90%, поэтому его не применяют энтерально. Основной путь введения - внутривенный. 20—25% лидокаина связывается с белками плазмы. Большая часть препарата выводится с мочой в виде метаболитов и только 3% — в неизмененном виде. При внутривенном введении период полувыведения лидокаина 1,5 ч. Терапевтическая концентрация сохраняется недолго, всего 20 мин. При патологии печени период полувыведения может возрасти в 3 раза. При внутримышечном введении терапевтическая концентрация в крови сохраняется 2 ч.

**Показания.** Лидокаин применяют при желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, при остром инфаркте миокарда, для профилактики фибрилляции желудочков. Лидокаин особенно эффективен при желудочковых аритмиях, обусловленных механизмом re-entry. Вводят преимущественно внутривенно. НЛР. При передозировке возможно развитие судорог, парестезии, тошноты. Препарат не применяют при выраженной блокаде ножек пучка Гиса, артериальной гипотензии.

**Тримексин** сходен по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам с лидокаином, но менее эффективен. Вводят внутривенно при желудочковых тахикардиях различного генеза. Тримексин может вызвать головокружение, шум в ушах, слабость.

**Мексилетин** (мекситил) структурно и фармакодинамически схож с лидокаином, но отличается от него фармакокинетикой.

**Фармакокинетика.** Мексилетин хорошо всасывается в желудке, его биодоступность составляет 85%. При приеме внутрь латентный период 2 ч, при внутривенном введении 5 мин.  $T_{1/2}$  9~12 ч, у больных острым инфарктом миокарда увеличивается до 19 ч. Мексилетин подвергается метаболизму в печени. В неизмененном виде с мочой выводится 10% препарата.

**Показания.** Мексилетин применяют при желудочковой экстрасистолии и тахикардии в остром периоде инфаркта миокарда.

НЛР при применении мексилетина возникают у 65% больных. Чаще всего препарат вызывает нистагм, тремор, тошноту, рвоту. Аритмогенное действие отмечается у 7% больных. Препарат не назначают при синдроме слабости синусового узла.

**Дифенин** (дифенилгидантоин).

**Фармакодинамика.** Оказывает влияние на электрофизиологические параметры сердечных клеток, схожее с лидокаином. Дифенин повышает концентрацию ионов калия в кардиомиоцитах, что особенно актуально при аритмиях, связанных с интоксикацией сердечными гликозидами.

**Фармакокинетика.** Препарат медленно, но полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови создается через 8 ч.

В плазме крови до 90% дифенина находится в связанном состоянии. Биотрансформация происходит в печени, большая часть метаболитов выводится с желчью.  $T_{1/2}$  препарата — 20-24 часа.

**Показания.** Дифенин применяют при дигиталисных токсических аритмиях, особенно желудочковых.

**НЛР.** Может вызывать изменения функции ЦНС: расстройства сна,

головокружение, нистагм, тошноту. При длительном применении вызывает гипертрофию десен. Препарат противопоказан при хронической сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокаде.

### 15.4.3. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса Ic

Препараты блокируют натриевые каналы, существенно замедляя деполяризацию (0 фаза) и угнетая автоматизм, преимущественно в волокнах Пуркинье и желудочках, но практически не влияют на реполяризацию. Применяют при предсердных и желудочковых аритмиях.

Аллапинин — препарат, полученный из растения аконита белоустого

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь биодоступность менее 40%. Латентный период составляет 40—60 мин, максимальный эффект развивается через 4-6 ч, продолжительность действия 8 ч. При внутривенном введении действие препарата развивается относительно медленно — латентный период 15-20 мин, максимум эффекта через 2 ч, продолжительность действия 6—8 ч.

**Показания.** Применяют при наджелудочковых и желудочковых аритмиях (экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии).

**НЛР.** Возможны появление головной боли, головокружения, диплопии, аритмогенное действие. Аллапинин противопоказан при атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокадах.

**Пропафенон** (ритмонорм).

**Фармакодинамика.** Препарат уменьшает скорость быстрой деполяризации — 0 фазы преимущественно в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, снижает автоматизм, слабо блокирует р-адренорецепторы.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, но биодоступность не превышает 50%. Латентный период пропафенона 30 мин, максимум эффекта через 3 ч, длительность действия от 4 до 8—10 ч. Выделяется почками в виде метаболитов.

**Показания.** Препарат назначают при желудочковых аритмиях (желудочковой тахикардии, синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта), фибрилляции предсердий.

НЛР наблюдаются у 13—17% больных. Чаще всего возникают слабость, головокружение, рвота. Проаритмические эффекты пропафенона регистрируются у 5—6% больных. Препарат противопоказан при атриовентрикулярной блокаде, обструктивных заболеваниях легких.

**Этмозин** (морацизин) — отечественный препарат, производное фенотиазина.

**Фармакодинамика.** Этмозин практически не влияет на сократимость миокарда и АД, оказывает умеренное коронарорасширяющее, спазмолитическое, холинолитическое действие.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается, но биодоступность невысока — 40-70%. Максимальная концентрация препарата при энтеральном применении достигается через 1—2 ч. Период полувыведения 3—7 ч, зависит от скорости окисления в печени. По скорости окисления выделяют быстрые, медленные и очень медленные окислители.

**Показания.** Этмозин показан при предсердных и желудочковых аритмиях (экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, синдроме Вольфа-Паркинсона—

Уайта).

НЛР встречаются у 15% больных. Этмозин может вызывать нарушения работы желудочно-кишечного тракта (болезненность в эпигастрии, тошноту, рвоту), неврологические расстройства (головокружение, онемение губ), сердечно-сосудистые нарушения (синоатриальную блокаду, гипотензию). Препарат не применяют при нарушениях проводимости сердца, поражениях печени

**Этацизин** - диэтиловый аналог этмозина.

**Фармакодинамика.** Этацизин замедляет 0 фазу потенциала действия в предсердных, желудочковых волокнах и волокнах Пуркинье. Угнетает проводимость во всех отделах сердца. Обычно более эффективен, чем этмозин, но чаще вызывает НЛР.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь латентный период 1,5 ч, действие продолжается до 7 ч.

**Показания.** Препарат назначают для лечения и профилактики желудочковых экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии внутрь (независимо от приема пищи) и внутривенно.

**НЛР.** Возможны тошнота, головокружение, нарушение аккомодации. Этацизин не назначают при блокадах II—III степени, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, гипотензии.

Фармакологические свойства этмозина и этацизина позволяют некоторым исследователям считать их представителями класса Ia.

### **15.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса II ( $\beta$ -адреноблокаторы) (см. также главу 16)**

Эти препараты блокируют влияние симпатомиметических веществ на развитие потенциала действия. Они уменьшают ток натрия в 4-ю и 0 фазы, снижают активность синусового узла и эктопических очагов. Большинство  $\beta$ -адреноблокаторов снижают ЧСС, синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость, увеличивают рефрактерность атриовентрикулярного узла. Препараты оказывают отрицательное инотропное действие.  $\beta$ -Адреноблокаторы различаются по кардиоселективности (действие на  $\beta$ -адренорецепторы сердца), собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности.

При применении  $\beta$ -адреноблокаторов в небольших дозах возникает антиаритмический эффект, при увеличении дозы развиваются антиангинальный и гипотензивный эффекты. Наиболее выраженной антиаритмической активностью обладают препараты без внутренней симпатомиметической активности.

В качестве антиаритмических препаратов можно применять как неселективные: пропранолол, окспренолол, пиндолол, так и кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы: атенолол, талинолол (см. главу 16). Все перечисленные  $\beta$ -адреноблокаторы используют при синусовой тахикардии любого генеза (кроме интоксикации сердечными гликозидами), при предсердной пароксизмальной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий, при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта. При экстрасистолах в ранний период после инфаркта миокарда применение  $\beta$ -адреноблокаторов может предупредить внезапную смерть от нарушении сердечного ритма. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами выбора при аритмиях, провоцируемых физическими нагрузками. Основные НЛР  $\beta$ -адреноблокаторов: выраженная брадикардия, атриовентрикулярная

блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм. Выраженность НЛР существенно зависит от селективности  $\beta$ -адреноблокатора. Кардиоселективные препараты реже вызывают НЛР. Противопоказания к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов — нарушение атриовентрикулярной проводимости, бронхиальная астма У больных с хронической сердечной недостаточностью и хроническими обструктивными болезнями легких применение  $\beta$ -адреноблокаторов требует осторожности и должно проводиться под контролем врача.

### **15.6. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса III (ингибиторы реполяризации)**

Антиаритмические средства этой группы значительно удлиняют потенциал действия, блокируя калиевые каналы, а возможно, и кальциевые и натриевые каналы, оказывают антиадренергическое действие. Эти механизмы приводят к увеличению продолжительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в основном путем замедления реполяризации. Препараты действуют на все проводящие и сократительные клетки сердца.

**Амиодарон** (кордарон)

**Фармакодинамика.** Помимо основного антиаритмического действия, амиодарон уменьшает работу сердца, ослабляя адренергическое влияние на миокард, снижает ЧСС, увеличивает коронарный кровоток, улучшает метаболизм миокарда в результате увеличения содержания в нем креатинфосфата и гликогена. Не влияет на сократимость миокарда и сердечный выброс.

**Фармакокинетика.** Препарат медленно всасывается. Биодоступность низкая, в среднем 35%. Период полувыведения около 30 дней. Амиодарон выводится через желудочно-кишечный тракт.

**Показания.** Угрожающие жизни желудочковые аритмии у больных ИБС, особенно осложняющейся декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, при фибрилляции предсердий, частых желудочковых экстрасистолах; при синдроме Вольфа-Паркинсона—Уайта.

**НЛР.** Амиодарон часто вызывает НЛР, что существенно ограничивает его применение. По разным данным, у 0,002—5% больных развиваются повреждения легких в форме глубокого интерстициального пневмонита. При длительном использовании препарата необходимо каждые 3—4 мес проводить рентгенологическое исследование легких. Молекула амиодарона содержит йод (1% массы), что необходимо учитывать при заболеваниях щитовидной железы, кроме того, возможно развитие амиодаронового тиреотоксикоза. Частота возникновения этого осложнения колеблется от 1 до 5%. При длительном применении препарата у 5% больных возникает серовато-коричневая пигментация кожи, у 10—20% — фотосенсибилизация. Амиодарон не применяют при всех видах нарушений проводимости сердца, артериальной гипотензии, дисфункции щитовидной железы, бронхиальной астме.

**Орнид** (бретилия тозилат)

**Фармакодинамика.** Равномерно удлиняет период реполяризации в волокнах Пуркинью и сократительных клетках желудочков. Увеличивает эффективный рефрактерный период.

**Фармакокинетика.** Орнид плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность при приеме внутрь в среднем 25%, поэтому обычно его

вводят внутримышечно и внутривенно. Период полувыведения около 10 ч 80% орнида выводится с мочой в неизменном виде.

**Показания.** Используют для лечения желудочковых тахикардии и экстрасистолии, устойчивых к лидокаину и другим антиаритмическим препаратам. При фибрилляции желудочков орнид в дозе 5 мг/кг применяют в качестве химического дефибриллятора вместе с электрическими разрядами.

**НЛР.** Возможны ортостатический коллапс, болезненность околоушных слюнных желез, задержка жидкости, боли в области сердца. Орнид противопоказан при феохромоцитоме, артериальной гипотензии, почечной недостаточности.

### **Соталол**

**Фармакодинамика.** Соталол обладает электрофизиологическими свойствами антиаритмических препаратов как класса II, так и III. Как и все р-адрено-блокаторы, вызывает угнетение предсердно-желудочковой проводимости и снижение ЧСС, а также удлиняет рефрактерный период в предсердиях, желудочках и проводящей системе путем удлинения потенциала действия в кардиомиоцитах, что характерно для антиаритмических препаратов класса III.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность 90-100%. С белками плазмы практически не связывается, период полувыведения 15 ч, выводится преимущественно почками.

**Показания.** Соталол применяют при наджелудочковой и желудочковой тахикардии, пароксизмальной форме мерцания предсердий.

НЛР те же, что и у других β-адреноблокаторов: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, бронхоспазм.

## **15.7. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов класса IV (блокаторы медленных кальциевых каналов)**

Препараты блокируют медленный трансмембранный ток ионов кальция в клетку, что вызывает торможение 0 фазы потенциала действия клеток с медленным электрическим ответом (клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов, поврежденные волокна миокарда). Это способствует снижению автоматизма синоатриального и атриовентрикулярного узлов и эктопических очагов.

Нарушают механизм повторного входа возбуждения. Основные показания для назначения — купирование приступов предсердной пароксизмальной тахикардии, снижение ЧСС у больных с мерцательной аритмией.

**Верапамил (изоптин)** - производное фенилалкиламинов, препарат, наиболее широко применяющийся при аритмиях (см. также главу 16).

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь, но биодоступность низкая — 10—20% из-за метаболизма в печени при первом прохождении. В крови связывается с белками на 90%. Биотрансформация происходит в печени путем N-деалкилирования и O-деметиления. Однако имеются значительные индивидуальные различия в фармакокинетике препарата. Период полувыведения варьирует от 2,5 до 7,5 ч после однократного введения и от 4,5 до 12 ч после повторного приема. Увеличение периода полувыведения при повторном введении обусловлено угнетением ферментных систем печени. Стабильная терапевтическая концентрация в крови устанавливается через 4 дня после начала приема. В неизменном виде почками выводится 5% препарата.

Толерантности к верапамилу не возникает.

**Показания.** Назначают для лечения и профилактики наджелудочковых аритмии (пароксизмальной тахикардии, мерцания предсердий); для профилактики приступов стенокардии, при артериальной гипертензии.

**НЛР** наблюдаются у 9% больных. У 4% больных возникают нарушения сердечно-сосудистой системы - атриовентрикулярные блокады, артериальная гипотензия, декомпенсация хронической сердечной недостаточности. У 2% больных отмечаются нарушения желудочно-кишечного тракта — запоры, тошнота, у 2% больных - негативные реакции ЦНС — головная боль, головокружение.

**Противопоказания.** Верапамил не следует назначать при синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II—III степени, синдроме Вольфа—Паркинсона-Уайта.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Одновременное применение верапамила с В-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ или антиаритмическими препаратами класса Ia может приводить к развитию атриовентрикулярной блокады, брадикардии, гипотензии, сердечной недостаточности. При одновременном назначении верапамила с другими гипотензивными препаратами происходит взаимное потенцирование эффектов, возможно повышение уровня дигоксина в плазме. Нейротоксическое действие верапамила потенцируется карбамазепином и солями лития, причем психотропный эффект лития при этом ослабляется. Концентрация циклоспорина или теофиллина в плазме крови при совместном назначении с верапамилом возрастает. Верапамил потенцирует действие миорелаксантов.

**Дилтиазем** — селективный блокатор медленных кальциевых каналов, производное бензотиазепина.

**Фармакодинамика, Фармакокинетика** см. главу 16.

**Показания.** Дилтиазем назначают для купирования пароксизмов наджелудочковой тахикардии и мерцательной аритмии, с целью снижения ЧСС при мерцательной аритмии, а также для предупреждения пароксизмов мерцательной аритмии при острой ишемии миокарда.

**НЛР.** Брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, зуд, крапивница, фотосенсибилизация.

### **15.8. Клиническая фармакология препаратов разных групп, обладающих антиаритмической активностью**

**Аденозин.** Эндогенное биологически активное вещество, принимающее участие в различных метаболических процессах.

**Фармакодинамика.** Оказывает антиаритмическое действие, замедляет атриовентрикулярную проводимость, увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного узла, понижает автоматизм синусового узла. Оказывает сосудорасширяющее действие, в том числе на коронарные сосуды.

**Фармакокинетика.** При внутривенном введении быстро захватывается эритроцитами и эндотелиальными клетками сосудов. В организме быстро метаболизируется до инозина и аденозинмонофосфата. Период полувыведения менее 10 с. Выводится почками в виде неактивных метаболитов.

**Показания.** Купирование приступов наджелудочковой тахикардии, в том числе у больных с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта.

**Противопоказания.** Атриовентрикулярная блокада II—III степени, синдром слабости синусового узла, гиперчувствительность к препарату.

**НЛР.** Асистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Кофеин и теofilлин — конкурентные антагонисты аденозина. Дипиридамол усиливает действие аденозина. Карбамазепин увеличивает атриовентрикулярную блокаду.

**Препараты калия** (см. также главу 25). К антиаритмическим средствам можно отнести препараты, содержащие калий и магний, — панангин, аспаркам, хлорид калия. Иногда их причисляют к группе I антиаритмических средств. Препараты калия вызывают торможение медленной спонтанной диастолической деполяризации, замедляют проведение импульса в клетках миокарда.

Препараты калия способствуют поддержанию ионного баланса в организме, восполняют дефицит ионов. Препараты назначают для лечения аритмий, связанных с гипокалиемией (например на фоне приема салуретиков или при интоксикации сердечными гликозидами).

**Противопоказания.** Тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия, болезнь Аддисона, одновременное применение калийсберегающих диуретиков.

**НЛР.** Тошнота, рвота, диарея, гиперкалиемия с возможным развитием аритмий, блокады сердца, асистолии.

### **Сердечные гликозиды**

Сердечные гликозиды — наиболее старые соединения, применяемые для лечения предсердных тахиаритмий и сердечной недостаточности.

Сердечные гликозиды являются стероидными кардиотоническими соединениями растительного происхождения и при гидролизе расщепляются на сахарную (гликон) и несакхарную (агликон или генин) части.

**Фармакодинамика.** Сердечные гликозиды — единственная широко применяемая группа препаратов с положительным инотропным действием.

Положительное инотропное действие объясняется угнетением  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, являющейся для них специфическим рецептором. Это способствует увеличению в кардиомиоцитах концентрации натрия, снижению калия и активации системы обмена натрий—кальций, повышая таким образом уровень кальция в цитоплазме и реализуя положительное инотропное действие. При этом процесс релаксации не страдает, так как сердечные гликозиды не ингибируют  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу. Предполагается, что сердечные гликозиды имитируют эффект эндогенных дигиталисоподобных веществ.

Повышение силы и скорости сокращений сердца при введении сердечных гликозидов не сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде. Они повышают сократимость миокарда в равной степени при сердечной недостаточности и без нее. Однако их применение у здоровых людей не сопровождается изменением минутного объема сердца, величина которого определяется не только силой сердечных сокращений, но и ЧСС, величиной пред- и постнагрузки.

Механизм диастолического действия сердечных гликозидов связан с активацией барорецепторов дуги аорты вследствие повышения ударного объема сердца, с прямой активацией центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и с замедлением атриовентрикулярной проводимости. Увеличение диастолы положительно влияет на кровенаполнение желудочков и кровоснабжение миокарда.

При внутривенном введении сердечные гликозиды могут вызвать сужение артериол и венул, которое объясняется прямым миотропным действием препаратов и стимуляцией  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц сосудов. Вазоспа-стическое действие гликозидов может сопровождаться повышением АД, что необходимо учитывать при лечении ряда заболеваний, например острого инфаркта миокарда. Этого эффекта можно избежать при медленном (в течение 15 мин) введении препарата.

Сердечные гликозиды оказывают прямое действие на канальцевую реабсорбцию натрия, что также связано с подавлением активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы. Однако в терапевтических дозах этот эффект проявляется слабо и не имеет существенного клинического значения. Увеличение диуреза при применении сердечных гликозидов объясняется улучшением почечной гемодинамики вследствие повышения минутного объема сердца.

**Классификация сердечных гликозидов.** К настоящему времени открыто более 400 сердечных гликозидов, но основное место занимают гликозиды реснитчатой, шерстистой и пурпурной наперстянки (дигоксин, целанид, дигитоксин), строфанта (строфантин) и майского ландыша (коргликон).

Классификация сердечных гликозидов основана на их фармакокинетических свойствах, различают неполярные (жирорастворимые) и полярные (водорастворимые) препараты.

**Фармакокинетика.** Неполярные сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, целанид) хорошо всасываются в кишечнике, что определяет их применение в амбулаторной практике. В крови они находятся преимущественно в неактивной, связанной с альбуминами форме, что обуславливает латентный период. Большая продолжительность действия и способность жирорастворимых гликозидов к кумуляции определяются особенностями их метаболизма. Биотрансформация в печени проходит два этапа: сначала при участии мик-росомальных ферментов происходит их метаболическая трансформация, а затем - конъюгация с глюкуроновой кислотой. Гликозиды экскретируются преимущественно с желчью (табл. 15.7).

**Таблица 15.7.** Сравнительная фармакокинетика основных сердечных гликозидов

Фармакокинетический показатель	Путь введения	Дигитоксин	Дшоксин	Строфантин
	Внутрь	90-100	60-90	2-5
Латентный период, мин	Внутрь	120-300	30-120	-
Развитие максимума эффекта, ч	Внутрь	8-12	3-6	5-10
Потеря эффекта в день (коэффициент элиминации), %	Внутрь Внутривенно	7	20 20	0,5-1,5 >50
T <sub>1/2</sub> Поддерживающая доза, мг	Любой Внутрь	8-9 дней 0,1	34-36 ч 0,375	8ч

Полярные гликозиды (строфантин, коргликон) в кишечнике всасываются

плохо, поэтому их вводят парентерально, они предназначены для лечения острой сердечной недостаточности или купирования пароксизмов нарушения ритма. Связь с белками крови непрочная, гликозиды выводятся почками в неизменном виде.

Токсичность неполярных гликозидов возрастает при заболеваниях печени, а водорастворимых - при заболеваниях почек.

**Показания и противопоказания.** Основными показаниями к применению сердечных гликозидов являются нарушения сердечного ритма в виде мерцания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, перевод трепетания предсердий в мерцание или синусовый ритм, а также сердечная недостаточность, обусловленная нарушением сократимости миокарда.

**Применение и подбор адекватных доз.** Наиболее часто используют два вида дигитализации (насыщения сердечными гликозидами): быструю, при которой в течение суток назначают насыщающую дозу гликозида с последующим переходом на поддерживающие дозы, и медленную  $\beta$ —7 дней в зависимости от используемого препарата). Быструю дигитализацию следует проводить в стационаре, медленную — при амбулаторном лечении.

Подбор индивидуальной поддерживающей дозы требует определения концентрации препарата в плазме крови, контроля за динамикой клинических проявлений и ЭКГ. При многомесячном и многолетнем лечении целесообразно делать короткие перерывы (например, 1 день в неделю) для предупреждения кумуляции и развития осложнений.

**Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику сердечных гликозидов.** Снижение клубочковой фильтрации замедляет выведения дигоксина, в результате его концентрация в плазме превышает терапевтическую. В то же время почечная недостаточность не отражается на выведении дигитоксина. Перитонеальный диализ и гемодиализ существенно не влияют на выведение сердечных гликозидов, но могут снижать уровень калия в организме, способствуя проявлению аритмогенного действия препаратов. При гипертиреозе концентрация сердечных гликозидов в крови снижается в результате их повышенной биотрансформации. При гипотиреозе наблюдаются обратные изменения у пожилых людей повышается чувствительность к сердечным гликозидам: повышению их уровня в крови способствуют снижение клубочковой фильтрации и уменьшение мышечной массы (основное депо сердечных гликозидов). у больных пожилого возраста гликозиды следует применять осторожно и в небольшой дозе. Чувствительность к ним повышается также при гипоксии на фоне заболеваний легких, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и коронаросклероза, при гипокалиемии, гипомagneмией и гиперкальциемии.

**Гликозидная интоксикация.** Токсическое действие сердечных гликозидов наблюдается не менее чем у половины пациентов, лечащихся амбулаторно, и у 5—23% больных в клинике. Основная причина столь частых осложнений — малая терапевтическая широта. Токсичность препаратов трудно предсказать и диагностировать, поскольку ее проявления часто напоминают симптомы тех сердечных заболеваний, при которых препараты используются.

В основе механизма гликозидной интоксикации лежат угнетение (на 60% и более) мембранной  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы кардиомиоцитов и нейронов (в первую очередь) и накопление в клетках ионов кальция. Ограничение проникновения сердечных гликозидов в ЦНС снижает их токсичность и увеличивает терапевтическую широту. В реализации кардиотоксических эффектов сердечных гликозидов принимают участие и катехоламины: сердечные гликозиды облегчают их высвобождение из

тканевых депо с одновременной блокадой их обратного захвата.

Интоксикация сердечными гликозидами проявляется изменениями функций желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, боли в животе), ЦНС (головная боль, утомляемость, беспокойство, бессонница, апатия и т.д.), зрительных функций (ксантопсия, фотофобия, выпадение полей зрения, светящиеся точки, ободки и т.д.), сердечно-сосудистой системы (нарушение сердечного ритма, проводимости). У трети больных первым и единственным проявлением дигиталисной интоксикации оказываются нарушения ритма и проводимости. Сердечные гликозиды вызывают практически любые аритмии, в том числе желудочковую экстрасистолию (бигеминия и тригеминия наиболее типичны для них), наджелудочковую и желудочковую тахикардию, мерцание предсердий, фибрилляцию желудочков. Нередко у больных наблюдается несколько видов аритмий одновременно. Наиболее типичные начальные проявления интоксикации — анорексия, тошнота, слабость, брадикардия. Больные умирают, как правило, из-за сердечной блокады или фибрилляции желудочков.

При начальных признаках дигиталисной интоксикации достаточно отменить сердечные гликозиды или снизить их дозу. При тяжелой гликозидной интоксикации сначала следует купировать те осложнения, которые могут привести к смерти больного, — предсердно-желудочковую блокаду и желудочковую тахикардию, а также проводить мероприятия по удалению сердечных гликозидов из организма.

Для лечения желудочковых аритмий при гликозидной интоксикации используют дифенилгидантоин (дифенин) и лидокаин. Первый оказывает не только антиаритмическое действие, но и улучшает предсердно-желудочковую проводимость. При наджелудочковых аритмиях применяют  $\beta$ -адреноблокаторы, при предсердно-желудочковой блокаде II—III степени — атропин и глюкагон. На фоне частой желудочковой экстрасистолии и при пароксизмах тахиаритмий назначают препараты калия (панангин или хлорид калия внутривенно). Следует учитывать, что уровень калия в крови не всегда отражает его содержание внутри клеток, поэтому препараты калия применяют и при отсутствии гипокалиемии. Они не показаны при нарушении предсердно-желудочковой проводимости и хронической почечной недостаточности.

Основным звеном патогенеза гликозидной интоксикации является повышение уровня свободного кальция в тканях, что делает целесообразным использование лекарственных средств, выводящих кальций из организма, например динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА, трилон Б), образующей в крови со свободными ионами кальция комплексные соединения, и блокаторов медленных кальциевых каналов типа верапамила, препятствующих входу кальция в миокардиоциты. Для устранения дигиталисной интоксикации используют также унитиол (донатор SH-групп, восстанавливает активность  $\text{N}_2^+, \text{K}^+$ -АТФазы), а также антитела к сердечным гликозидам (дигибид) и диготоксозу, нейтрализующие сам препарат.

### **Взаимодействие сердечных гликозидов с другими препаратами**

**Фармакодинамическое взаимодействие.** При хронической сердечной недостаточности широко применяется комбинация сердечных гликозидов с ингибиторами АПФ, что значительно повышает эффективность каждого препарата. Инотропное действие сердечных гликозидов усиливают стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов (изопреналин, норадrenalин, адреналин), а аритмогенное действие устраняют антиаритмические препараты классов Ia (хинидин, прокаинамид) и Ib (лидокаин, дифенин).

Усиление аритмогенных свойств гликозидов возможно при их взаимодействии с диуретиками (кроме калийсберегающих), стимуляторами  $\beta_2$ -адренорецепторов, резерпином, клонидином, антагонистами кальция, трициклически-ми антидепрессантами, ингибиторами фосфодиэстеразы (амрилон, милрилон и др.), метилксантинами, амфотерицином В, глюкокортикостероидами. Предсердно-желудочковая проводимость в большей мере замедляется при сочетании гликозидов с  $\beta$ -адреноблокаторами и антиаритмическими препаратами класса 1а (особенно хинидином).

**Фармакокинетическое взаимодействие.** Препараты, снижающие перистальтику кишечника (м-холинолитики, спазмолитики, лоперамид), улучшают адсорбцию сердечных гликозидов, напротив, препараты, усиливающие перистальтику (м-холиномиметики, антихолинэстеразные средства), снижают всасывание гликозидов. Уменьшают всасывание препаратов ионообменные смолы (холестирамин, холестипол), неомицин, адсорбенты (каолин, пектин), неадсорбируемые антациды, НПВС, парааминосалициловая кислота, салозоединения, цитостатики, дифенин и метоклопрамид. Повышение концентрации сердечных гликозидов в крови и усиление их эффектов возможны при одновременном применении с блокаторами медленных кальциевых каналов (верапамил, галлопамил, дилтиазем, нифедипин), антиаритмиками (хинидин, амиодарон, флекаинид, пропafenон), нестероидными противовоспалительными средствами (ибупрофен, индометацин), вазодилататорами (гидралазин, нитропруссид натрия), каптоприлом, спиронолактоном и препаратами тиреостатической терапии. Содержание гликозидов в крови снижают антибиотики (тетрациклин, эритромицин, рифампицин), дифенин и тиреоидные гормоны.

#### **Характеристика отдельных препаратов**

**Дигоксин** (ланикор, ланоксин, дилакор, диголан, диланоцин).

**Фармакокинетика.** Дигоксин является наиболее широко применяемым сердечным гликозидом. Это объясняется его высокой биодоступностью, более коротким по сравнению с другими гликозидами периодом полувыведения, легкостью применения. Концентрацию дигоксина в крови в основном определяют скорость и полнота его абсорбции. Его биологическая доступность зависит от индивидуальных особенностей больного, пути введения препарата, взаимоотношения с другими вводимыми препаратами, лекарственной формы и от наполнителя таблеток. С белками плазмы крови связывается только 20—25% препарата. Концентрация дигоксина в миокарде значительно выше, чем в плазме, он способен проникать через плаценту. 80% препарата выводится с мочой в неизменном виде, причем выведение дигоксина пропорционально почечной фильтрации. В идеале уровень дигоксина в крови необходимо проверить через 1 нед от начала лечения (он должен находиться в терапевтической зоне — до 2 нг/мл), а затем достаточно регулярно (каждые 2—3 мес) контролировать его уровень у пожилых, похудевших и получающих диуретики пациентов. Новорожденные и дети лучше переносят большие дозы дигоксина в пересчете на единицу массы или поверхности тела, чем взрослые. Стабильная концентрация препарата при обычных режимах дозирования достигается в течение 7 дней.

**Бета-ацетилдигоксин** (новодигал) и **бета-метилдигоксин** (медилазид, бемекор) являются полусинтетическими производными дигоксина, дают более быстрый эффект как при внутривенном введении (1—5 мин), так и при приеме внутрь (начало действия через 5—25 мин, максимум через 50—60 мин), что сближает их с водорастворимыми гликозидами. Препараты менее способны к кумуляции.

Широкого применения в клинике не нашли.

**Целанид** (изоланид, ланатозид С, цедигалан) отличается от дигоксина только сахаристой частью. По фармакокинетическим свойствам (период полувыведения, путь выведения, степень кумуляции) целанид схож с дигоксином, хотя несколько хуже всасывается из кишечника (15—40%), а при внутривенном введении его действие начинается раньше. В настоящее время используется относительно редко.

**Дигитоксин** — наиболее длительно действующий сердечный гликозид. Он практически полностью (90—100%) всасывается из кишечника и на 97% связывается с белками плазмы. Двухэтапная биотрансформация в печени определяет длительную циркуляцию препарата в крови и высокую способность к кумуляции. Терапевтические концентрации дигитоксина колеблются между 10 и 30 нг/мл, токсические превышают 34 нг/мл. Препарат принимают 5-6 раз в неделю. Время полувыведения колеблется от 4 до 7 дней и не зависит от функции почек.

В медицинской практике нашли применение два схожих по фармакокинетике и фармакодинамике препарата строфанина: **строфантин К** и **строфантин G**. У строфантина наиболее выражено влияние на предсердно-желудочковую проводимость, а на ЧСС он влияет сравнительно мало. На фоне его введения у больных острым инфарктом миокарда может увеличиться зона ишемии и некроза. Повышение сократительной способности миокарда ишемизированных (околоинфарктных) зон при использовании сердечных гликозидов в условиях недостаточного снабжения клеток кислородом приводит к истощению энергетических запасов и может вызвать их повреждение и гибель, хотя они могли бы выжить при сниженной нагрузке. Строфантин выводится почками и мало кумулирует.

**Коргликон** по действию близок к строфантину. Эффект наступает через 5-10 мин, достигает максимума через 0,5-2 ч и длится 1—3 ч.

### 15.9. Фармакотерапия нарушений проводимости и брадиаритмий

В эту группу входят средства, повышающие возбудимость и проводимость в сердце, а также устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва.

**М-холиноблокаторы** (группа атропина). Препараты устраняют влияние блуждающего нерва на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной его повышенной активностью. Назначают при синусовой брадикардии, атрио-вентрикулярных блокадах, при интоксикации сердечными гликозидами.

**Стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов** (изадрин, добутамин, допамин). Улучшают атриовентрикулярную проводимость, повышают возбудимость миокарда. Используют при резкой брадикардии, атриовентрикулярных блокадах.

**Глюкагон** влияет на глюкагоновые рецепторы, что приводит к повышению уровня свободного кальция в клетках сердца. В результате возрастает автоматизм синоатриального узла, улучшается проведение. Глюкагон имеет преимущества перед адреномиметическими средствами, так как он не вызывает фибрилляции. Препарат вводят внутривенно капельно, он действует 10—15 мин. Показания для назначения - брадиаритмий, связанные с передозировкой  $\beta$ -адреноблокаторов, сердечных гликозидов, и блокады различного происхождения. При применении глюкагона возможно развитие гипергликемии и гипокалиемии. Глюкагон не применяют в сочетании с препаратами, содержащими кальций.

# ГЛАВА 16

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

### 16.1. СИНДРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Артериальная гипертензия (АГ)** — синдром, который заключается в повышении АД (систолическое АД выше 140 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 90 мм рт. ст.).

Чаще всего единой этиологической причины повышения АД выявить не удастся — это так называемая *эс-сенциальная* (первичная или идиопатическая) АГ. В нашей стране распространено и другое название этого заболевания — *гипертоническая болезнь*. Причины, вызывающие эссенциальную гипертензию, остаются недостаточно изученными, хотя эссенциальная гипертензия встречается у 90—94% всех больных с повышенным АД.

Если причины повышения АД известны, говорят о *вторичной АГ*.

**Этиология и патогенез вторичной АГ.** Причиной вторичной АГ всегда является какое-либо заболевание (табл. 16.1). Наиболее часто АД повышается при заболеваниях почек с задержкой жидкости и ионов натрия в организме. Ряд опухолей могут продуцировать большое количество гормонов (альдостерон, тироксин, адренокортикотропный гормон) или биологически активные вещества (ренин), дающих выраженный прессорный (повышающий АД) эффект. К этой группе заболеваний относится феохромоцитома<sup>18</sup> — опухоль надпочечников, продуцирующая катехоламины; уровень АД при этом заболевании особенно высокий.

---

<sup>18</sup> Применение β-адреноблокаторов при феохромоцитоме вызывает парадоксальное повышение АД из-за блокады периферических β-адренорецепторов, расширяющих сосуды

У беременных причиной повышения АД становятся увеличение объема циркулирующей жидкости и нарушение функции почек (нефропатия беременных). Наконец, нередкой причиной вторичной АГ является прием ЛС, в первую очередь глюкокортикостероидов и оральных контрацептивов.

**Этиология и патогенез эссенциальной АГ.** Причины этой формы АГ до конца неизвестны. Предполагается, что развитию заболевания способствует ряд факторов, среди которых наибольшее значение имеют избыточное потребление поваренной соли, стресс, уменьшение числа функционально активных нефронов, генетические дефекты и ожирение. Таким образом, эссенциальная АГ относится к числу полиэтиологических заболеваний.

Уровень АД у человека зависит от сердечного выброса и сопротивления периферических сосудов. У больных АГ увеличение сердечного выброса может быть обусловлено увеличением объема жидкости из-за избытка ионов натрия (повышенное потребление натрия, нарушение его выведения почками, повышенный синтез альдостерона) или увеличением сократимости сердечной мышцы под воздействием катехоламинов и чрезмерной симпатической стимуляции (стресс) (рис. 16.1).

Вместе с тем катехоламины, ангиотензин II и ионы натрия вызывают сужение периферических сосудов и необратимую гипертрофию мышц сосудистой стенки, что приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления (см. рис. 16.1).

В патогенезе АГ ведущая роль отводится двум основным прессорным системам организма — симпатической нервной системе и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) (рис. 16.2). Длительному повышению АД противодействуют центральные (ЦНС) и периферические (калликреин-кининовая система<sup>19</sup>) депрессорные системы. Однако длительно существующая высокая активность прессорных факторов приводит к необратимым изменениям структуры почек и сосудистой стенки и к закреплению повышенного уровня АД.

Повышенное АД у больных АГ опасно из-за ряда осложнений. У таких больных увеличивается риск атеросклероза и развития ИБС (см. главу 14) или цереброваскулярных заболеваний (инсульт). Повышенное АД вызывает повреждение и гибель нефронов и развитие почечной недостаточности, повреждение сосудов сетчатки и заболевания артерий нижних конечностей. Увеличение постнагрузки обуславливает гипертрофию миокарда, прогрессирующую которой приводит к развитию сердечной недостаточности (см. главу 17). Органы, в которых чаще всего развиваются патологические изменения, получили название *органов-мишеней*.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ: возраст для мужчин старше 55 лет, для женщин старше 65 лет, курение, повышение уровня холестерина более 6,5 моль/л, сахарный диабет, заболевание сердечнососудистой системы у родственников.

Поражение органов-мишеней при АГ включает в себя гипертрофию левого желудочка, протеинурию (белок в моче) или повышение уровня креатинина более

<sup>19</sup> Калликреин-кининовая система синтезирует кинины (брадикинин и др) — активные соединения, оказывающие гипотензивное действие. Синтез этих соединений происходит в почках

2,0 мг/дл, признаки атеросклероза аорты и крупных сосудов, ретинопатию (поражение сетчатой оболочки глаза).

**Таблица 16.1.** Типы и причины АГ

Характер повышения АД	Тип АГ	Первичное заболевание
Систолическая и диастолическая гипертензия	Первичная (эссенциальная) Почечная Эндокринная Коарктация (врожденное сужение) аорты	Нет Заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит), диабетическая нефропатия (см главу 25) Заболевания почечных сосудов (стеноз почечной) Опухоли, продуцирующие ренин Опухоли, приводящие к повышенному синтезу Лечение глюкокортикостероидами или прием эстрогенов рогенов
	Гипертензия у беременных	
Систолическая гипертензия	Стресс Увеличение сердечного выброса	Недостаточность аортального клапана (см главу 17), тиреотоксикоз (см главу 28)

Сопутствующие клинические состояния, влияющие на прогноз АГ: инсульт или транзиторная ишемия головного мозга, заболевания сердца (стенокардия или предшествовавший инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), диабетическая нефропатия (см. главу 25) или почечная недостаточность, заболевания периферических артерий.

**Эпидемиология АГ.** АГ относится к числу наиболее частых патологических состояний сердечно-сосудистой системы. Повышение АД наблюдается примерно у 25% всего взрослого населения в индустриально развитых странах. Только в США АГ становится причиной 100 млн обращений за медицинской помощью ежегодно, а на лечение больных АГ расходуется 31,7 млрд долларов в год. Вместе с тем у 50% пациентов это заболевание остается не диагностированным, а удается нормализовать АД не более чем у 16 (Канада)—27% (США) больных.

**Симптомокомплекс АГ.** Нередко заболевание остается бессимптомным, что затрудняет его своевременную диагностику. Больные АГ наиболее часто жалуются на головную боль, головокружение, общее плохое самочувствие. Вместе с тем часто выявляются симптомы других заболеваний (ИБС, нарушение мозгового

кровообращения, почечная недостаточность), осложняющих АГ.

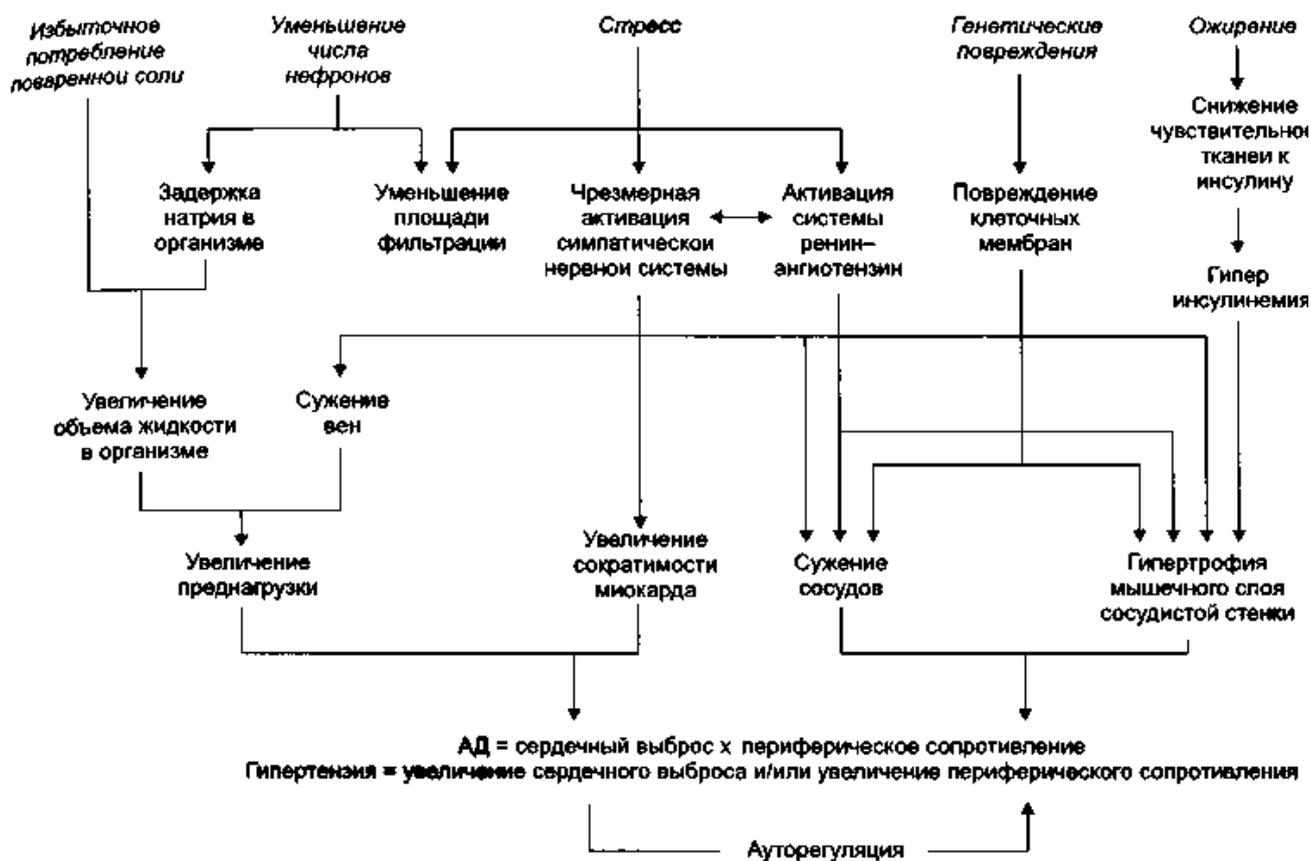


Рис. 16.1. Патогенез эссенциальной АГ.

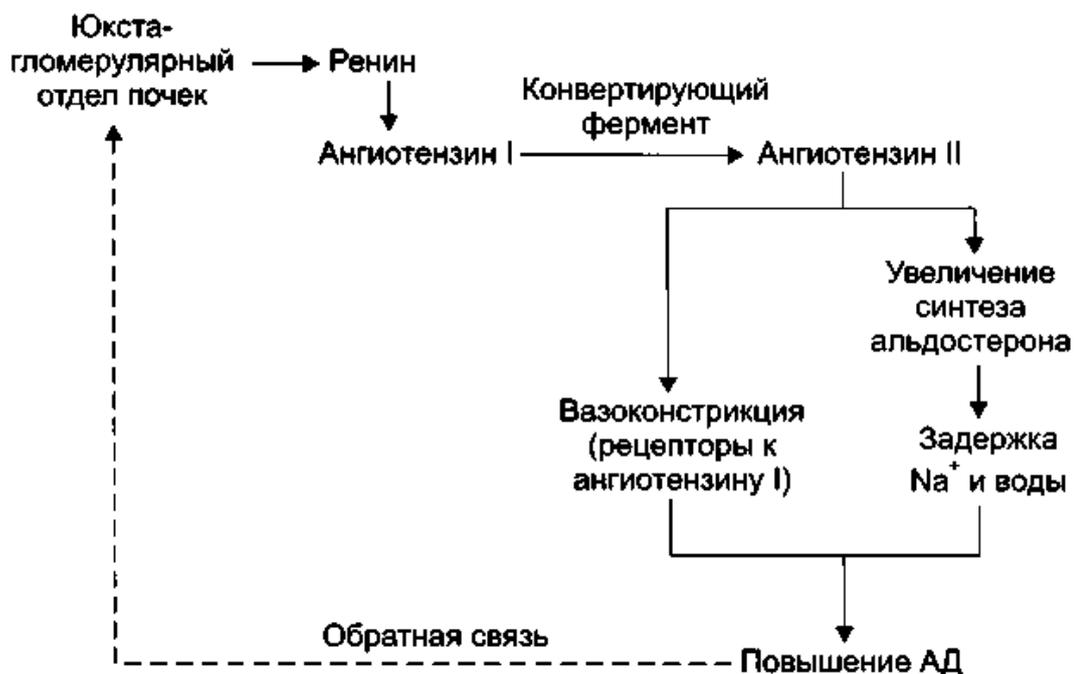


Рис. 16.2. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

АГ может сопровождаться внезапными повышениями АД (*гипертонический криз*) различной продолжительности (от нескольких часов до нескольких дней). Гипертонический криз, как правило, проявляется выраженной головной болью,

головокружением, тошнотой, рвотой, ощущением жара, потливостью, сердцебиением, чувством нехватки воздуха. Особенно выраженное повышение АД может привести к развитию *гипертонической энцефалопатии* (сонливость, оглушенность) или острой левожелудочковой недостаточности (*отек легких*).

**Течение и тяжесть заболевания.** Вторичная АГ развивается, как правило, в молодом возрасте, быстро прогрессирует и сопровождается частыми кризами. Эссенциальная АГ, напротив, прогрессирует медленно и может многие годы оставаться бессимптомной (повышение АД у таких больных впервые отмечается в возрасте старше 30—40 лет). Постепенно с прогрессированием заболевания поражаются органы-мишеней и развиваются другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Появление осложнений свидетельствует о тяжелом течении заболевания и увеличении риска развития инфаркта миокарда и инсульта.

Тяжесть заболевания оценивается по величине АД, так как от этого показателя в первую очередь зависят риск осложнений и продолжительность жизни больных (табл. 16.2). Кроме того, поражения органов-мишеней и ряд сопутствующих состояний, а также курение и пожилой возраст отрицательно влияют на прогноз АГ.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз АГ ставят на основании повышенного АД (повышение АД должно быть зарегистрировано в положении больного сидя не менее 2 раз при 2 последовательных посещениях врача). Обследование больных преследует две основные цели:

- исключение вторичного характера АГ:
- биохимический анализ крови (повышение уровня мочевины и креатинина свойственно хронической почечной недостаточности);
- УЗИ органов брюшной полости (позволяет выявить ряд заболеваний почек и надпочечников, вызывающих АГ);
- ультразвуковая доплерография почечных артерий позволяет выявить стеноз (сужение) почечной артерии (при стенозе снижается приток крови к почкам, что в свою очередь вызывает активацию РААС);
- исследование гормонов щитовидной железы, кортизола (гормон коры надпочечников), метаболитов катехоламинов в моче (уровень метаболитов катехоламинов повышен при феохромоцитоме);
- рентгенография черепа (область турецкого седла) для исключения опухоли гипофиза;

**Таблица 16.2.** Классификация степени повышения АД у больных АГ, предложенная ВОЗ и Международным обществом по артериальной гипертензии (МОГ) в 1999 г.

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.		Диастолическое АД, мм рт. ст.
Оптимальное	< 120	и	<80
Нормальное	< 130	и	<85
Повышенное нормальное	130-139	или	85-89
Гипертензия	Основывается на среднем из 2 измерений и более		

	при 2 посещениях после первичного выявления и более		
I степень	140-159	или	90-99
Пограничная подгруппа	140-149	или	90-94
II степень (умеренная)	160-179	или	100-109
III степень (тяжелая)	>180	или	> 110
Изолированная систолическая	>140	и	<90

Примечание. Если диастолическое и систолическое АД больного попадает в разные категории, следует относить его к более высокой категории.

- измерение АД на нижних конечностях и УЗИ брюшной аорты для исключения коарктации (врожденного сужения) аорты;
- определение состояния органов-мишеней: » УЗИ сердца (гипертрофия миокарда) и крупных сосудов (атеросклероз);
- ЭКГ (гипертрофия миокарда, признаки ишемии и/или рубцовых изменений миокарда);
- исследование мочи на белок;
- исследование глазного дна;
- уровень глюкозы крови (исключение сахарного диабета).

#### **Клинико-фармакологические подходы к лечению АГ**

Лечение вторичной АГ заключается прежде всего в терапии основного заболевания; ЛС с гипотензивным действием играют роль симптоматической терапии.

Тактика лечения эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска кардиоваскулярных осложнений (табл. 16.3). Основной целью лечения является нормализация уровня АД с целью предупреждения осложнений при отсутствии или минимальной выраженности НЛР.

При низком риске развития осложнений лечение начинают с изменения образа жизни больного. Изменение образа жизни и питания следует рекомендовать всем пациентам независимо от тяжести АГ. Следует попытаться устранить все относительно обратимые факторы, а также снизить повышенные уровни холестерина и/или глюкозы. Среди рекомендаций по изменению образа жизни особенно актуальны:

- снижение избыточной массы тела;
- потребление поваренной соли менее 5 г в день;
- отказ от курения;
- прекращение или ограничение употребления спиртных напитков до 150 мл 100% этанола в неделю для мужчин и до 100 мл в неделю для женщин;
- регулярные физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью не менее 30—60 мин на открытом воздухе 3—4 раза в неделю;
- увеличение потребления калия с пищей.

**Таблица 16.3.** Взаимосвязь величины АД, степени риска сердечно-сосудистых осложнений и стратегии лечения АГ

АД, мм рт. ст.	Больной без факторов риска, заболеваний сердца и сосудов или поражения органов-мишеней	Больной по крайней мере с одним фактором риска (за исключением сахарного диабета), без заболеваний сердца и сосудов или поражения органов-мишеней	Больной с заболеваниями сердца и сосудов, поражением органов-мишеней или сахарным диабетом, могут быть дру-
Высокое нормальное АД (130-139/85-89)	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Медикаментозное лечение
I степень повышения АД (140-159/90-99)	Низкий риск Изменение образа жизни (с последующим наблюдением до 12 мес)	Умеренный риск Изменение образа жизни (с последующим наблюдением до 6 мес)	Высокий риск Медикаментозное лечение
II степень повышения АД (160-179/100-109)	Умеренный риск Медикаментозное лечение	Высокий риск Медикаментозное лечение	Очень высокий риск. Медикаментозное лечение
III степень повышения АД (>160/>110)	Высокий риск Медикаментозное лечение	Очень высокий риск. Медикаментозное лечение	Очень высокий риск. Медикаментозное лечение

Перечисленные меры позволяют, с одной стороны, замедлить прогрессирование заболевания, а с другой — уменьшить дозы гипотензивных средств. Если у больного с низким риском осложнений эти мероприятия не позволяют нормализовать уровень АД в течение 6—12 мес (см. табл. 16.3), следует переходить к медикаментозной терапии.

У больных с высоким риском развития осложнений медикаментозное лечение начинают немедленно.

Начинают лечение одним ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомендация не касается больных с тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующая терапия была неэффективной). В дальнейшем одновременно следует прибавлять не более одного нового ЛС. Применение новых препаратов следует начинать с низких доз, целью каждого этапа лечения должно быть снижение АД на 5—10 мм рт. ст. Если АД не снижается до желаемого уровня, дальнейшее лечение осуществляется путем постепенного, шаг за шагом, увеличения доз или присоединения новых ЛС. Неэффективные ЛС (не вызывающие снижения АД на 5—10 мм рт. ст.) и препараты, вызывающие НЛР, следует отменить. На всех этапах лечения следует предотвращать перегрузку жидкостью (диета с низким содержанием поваренной

соли и при необходимости назначение диуретиков). Гипотензивные ЛС больной должен принимать сразу после пробуждения или после 4 ч утра, если больной проснулся раньше.

Необходимо разъяснить больному цели лечения и обучить измерению АД (самостоятельно или при помощи близких), научить правильному поведению в конкретных клинических ситуациях (например, при гипертоническом кризе). Следует разъяснить необходимость немедикаментозных лечебных мероприятий (ограничение поваренной соли, снижение массы тела и т.д.).

Единых рекомендаций относительно того, с каких средств следует начинать лечение, не существует. Выбор Л С зависит от возраста, пола и сопутствующих заболеваний (табл. 16.4), в целом для терапии АГ наиболее часто применяют диуретики, (J-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, а у пожилых больных блокаторы медленных кальциевых каналов. У больных с тяжелой АГ и при неэффективности лечения одним препаратом применяют комбинации ЛС:

- диуретик + β-адреноблокатор;
- диуретик + ингибитор АПФ;
- блокатор медленных кальциевых каналов (дигидропиридинового ряда) + В-адреноблокатор;
- блокатор медленных кальциевых каналов + ингибитор АПФ;
- α-адреноблокатор + β-адреноблокатор.

Менее эффективные комбинации: блокатор медленных кальциевых каналов + диуретик; β-адреноблокатор + ингибитор АПФ.

**Таблица 16.4.** Рекомендации ВОЗ/МОГ (1999) и ОНК VI (1997) по выбору препарата для лечения АГ

Группа препаратов	Установленные показания	Возможные показания	Противопоказания	Возможные противопоказания
Диуретики	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, изолированная систолическая АГ	Сахарный диабет*, остеопороз	Подагра	Дислипидемия, сексуальная активность мужчин, почечная недостаточность
(β-адреноблокаторы	Стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, тахикардии	Хроническая сердечная недостаточность, беременность, сахарный диабет**, мигрень, предоперационная подготовка, гипертиреозидиз	Бронхиальная астма, obstructive болезни легких, нарушение проводимости	Дислипидемия, занятия спортом, заболевания периферических сосудов, депрессия, хроническая сердечная недостаточность

		М		
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Стенокардия, пожилой возраст, изолированная систолическая АГ	Заболевания периферически х артерий, мигрень, тахикардии, инфаркт миокарда, АГ, вызванная цефалоспорины-ми, сахарный диабет с протеинурией	Нарушение проводимости	Хроническая сердечная недостаточность
Ингибиторы АПФ	Хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, диабет, нефропатия	Почечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
α-Адреноблокаторы	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе		Ортостатическая артериальная гипотензия
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Непереносимость ингибиторов АПФ	Хроническая сердечная недостаточность	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	

\* Диуретики в высоких дозах могут увеличивать инсулинорезистентность, но у больных сахарным диабетом приводят к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости.

\*\* β-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии, усугублять инсулинорезистентность, гиперлипидемию, но эффективны для вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Гипертонический криз требует неотложной терапии, так как резкое повышение диастолического АД создает угрозу нарушения мозгового кровообращения. Лечение этого состояния следует начинать с сублингвального приема нитроглицерина (0,5 мг) или клофелина (0,1—0,2 мг), каптоприла (25-50 мг), нифедипина (10—20 мг) внутрь. Эти ЛС больной может принять самостоятельно в соответствии с инструкциями лечащего врача. Однако следует помнить при

сублингвальном применении клофелина, нифедипина, каптоприла возможны резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения, особенно у пожилых больных. При недостаточной эффективности этих средств или при необходимости быстро снизить АД (например, при отеке легких или если на фоне криза развился приступ стенокардии) для купирования криза используют нитропруссид натрия в дозе 0,5—10 мкг/(кг·мин), нитроглицерин (5—100 мкг/мин) или сульфат магния (5—20 мл 25% раствора медленно) внутривенно. Для уменьшения объема циркулирующей крови часто используют петлевые диуретики (фуросемид). При гипертоническом кризе, развивающемся на фоне почечной недостаточности, применяют препараты, снижающие гиперволемию, вазоконстрикцию и усиливающие почечный кровоток (гидралазин, допегит). При лечении больных с гипертоническим кризом следует помнить, что быстрое снижение АД может провоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения.

### **Контроль эффективности лечения АГ**

При оценке эффективности лечения АГ выделяют: - краткосрочные цели:

- снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более;
- отсутствие гипертонических кризов;
- сохранение или повышение качества жизни;

— среднесрочные цели:

- достижение целевых значений АД;
- отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений;

осложнений;

- устранение модифицируемых факторов риска;

— долгосрочная цель:

- стабильное поддержание АД на целевом уровне и отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

Для контроля за эффективностью лечения нужно регулярно измерять АД и проводить обследование больного (см. Диагностика и методы обследования).

**Контроль безопасности лечения АГ.** При приеме празозина, клофелина, окта-дина существует опасность развития ортостатического коллапса, поэтому АД измеряют у больного в положении лежа и стоя. Разница АД, равная 20 мм рт. ст., свидетельствует о высокой вероятности развития ортостатической гипотензии.

Большинство препаратов, снижающих сосудистый тонус (нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов, препараты дигидропиридинового ряда, неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы), вызывают рефлекторную тахикардию, но некоторые способны вызвать брадикардию, снижение силы сердечных сокращений и внутрисердечной проводимости (агонисты центральных  $\alpha$ -адренорецепторов, симпатолитики, пирроксан,  $\beta$ -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем).

При назначении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, индапамида следует контролировать содержание калия в плазме крови.

При использовании метилдопы, теразозина, ингибиторов АПФ, нифедипина возможно развитие анемии, лейкопении, а при назначении нифедипина — тромбоцитопении.

Кроме того, при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов, центральных  $\alpha$ -адреномиметиков, симпатолитиков, ингибиторов АПФ следует помнить о возможности повышения тонуса бронхов и появления бронхоспазма, при лечении симпатолитиками — о появлении боли в эпигастральной области.

## **16.2. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента**

Поиск средств, регулирующих активность ренин—ангиотензин—альдостероновой системы (РААС), начался в 60-е годы, сразу же после того, как была выяснена ее роль в патогенезе артериальной гипертензии. Первым эффективным регулятором активности РААС стал ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл, который используется в клинике с 1979 г.

Существуют 4 группы лекарственных средств, регулирующих активность РААС:

- $\beta$ -адреноблокаторы, блокирующие  $\beta_2$ -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата почек, снижают синтез и выделение ренина и косвенно ангиотензина II;
- ингибиторы АПФ снижают концентрацию ангиотензина II вследствие блокады фермента, метаболизирующего переход ангиотензина I в ангиотензин II;
- блокаторы рецепторов ангиотензина I препятствуют взаимодействию ангиотензина II с тканями-мишенями;
- блокаторы альдостероновых рецепторов препятствуют взаимодействию альдостерона с тканями-мишенями.

В данной главе рассмотрена фармакология ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина I.

### **Фармакодинамика ингибиторов АПФ**

Фармакодинамика ингибиторов АПФ связана с подавлением синтеза ангиотензина II, что обуславливает их антигипертензивный эффект, положительное действие на функции сердца при хронической сердечной недостаточности и ИБС.

Основные фармакологические свойства ингибиторов АПФ можно представить следующим образом.

**Сердечно-сосудистая система:** антигипертензивное действие, связанное с блокадой образования ангиотензина II и альдостерона, активацией синтеза эндотелийрелаксирующего фактора, снижением гипертрофии сосудистой стенки и миокарда; регрессия гипертрофии миокарда; антиангинальное действие, связанное с уменьшением пре- и постнагрузки и с коронарной вазодилатацией. **Почки:** нефропротективное действие, состоящее в нормализации внутри-клубочковой гемодинамики и снижении протеинурии при гломерулонефрите.

**Эндокринная система:** снижение тканевой резистентности к инсулину, предупреждение диабетических нефро- и ангиопатий. **Обменные процессы:** антиатеросклеротическое действие путем снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами; урикозурическое действие. **Прочие эффекты:** повышение фибринолитической активности крови; цитопротекторное действие.

Использование ингибиторов АПФ приводит к снижению сосудистого тонуса, а у больных артериальной гипертензией - и системного АД. Снижение АД под

влиянием ингибиторов АПФ не сопровождается развитием тахикардии.

Различают острый и хронический антигипертензивный эффект. Острый эффект препаратов связан с падением уровня ангиотензина II в циркуляторном русле и накоплением брадикинина в эндотелии вследствие замедления его деградации. Брадикинин непосредственно вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобождению эндотелийрелаксирующих факторов — окиси азота и простагландина E<sub>2</sub>. Это может привести к падению перфузионного давления в почках и увеличению образования ренина с феноменом ускользания - уменьшением гипотензивного действия препаратов в течение 7—10 дней. При дальнейшем применении ингибиторов АПФ уменьшается образование альдостерона, усиливается выведение натрия и воды, что стабилизирует антигипертензивное действие.

Хронический антигипертензивный эффект препаратов возникает при их длительном (несколько месяцев или лет) использовании и обусловлен способностью снижать выраженность гипертрофии (в основном за счет соединительнотканых компонентов) мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда. Торможение роста и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в медиэ артерий приводит к увеличению их просвета, а также восстанавливает или улучшает эластичность артериальной стенки. Восстановление структуры миокарда, с одной стороны, способствует нормализации центральной гемодинамики, а с другой — снижает периферическое сосудистое сопротивление в результате включения рефлекторных механизмов.

При длительном приеме ингибиторов АПФ существенно снижается (примерно на 8% в год) риск развития инфаркта миокарда и смерти.

Поскольку ингибиторы АПФ увеличивают экскрецию мочевой кислоты, они должны быть препаратами первого выбора у пациентов с подагрой. Вместе с тем сильный урикозурический эффект может способствовать образованию мочекаменных камней.

### **Классификация ингибиторов АПФ**

В основу классификации ингибиторов АПФ положен фармакокинетический принцип: различают группу активных препаратов (каптоприл и лизиноприл) и пролекарств (остальные ингибиторы АПФ), из которых в печени образуются активные метаболиты, дающие лечебный эффект (табл. 16.5).

**Таблица 16.5.** Классификация ингибиторов АПФ по Орие (1999)

Класс I	Липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл
Класс II	Липофильные пролекарства
Класс IIA	Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, беназеприл, периндоприл, целазаприл
Класс IIB	Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: мозексиприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	Гидрофильные лекарства: лизиноприл

## Фармакокинетика ингибиторов АПФ

Фармакокинетические особенности наиболее часто применяемых ингибиторов АПФ представлены в табл. 16.6.

### Клиническое применение ингибиторов АПФ

Основные показания к применению ингибиторов АПФ:

- артериальная гипертензия любой этиологии (в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками и антигипертензивными средствами других групп);
- купирование гипертонических кризов;
- хроническая сердечная недостаточность;
- систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка;
- ИБС (для снижения инфарктной зоны, для дилатации коронарных сосудов и снижения дисфункции при реперфузии, для снижения риска развития повторного инфаркта миокарда);
- диабетическая ангиопатия (в частности, для замедления прогрессирования диабетической нефропатии);
- диагностика реноваскулярной гипертензии и первичного альдостеронизма (однократный прием каптоприла).

**Контроль за эффективностью и безопасностью применения ингибиторов АПФ.** Эффективность лечения ингибиторами АПФ при артериальной гипертензии определяется динамикой АД.

Для контроля за безопасностью терапии необходимо также измерять АД для исключения возможной гипотензии. Гипотензия развивается чаще у больных с хронической сердечной недостаточностью, с почечной недостаточностью, стенозом почечных артерий, в связи с чем первую дозу препарата необходимо принимать сидя или лежа. Развитие гипотензии требует снижения дозы препарата с последующей титрацией под контролем уровня АД.

Для исключения роста уратных камней у больных мочекаменной болезнью необходимо определять содержание уратов в моче, а для исключения гипогликемии у больных сахарным диабетом — контролировать уровень глюкозы крови.

### НЛР

Ингибиторы АПФ остаются одними из наиболее безопасных гипотензивных средств. Мужчины лучше переносят длительную терапию препаратами, чем женщины.

**Таблица 16.6.** Фармакокинетические особенности ингибиторов АПФ

Показатели	Лекарства		Пролекарства					
	каптоприл	лизиноприл	эналаприл	беназеприл	периндоприл	фозиноприл	цилазаприл	рамиприл
Время достижения эффекта	15-60 мин	6ч	3-4 ч	2-4 ч	4-6 ч	2-6 ч	1ч	2-4 ч
Продолжительность эффекта, ч	6-12	24	12-24	24	24	24	24	24
Биодоступность,	65-75	20-50	36-Ф4	37	65-70	36	45-50	56

%								
Влияние пищи на абсорбцию	35-55%	Да	Нет	Нет	35%	Нет	14%	Нет
Связывание белком, %	25-30	3-10	50	95-97	30	95	Нет данных	56
Биотрансформация	Печень	Нет	Печень	Печень	Печень	Печень, желудочно-кишечный тракт	Нет	Печень
Экскреция	Почки 40%	Почки 100%	Почки 60%, желудочно-кишечный тракт 30%	Почки 70%, печень 30%	Почки 70%	Почки 50%, желудочно-кишечный тракт 50%	Почки 100%	Почки 60%, желудочно-кишечный тракт 40%
T <sub>1/2</sub> , Ч	1,5-2	12	11	11-10	3-5	4	9	1,1-4,5
Влияние недостаточности печени	Нет	Нет	Снижение биодоступности	Нет	Нет	Увеличение времени достижения эффекта	Увеличение длительности эффекта	Увеличение времени достижения эффекта
Влияние хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина, мл/ мин)	От 12	От 30	От 40	От 30	От 30	От 30	От 40	От 30
Активные метаболиты	Нет	Нет	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть

Наиболее частой НЛР (от 1 до 48% при лечении разными ингибиторами АПФ) является сухой кашель, что в ряде случаев требует отмены препарата. Механизм его возникновения связывают с повышением концентрации брадикинина в бронхиальной ткани. Как правило, кашель не зависит от дозы лекарства.

Второй по частоте (от менее чем 1% до 10—15% при сердечной недостаточности) НЛР ингибиторов АПФ является развитие ортостатической гипотензии, так называемого эффекта первой дозы, который встречается у пациентов с высокой активностью РААС. Развитию гипотензивной реакции также способствует одновременный прием мочегонных и других гипотензивных средств.

У больных с сердечной недостаточностью (реже с АГ) ингибиторы АПФ могут ухудшать клубочковую фильтрацию и функцию почек, причем частота этих

НЛР увеличивается при продолжительной терапии. Чаще всего это бывает при скрытой патологии почек и/или у больных, получающих мочегонные и НПВС.

Клинически значимая гиперкалиемия (более 5,5 мкмоль/л) наблюдается в основном у больных с патологией почек. При почечной недостаточности ее частота колеблется от 5 до 50%.

В 0,1—0,5% случаев на фоне лечения ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек (отек Квинке), причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин.

В ряде случаев ингибиторы АПФ могут вызвать цитопению (чаще лейкопению, реже тромбо- и панцитопению). Механизм этой НЛР связан с тем, что одним из субстратов для АПФ служит циркулирующий в крови пептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин — отрицательный регулятор гемопоэза. При блокаде фермента количество пептида в крови может увеличиваться. При терапии ингибиторами АПФ могут встречаться и такие неспецифические побочные эффекты, как головокружение, головная боль, утомляемость, слабость, диспепсические явления (тошнота, понос), нарушение вкусовых ощущений, кожные высыпания и др.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности приводит к развитию гипотензии, гипоплазии черепа, анурии, обратимой и необратимой почечной недостаточности и смерти плода. Кроме этого, возможны уменьшение околоплодной жидкости, развитие контрактур суставов, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

#### **Противопоказания к применению ингибиторов АПФ**

*Абсолютные:* непереносимость препаратов; аллергические реакции; беременность и лактация; двусторонний стеноз почечных артерий (увеличивается возможность резкой гипотензии), тяжелая хроническая почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 300 мкмоль/л), выраженная (выше 5,5 мкмоль/л) гиперкалиемия; гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта левого желудочка; гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана; констриктивный перикардит; трансплантация внутренних органов.

*Относительные:* гипотензия; умеренная хроническая почечная недостаточность; умеренная (5,0—5,5 мкмоль/л) гиперкалиемия, подагрическая почка (оказывая урикозурическое действие, ингибиторы АПФ могут ускорить рост уратных камней); цирроз печени; хронический активный гепатит; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тяжелые обструктивные заболевания легких.

#### **Взаимодействие ингибиторов АПФ с другими ЛС (табл. 16.7)**

Фармакокинетическое взаимодействие ингибиторов АПФ наиболее значимое с антацидами, содержащими гидроокись алюминия или/и магния. Эти антациды нарушают всасывание из желудочно-кишечного тракта каптоприла и фозиноприла.

Для клинической практики важнее фармакодинамическое взаимодействие ингибиторов АПФ с другими, отличными от них по механизму действия, группами препаратов.

**Таблица 16.7.** Фармакодинамическое взаимодействие ингибиторов АПФ с ЛС других групп

ЛС	Взаимодействие	Примечание
Противодиабетические средства (инсулин, производные сульфонилмочевины)	Усиление сахароснижающего действия	Контроль содержания глюкозы в крови в начале сочетанного применения препаратов и при отмене ингибиторов АПФ. У больных сахарным диабетом с склонностью к гипогликемии ингибиторы АПФ безопаснее назначать с тиазидными диуретиками
Диуретики (кроме калийсберегающих)	Увеличение риска гипотензии	Диуретики желательно отменить за 2-3 дня до назначения ингибиторов АПФ. При недостаточной эффективности ингибиторов АПФ дополнительно назначают диуретики, но не менее чем за 2 ч до назначения ингибиторов АПФ. Если предварительная отмена диуретиков невозможна, то ингибиторы АПФ назначают сначала в минимальной дозе
Калийсберегающие диуретики	Увеличение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с хронической почечной недостаточностью	Нежелательная комбинация, требуется неоднократный контроль уровня калия в крови
Препараты калия	Повышение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с хронической почечной недостаточностью	Нежелательная комбинация
Препараты лития	Уменьшение почечной экскреции лития и вследствие этого увеличение его токсичности	Нежелательная комбинация
β-адреноблокаторы	Усиление кардио-протективного и гипотензивного действия	Целесообразная комбинация при лечении хронической сердечной недостаточности
Блокаторы α-адренергических рецепторов	Усиление гипотензивного действия	Целесообразная гипотензивная комбинация, необходим контроль АД при подборе доз препаратов
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Усиление гипотензивного действия	Целесообразная гипотензивная комбинация; лучше переносится, чем каждый компонент в отдельности
Блокаторы рецепторов к ангиотензину 11	Повышение гипотензивного, кардио- и ренопротективного эффектов	Целесообразная комбинация при высокой активности РААС

Нейролептики и трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного эффекта, возможность ностуральной гипотензии	Нежелательная комбинация. Контроль АД, при возможности отмена ингибиторов АПФ
нпвс	Ослабление гипотензивного действия	Нежелательная комбинация. При сочетании ингибиторов АПФ и высоких доз (более 300 мг/сут) ацетилсалициловой кислоты происходит взаимное ослабление терапевтического эффекта; при использовании малых доз (до 100 мг/сут) снижения эффективности ингибиторов АПФ не происходит. В дозах менее 100 мг/сут ацетилсалициловая кислота практически не влияет на активность циклооксигеназы-2 и, таким образом, не угнетает в почках синтез простагландина- $\text{I}_2$ и простагландина $\text{E}_2$ , необходимых для проявления фармакологического действия ингибиторов АПФ
Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные глюкокортикоиды, новокаинамидами	Повышение риска развития лейкопении	Нежелательная комбинация. При возможности отмена ингибиторов АПФ
Средства для ингаляционного наркоза	Возможно значительное снижение АД	Контроль АД, при возможности отмена ингибиторов АПФ

### Характеристика основных препаратов

**Каптоприл.** Каптоприл слабо связывается с АПФ, что определяет назначение больших доз. Действие каптоприла имеет наименьшую продолжительность в группе ингибиторов АПФ (6—8 ч по сравнению с 24 ч у других препаратов), но наиболее раннее наступление эффекта, что позволяет использовать его сублинг-вально для экстренной терапии гипертензивных состояний. При приеме каптоприла под язык антигипертензивный эффект развивается через 5—15 мин. От других ингибиторов АПФ каптоприл отличает SH-группа, которая определяет его основные побочные эффекты — нефротоксичность и связанную с ней про-теинурию (при дозе более 150

мг в день), холестаза, нейтропению (как правило, у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани и нарушенной функцией почек при длительном применении). Вместе с тем SH-группа способствует проявлению антиоксидантного действия каптоприла, усиливает коронарный кровоток и повышает чувствительность тканей к инсулину.

Использование каптоприла у больных острым инфарктом миокарда приводит к достоверному снижению смертности. Длительное применение препарата (более 3 лет) снижает риск развития повторного инфаркта миокарда на 25%, а риск смерти от него на 32%.

Пробу с каптоприлом применяют в радионуклидной диагностике реноваскулярной гипертензии и биохимической диагностике первичного гиперальдостеронизма (болезни Кона).

**Эналаприл** в печени превращается в энаприлат (40—60% принятой внутрь дозы), который хорошо связывается с АПФ.

При назначении эналаприла для лечения АГ за 2-3 дня необходимо отменить диуретики, при невозможности этого — уменьшить в 2 раза начальную дозу препарата (5 мг). Первые дозы эналаприла должны быть минимальными у больных с исходно высокой активностью РААС. Эффективность назначенной дозы определяют каждые 2 нед. Препарат назначают 1—2 раза в сутки.

**Лизиноприл** является активным метаболитом эналаприла. АД снижается через 1 ч после приема препарата. При назначении лизиноприла 1 раз в сутки его стабильная концентрация в крови достигается через 3 дня. Препарат выделяется почками в неизменном виде, при почечной недостаточности обладает выраженной кумуляцией (период полувыведения возрастает до 50 ч). У пожилых пациентов его концентрация в крови в 2 раза выше, чем у молодых. При внутривенном введении антигипертензивное действие лизиноприла начинается в течение 15—30 мин, что позволяет использовать его для купирования гипертонических кризов.

**Периндоприл** является пролекарством и превращается в печени в активный метаболит периндоприлат (20% введенной дозы периндоприла), который хорошо связывается с АПФ. Препарат ослабляет гипертрофию сосудистой стенки и миокарда. При его приеме уменьшается количество субэндокардиального коллагена в сердце.

**Рамиприл** в печени превращается в рамиприлат, который хорошо связывается с АПФ. Важное клиническое значение имеют две фармакокинетические особенности рамиприла — медленное выведение из организма и двойной путь элиминации (до 40% препарата выводится с желчью). Однако при выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 5—55 мл/мин) его дозу рекомендуется снизить вдвое.

Основным показанием для применения рамиприла является артериальная гипертензия.

**Трандолоприл** по влиянию на тканевый АПФ в 6—10 раз превосходит эналаприл. Хотя трандолоприл считается пролекарством, он сам по себе обладает фармакологической активностью, но трандолаприлат в 7 раз более активен, чем трандолоприл. Гипотензивное действие препарата при однократном применении продолжается до 48 ч.

**Моэксиприл** становится активным после биотрансформации в печени в моэксиприлат. В отличие от большинства ингибиторов АПФ до 50% моэксиприла выводится желчью, что делает его более безопасным у больных с почечной недостаточностью.

Моэксиприл применяется преимущественно для лечения артериальной гипертензии, его антигипертензивный эффект продолжается до 24 ч.

**Фозиноприл** относится к пролекарствам, превращаясь в печени в активное вещество фозиноприлат. Препарат имеет двойной путь выведения — в равной степени и через почки, и через печень. При почечной недостаточности увеличивается выведение фозиноприла через печень, а при печеночной — через почки, что позволяет не корректировать дозу препарата при этих заболеваниях у пациентов.

Препарат назначают 1 раз в сутки.

Фозиноприл редко вызывает сухой кашель, поэтому при появлении такого осложнения на фоне терапии какими-либо ингибиторами АПФ рекомендуется переходить на фозиноприл.

### **16.3. Клиническая картина блокаторов рецепторов ангиотензина II**

Прием ингибиторов АПФ не обеспечивает полного прекращения образования ангиотензина II в органах и тканях, так как существует независимый от АПФ путь образования ангиотензина II из ангиотензина I. Оно может происходить при помощи катепсина G, танина, тканевого активатора плазминогена, эндотелиальной пептидилдипептидазы, почечной карбоксипептидазы, хи-мостатинчувствительного ангиотензин II-образующего фермента (CAGE) и химазы. Последний фермент представляет собой сериновую протеинкиназу сердца и способствует образованию до 80% миокардиального ангиотензина II. В связи с этим у ряда больных терапевтический эффект ингибиторов АПФ неудовлетворительный и большое значение приобретают блокаторы рецепторов ангиотензина II, ограничивающие его биологическое действие в тканях.

В настоящее время широкое применение находят непептидные конкурентные блокаторы рецепторов ангиотензина II — лозартан, кандесартан, ирбесартан и конкурентный антагонист валсартан.

### **Фармакодинамика блокаторов рецепторов ангиотензина II**

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов обладают высокой аффинностью и селективностью к первому подтипу рецепторов ангиотензина, через которые и реализуются основные эффекты ангиотензина II. Они блокируют основные отрицательные эффекты ангиотензина II, лежащие в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: повышение АД, высвобождение альдостерона, ренина, вазопрессина и норадреналина, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и гладких мышц сосудов.

Основными показаниями для использования блокаторов рецепторов ангиотензина II служат АГ и хроническая сердечная недостаточность. По своей активности значительно уступают ингибиторам АПФ.

### **НЛР и противопоказания**

Блокаторы рецепторов ангиотензина II являются одними из наиболее безопасных антигипертензивных средств. Их основные побочные эффекты

(головная боль, головокружение, астения, сухой кашель) сравнимы с таковыми у плацебо. Синдрома отмены не наблюдается.

Противопоказаниями для применения блокаторов рецепторов ангиотензина II являются непереносимость и беременность.

### **Характеристика отдельных препаратов**

**Лозартан** — наиболее изученный препарат этой группы.

Препарат хорошо абсорбируется после приема внутрь, в кишечнике подвергается карбоксилированию с образованием активного метаболита E-3174. Биодоступность препарата 33%, максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 ч, с альбуминами связано 92% лозартана. Лозартан на 90% выделяется печенью.

В сравнительных исследованиях у пожилых пациентов лозартан снижал относительный риск смерти на 46% больше, чем каптоприл (ELITE, 1997).

У больных с почечной недостаточностью препарат снижает выраженность протеинурии, поддерживает приемлемую скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток.

Лозартан повышает экскрецию мочевой кислоты почками (вследствие угнетения канальцевой реабсорбции), снижая ее содержание в крови и тканях.

**Валсартан** имеет биодоступность 23%. Прием пищи замедляет его всасывание, но это не приводит к снижению клинической эффективности. Связывание с белками плазмы составляет 94—97%. Валсартан выводится печенью (70%) и почками (30%) в неизменном виде. Больным с нарушением функции печени и почек коррекции дозы не требуется.

Для лечения АГ валсартан дают однократно. У большинства пациентов его антигипертензивное действие начинается в пределах 2 ч, максимум наступает через 4—6 ч, продолжительность превышает 24 ч после приема.

**Ирбесартан** имеет биодоступность 60-80%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1,5—2 ч. T<sub>1/2</sub> равен 11 — 15 ч. Связывание с белками плазмы составляет 96%. Ирбесартан выводится печенью и почками как в неизменном виде, так и в виде метаболитов (6%). Больным с нарушением функции печени и почек коррекции дозы не требуется.

Максимальное действие препарата развивается через 3—6 ч после однократного приема. Устойчивый клинический эффект достигается через 1—2 нед приема.

**Телмисартан.** Биодоступность около 50%, прием пищи несколько замедляет всасывание. T<sub>1/2</sub> равняется 20 ч, связывание с белками плазмы - 99%. Телмисартан метаболизируется и выводится печенью. Больным с нарушением функции печени требуется коррекция дозы.

Основное показание — лечение АГ. Действие препарата длится 24—48 ч после однократного приема. Максимальный клинический эффект развивается к 4-8-й неделе после начала лечения.

### **Фармакодинамические различия между ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II**

Наиболее важное значение для клиники имеют различия в регуляции ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II таких

биохимических параметров, как ангиотензин IV и брадикинин. Одна из функций ангиотензина IV в организме — синтез ингибитора тканевого активатора пламиногена (ИАП-1); повышение его концентрации под влиянием блокаторов рецепторов ангиотензина II может привести к снижению фибринолитической активности крови. При применении ингибиторов АПФ происходят существенное снижение уровня ангиотензина IV в крови и как следствие повышение фибринолитической активности. Ингибиторы АПФ в большей степени способствуют развитию капиллярной сети в сердце, чем блокаторы рецепторов ангиотензина II. Блокаторы рецепторов ангиотензина II не оказывают существенного влияния на активность кинин-калликреиновой системы, поэтому в отличие от ингибиторов АПФ практически не оказывают антиишемического и цитопротективного действия (табл. 16.8).

**Таблица 16.8.** Выбор ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов в зависимости от сопутствующей патологии

Заболевания, синдромы, симптомы	Рекомендуемые препараты
Неосложненная артериальная гипертензия	Ингибиторы АПФ, при их неэффективности или непереносимости — блокаторы рецепторов ангиотензина II
Хроническая сердечная недостаточность	Ингибиторы АПФ, при их непереносимости — блокаторы рецепторов ангиотензина II
Стенокардия	Ингибиторы АПФ
Острый инфаркт миокарда	Ингибиторы АПФ
Хроническая почечная недостаточность	Ингибиторы АПФ с двойным путем выведения (спираприл, фозиноприл, трандолоприл, рамиприл); из блокаторов рецепторов ангиотензина II
Стеноз почечных артерий	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Мочекаменная болезнь (уратные камни)	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Аутоиммунные заболевания	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Бронхообструктивные заболевания	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ	Блокаторы рецепторов ангиотензина II и из ингибиторов АПФ — фозиноприл
Склонность к тромбообразованию	Ингибиторы АПФ
Пожилой возраст	Ингибиторы АПФ — лекарства, блокаторы рецепторов ангиотензина II

#### 16.4. Клиническая фармакология β-адреноблокаторов

β-адреноблокаторы (БАБ) — препараты, блокирующие р-адренорецепторы.

Первые адреноблокаторы появились в начале 60-х годов и применялись преимущественно для лечения острых нарушений ритма сердца, а затем для лечения артериальной гипертензии, стенокардии, острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности.

**Классификация.** В клинической практике используют более 30 БАБ, которые

подразделяют на следующие группы:

- препараты, действующие на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы, или неселективные (пропранолол, надолол), и действующие на  $\beta$ -адренорецепторы, или кардиоселективные (метопролол, атенолол, талинолол);
- препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, ацебуталол) и без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, надолол);
- препараты с мембраностабилизирующим эффектом (пропранолол, окспренолол, пиндолол, талинолол) и без мембраностабилизирующего эффекта (надолол);
- препараты с комбинированным механизмом действия:
  - блокада  $\beta$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов (лабеталол);
  - неселективная  $\beta$ -блокада + блокада  $\beta_2$ -рецепторов (карведилол);
  - неселективная  $\beta$ -блокада +  $\beta_2$ -агонизм (дилевалол);
  - высокоселективная блокада  $\beta_2$ -рецепторов + прямой вазодилатирующий эффект, связанный с активацией системы монооксида азота эндотелиального происхождения (небиволол).

Существует и другая классификация по поколениям  $\beta$ -адреноблокаторов (табл. 16.9).

**Фармакодинамика.** Блокада  $\beta$ -рецепторов уменьшает активность аденилатциклазы, вследствие чего снижается концентрация внутриклеточного кальция, клетка становится менее возбудимой.

**Миокард.** БАБ, являясь конкурентными антагонистами катехоламинов, уменьшают симпатические влияния на сердечно-сосудистую систему, снижают АД. Уменьшаются ЯСС, сократимость миокарда, а значит, и потребность миокарда в кислороде. Это обуславливает антиангинальную активность препаратов, хотя при их применении увеличиваются время изгнания и объем левого желудочка, а коронарный кровоток не изменяется или даже снижается. При физической или психоэмоциональной нагрузке БАБ способствуют стабилизации лизосомальных мембран, повышению устойчивости клеток к ишемии. Благодаря блокаде  $\beta$ -рецепторов уменьшается ток ионов натрия в 0 и 4-й фазах потенциала действия, снижается активность синусового узла и эктопических очагов.

Мембраностабилизирующее действие связано со способностью некоторых  $\beta$ -блокаторов влиять на мембранные калиевые каналы и стабилизировать содержание внутриклеточного калия, хотя оно не играет значительной роли и при применении терапевтических доз препаратов не выражено.

**Почки.** В результате блокады  $\beta$ -рецепторов юкстагломерулярного аппарата на 60% уменьшается продукция ренина.

**Сосуды.** Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов сначала приводит к преобладанию вазоконстрикторных влияний  $\beta$ -адренорецепторов и повышению тонуса периферических сосудов. В дальнейшем тонус сосудов возвращается к норме или снижается в результате обратных ауторегуляторных реакций, что также объясняет механизм более долгосрочного гипотензивного действия БАБ.

**Кровь.** БАБ угнетают агрегацию тромбоцитов и способствуют тому, что эритроциты лучше отдают кислород ишемизированным клеткам.

**ЦНС.** Некоторые БАБ устраняют симптомы тревожности. Возможны развитие

депрессивных расстройств, нарушение концентрации внимания, замедление реакций. БАБ также ослабляет тремор.

**Матка.** Препараты усиливают ритмическую и сократительную активность миомерия.

**Бронхи.** БАБ повышают тонус бронхов.

Кроме того, БАБ повышают тонус нижнего сфинктера пищевода. Эффект более выражен у неселективных БАБ и служит основанием для их применения в лечении и профилактике рефлюкс-эзофагита. БАБ способны также усилить моторику желудочно-кишечного тракта, расслаблять детрузор мочевого пузыря (нарушение опорожнения мочевого пузыря). Некоторые БАБ (пропра-нолол) тормозят образование активных форм тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей.

**Таблица 16.9.** Классификация  $\beta$ -адреноблокаторов по M.R. Vnstown (1998)

Поколение	Свойства	Типичный представитель
Первое	Неселективные. $R_1/V_2=1$	Пропранолол, тимолол
Второе	Кардиоселективные $R_1/V_2 > 10$	Метопролол, атенолол, бисопролол
Третье	БАБ с вазодилатирующими свойствами	Карведилол Небиволол

В целом все БАБ обладают сходными фармакологическими свойствами, и их различия не всегда значимы. Кардиоселективные препараты действуют преимущественно на  $\beta$ -рецепторы. Однако селективность большинства БАБ относительна, так как преодолевается при увеличении доз препарата. Кардиоселективность наиболее выражена у небиволола. Коэффициент кардиоселективности небиволола равен 288, а атенолола — только 19. В связи с этим небиволол в отличие от атенолола не снижает толерантности к нагрузкам, не вызывает утомляемости и не влияет на максимальную работоспособность и мало влияет на бронхиальную проходимость.

Внутренней симпатомиметической активности долго придавали очень большое значение (такие препараты наряду с блокадой рецепторов способны их несколько возбуждать). Препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, ацебуталол) мало влияют на ЧСС в покое, но уменьшают тахикардию при нагрузке. Предполагали, что эти препараты меньше снижают сердечный выброс, расширяют периферические артерии, реже вызывают нарушения периферического кровообращения, чем другие БАБ. Однако клиническая практика показала, что внутренняя симпатомиметическая активность БАБ не имеет ключевого значения для их клинической эффективности.

**Фармакокинетика** БАБ во многом зависит от растворимости в жирах и воде (табл. 16.10). По этому признаку все БАБ делятся на жирорастворимые (липофильные), водорастворимые (гидрофильные), жиро- и водорастворимые.

*Липофильные БАБ* (бетаксолол, карведилол, метопролол, окспренолол, про-

пранолол, тимолол, небиволол и др.) быстро и хорошо (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, связь с белками плазмы составляет 80—95%, на 80—100% подвергаются метаболическому превращению в печени. В связи с этим у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (пожилой и старческий возраст, выраженная сердечная недостаточность) и заболеваниями печени (гепатит, цирроз) дозы липофильных БАБ должны быть снижены. Препараты этой группы сами могут уменьшать печеночный кровоток (например, пропранолол уменьшает на 30%), что приводит к замедлению собственного метаболизма в печени, удлинению периода полувыведения, особенно при длительном применении. Липофильные БАБ обычно имеют короткий период полувыведения (от 1 до 5 ч), поэтому их нужно принимать не менее 2—3 (иногда до 4-6) раз в сутки. Липофильные БАБ сильнее связываются с  $\alpha$ -адренорецепторами. Недостатком этих препаратов является способность вызывать легкие депрессивные расстройства, так как они проникают через гематоэнцефалический барьер

**Таблица 16.10.** Фармакокинетические характеристики жирорастворимых и водорастворимых БАБ

Показатель	Липофильные	Гидрофильные
Абсорбция	Хорошая	Плохая
Пресистемный метаболизм	Выражен	Очень низкий
Связь с белками	Высокая	Незначительная или отсутствует
Проникновение через гематоэнцефалический барьер	Умеренное	Очень малое
Путь элиминации	Печеночная биотрансформация	Почечная экскреция
T <sub>1/2</sub>	Короткий	Длительный

*Гидрофильные БАБ* (атенолол, надолол, соталол и др.) всасываются в желудочно-кишечном тракте не полностью (30-70%), экскретируются, как правило, в неизменном виде (40—70%) либо в виде метаболитов почками и лишь в незначительной степени (до 20%) подвергаются превращению в печени. Гидрофильные препараты имеют более продолжительный период полуэлиминации (от 6 до 24 ч). Их обычно назначают 1—3 раза в день. Существенных различий в периодах полуэлиминации и продолжительности действия гидрофильных и пролонгированных форм липофильных БАБ нет. Однако сохраняются значительные различия в путях элиминации, что следует учитывать при выборе препаратов для длительного лечения. Так, период полувыведения гидрофильных БАБ увеличивается при почечной недостаточности, у лиц пожилого и старческого возраста, когда замедлена клубочковая фильтрация. Однако отдельные липофильные БАБ (пропранолол) имеют активные метаболиты, которые, как и гидрофильные препараты, выводятся через почки и могут накапливаться при почечной недостаточности. У таких липофильных БАБ, как метопролол или тимолол, активных метаболитов нет, поэтому при хронической почечной

недостаточности они более предпочтительны для длительной терапии. При склонности к депрессивным состояниям, особенно в пожилом и старческом возрасте, целесообразнее назначать водорастворимые препараты.

*Липо- и водорастворимые БАБ* хорошо растворяются как в жирах, так и в воде (ацебутолол, бисопролол, пиндолол, целиполол и др.). Эти препараты имеют два примерно равноценных пути элиминации — печеночный и почечный. До 40-60% всосавшегося препарата метаболизируется в печени, остальная часть выводится через почки в неизменном виде. Обычно препараты имеют небольшой период полувыведения — от 3 до 12 ч. Однако эффекты, обусловленные блокадой  $\beta$ -адренорецепторов, могут быть более продолжительными, причем степень и длительность адреноблокирующего действия увеличиваются по мере повышения дозы препарата.

Основные показатели фармакокинетики некоторых  $\beta$ -блокаторов представлены в табл. 16.11.

Перспективны БАБ с большим периодом полувыведения. Это особенно важно при лечении АГ, хронической сердечной недостаточности, когда необходимы средства, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при 1—2-кратном приеме.

**Показания.** АГ - важнейшее показание к использованию БАБ. Препараты уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений, уменьшают гипертрофию миокарда, снижают смертность, увеличивают продолжительность жизни больных АГ. Их можно применять для монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами: диуретиками, блокаторами кальциевых каналов (дигидропиридинами),  $\alpha_2$ -адреноблокаторами. Сочетание с ингибиторами АПФ в ряде руководств расценивается как менее эффективная комбинация, но доказательных клинических исследований на этот счет нет.

**Таблица 16.11.** Фармакокинетические свойства некоторых БАБ

Препарат	Эффект первого прохождения через печень	Всасывание из желудочно-кишечного	Биодоступность, %	Липофильность	T <sub>max</sub> , ч	T <sub>1/2</sub> , ч	Связь с белками, %	Выведение с мочой в неизменном виде, %
Бетаксолол*	+	>95	80-90	++	2-6	14-22	50	15
Ацебутолол**	++	50	40	+	1-3	3-4	26	30-40
Атенолол*	+	50	40	-	2-4	6-7	5	85
Метопролол*	+++	>90	50	+	0,5-1,5	3-7	12	5
Надолол	+	30	30	-	2-4	20-24	30	76
Оксспренолол**	++	70-95	25-60	++	0,5-1	1-3	90	5
Пиндолол**	+	>90	95	+	1,5-2	3-4	40	35-40
Пропранолол	+++	>90	36	+++	1-3	2-3	90-95	< 1
Соталол	+	>75	90-100	-	2-4	3-5	10	5 20

Тимолол	+	>90	50	++	2-3	3-5	<10	5-20
Карведилол	++	95	25	++	1-2	2-10	98	1

\* Кардиоселективные препараты

\*\* Собственная симпатомиметическая активность

При лечении АГ следует отдавать предпочтение БАБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол) и кардиоселективным препаратам (атенолол, бетаксоллол, бисопролол). Первые рекомендуется использовать из-за повышенного периферического сопротивления сосудов у большинства больных. Вторые оказывают меньшее негативное влияние на тонус сосудов. При АГ целесообразно применение длительно действующих препаратов (бетаксоллол, талинолол-ретард, надолол, атенолол и др.), во-первых, из-за удобства приема (1-2 раза в сутки), во-вторых, длительно действующие БАБ обеспечивают постоянную концентрацию в крови, а следовательно, позволяют избегать колебания активности симпатико-адреналовой системы.

Стабильное гипотензивное действие БАБ развивается через 3-4 нед после начала приема. Оно устойчиво и не зависит от физической активности и психоэмоционального состояния пациента.

При использовании БАБ в качестве монотерапии они существенно снижают АД у 50-70% больных. Гипотензивное действие БАБ усиливается при комбинации с мочегонными, антагонистами кальция,  $\alpha$ -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ.

Принципы выбора БАБ у больных АГ в зависимости от сопутствующих заболеваний, синдромов или состояний приведены в табл. 16.12.

**Критерии эффективности и безопасности БАБ.** Так как исходный уровень симпатической активности обычно неизвестен, в начале лечения препараты назначают в минимальных терапевтических дозах, постепенно повышая их до получения клинического эффекта (титрование дозы). Критерием правильно подобранной дозы является уровень АД. Удлинение интервала  $P-Q$  на ЭКГ указывает на нарушение атриовентрикулярной проводимости и требует отмены или коррекции дозы препарата. Необходимо контролировать сократительную функцию сердца с помощью дополнительных методов исследования (эхо-кардиография). У больных пожилого и старческого возраста в начале лечения дозу БАБ уменьшают в 2—4 раза по сравнению со среднетерапевтической. Подобранную дозу можно назначать длительно в качестве поддерживающей терапии, так как толерантности к БАБ не наступает.

**Таблица 16.12.** Выбор БАБ у больных с АГ и с различными синдромами

Сопутствующие заболевания, синдромы, состояния	Действие БАБ
Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50-60 в минуту)	Препараты с внутренней симпатомиметической активностью меньше снижают ЧСС в покое Высокоселективный препарат с вазодилатирующей активностью небиволол мало влияет на ЧСС
Атриовентрикулярная блокада	Пиндолол и лабеталол более предпочтительны

I степени	при интервале P-Q более 0,26 с, другие БАБ не назначают
Хроническая сердечная недостаточность	В последнее время указывают на преимущество ли-пофильных и неселективных БАБ
Спонтанная вазоспастическая стенокардия с ангиографически доказанным коронарораспазмом	Следует избегать назначения всех БАБ
Перемежающаяся хромота	При умеренной тяжести заболевания возможно применение селективных БАБ. При тяжелом течении (боли в покое) по абсолютным показаниям назначают БАБ с сосудорасширяющей активностью
Сахарный диабет	Препараты выбора - Ррадреноблокаторы
Депрессия	Следует избегать назначения пропранолола, липофильных БАБ (особенно в пожилом возрасте), предпочтительнее селективные гидрофильные БАБ
Тревожные расстройства	Препараты выбора - кардиоселективные БАБ. Возможно применение пропранолола
Тиреотоксикоз	Рекомендуется избегать назначения БАБ с внутренней адреномиметической активностью, предпочтительнее неселективные БАБ
Феохромоцитома	Препараты выбора - лабеталол, проксадолол, остальные применяют только после введения сс-адреноблокатора (фентоламина)
Хроническая почечная недостаточность	Дозу гидрофильных БАБ меняют в зависимости от клиренса креатинина
Дислипидемия	Показаны селективные БАБ (талинолол и др.)
Цирроз печени, портальная гипертензия	Показаны преимущественно гидрофильные БАБ

Критерии эффективности и безопасности включают в себя:

- клинические:
  - ЧСС в покое должна быть около 60 (не менее 50) в минуту; при умеренной физической нагрузке (при приседании, велоэргометрии и т.д.) ЧСС не должна возрастать более 100—120 в минуту;
  - снижение АД;
  - отсутствие нарастания признаков сердечной недостаточности;
- лабораторные, функциональные:
  - определение концентрации БАБ в крови не имеет практического значения из-за индивидуальной вариабельности ответа на препарат и скорости биотрансформации;
  - ЭКГ: увеличение интервала P—Q на ЭКГ более чем на 25% опасно; » исследование функции внешнего дыхания в случае склонности к бронхоспазму;
  - контроль уровня сахара крови и липидного спектра (ЛПНП и ЛПОНП, а также ЛПВП).

### **НЛР, противопоказания**

Побочные эффекты отражают неспецифическую блокаду P,- или β2- адре-

норецепторов. Для их устранения требуется полная отмена препарата или ограничение дозы. Основные НЛР, свойственные БАБ, включают в себя:

- обусловленные в основном блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов:
  - бронхоспазм;
  - расстройства функции периферических сосудов (похолодание конечностей, обострение синдрома Рейно, перемежающаяся хромота);
  - ухудшение церебрального кровотока, проявляющееся в ряде случаев чувством усталости;
  - возможность гипогликемического состояния у больных сахарным диабетом (БАБ являются антагонистами адреналина в отношении его гипергликемического действия, в частности угнетается гликогенолиз в печени). Допустимо назначение БАБ, особенно кардиоселективных, больным с компенсированным сахарным диабетом;
  - повышение холестерина в крови вследствие антагонизма с адреналином, оказывающим липолитическое действие (концентрация общего холестерина не меняется, содержание холестерина ЛПВП снижается, холестерина ЛПОНП повышается). Однако эти изменения не обязательно ведут к атерогенезу;
- обусловленные в основном блокадой  $\beta$ -адренорецепторов:
  - атриовентрикулярная блокада;
  - обусловленные блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов:
  - прямое влияние на ЦНС (для жирорастворимых препаратов) — бессонница, тревожные сны, галлюцинации, редко депрессия;
  - постуральная гипотензия;
  - импотенция.

Меньшее значение имеют следующие фармакологические эффекты БАБ:

- усиление моторики желудочно-кишечного тракта, что может проявляться болями в животе, рвотой, поносом, реже запором;
- расслабление детрузора мочевого пузыря. Это может создавать дискомфорт больным с гиперплазией предстательной железы, но может оказаться полезным при лечении недержания мочи, особенно неврогенного;
- снижение секреции слезных желез (возможно развитие конъюнктивита или кератоконъюнктивита, особенно у лиц, носящих контактные линзы).

Противопоказания к лечению БАБ:

- бронхиальная астма;
- инсулинзависимый сахарный диабет;
- обструктивные заболевания периферических сосудов;
- нарушение сердечной проводимости;
- кормление грудью — относительное противопоказание. Некоторые БАБ накапливаются в грудном молоке (надолол). Прием БАБ в адекватной дозе 1 — 2 раза в день, назначение кардиоселективных препаратов уменьшают риск нежелательных эффектов;
- феохромоцитомы (возможно развитие гипертонического криза при назначении препаратов без  $\alpha$ -блокирующей активности.)

Появление высокоселективных БАБ позволило исключить беременность из числа противопоказаний для назначения этих препаратов.

Следует учитывать возможность резкого ухудшения течения ИБС и АГ при внезапном прекращении лечения БАБ (синдром отмены). При этом учащаются приступы стенокардии, повышается АД, увеличивается агрегация тромбоцитов. БАБ следует отменять постепенно с уменьшением дозы на 50% за неделю.

**Взаимодействие БАБ с другими ЛС.** Усиливается антиангинальный эффект при комбинации с нитратами, уменьшаются побочные эффекты нифедипина, связанные с активацией симпатико-адреналовой системы. Сочетание с верапамилом эффективно, но в результате аддитивного действия возможны нежелательные явления (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, гипотензия, сердечная недостаточность). Усиливается брадикардия, вызываемая дигоксином. Усиливается действие барбитуратов. Потенцируется отрицательное инотропное действие хинидина, дизопирамида, новокаинамида. При назначении БАБ с клофелином отмечаются снижение АД и брадикардия, особенно в вертикальном положении больного. Сочетание с амиодароном усиливает антиаритмическое и антиангинальное действие. Рекомендуется избегать применения средств для наркоза — энфлурана, метоксифлурана, эфира, циклопропана, хлороформа из-за усиления  $\beta$ -блокирующего эффекта (фторотан безопасен).

Препараты, которые уменьшают активность микросомальных ферментов печени (циметидин, хлорпромазин), замедляют элиминацию липофильных БАБ. Наоборот, средства, повышающие активность микросомальных ферментов печени (барбитураты, дифенин, рифампицин, курение), ускоряют элиминацию липофильных БАБ и практически не влияют на метаболизм гидрофильных БАБ.

### **Характеристика основных $\beta$ -адреноблокаторов Неселективные $\beta$ -адреноблокаторы**

**Пропранолол** — своеобразный эталон средств с  $\beta$ -адреноблокирующей активностью. Биодоступность при приеме внутрь составляет  $36 \pm 10\%$ . Примерно 93% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии.  $T_{1/2}$  составляет 2—3 ч (у больных с печеночной недостаточностью  $T_{1/2}$  увеличивается). Объем распределения 3,9 л/кг. Препарат метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Только 0,5% дозы выводится почками. Препарат принимают через 4—6 ч.

**Надолол** отличается от других препаратов этой группы длительным действием и способностью улучшать функцию почек. Антиангинальная активность выше, чем у пропранолола. Кардиодепрессивное действие выражено меньше. Биодоступность надолола при приеме внутрь составляет  $30 \pm 10\%$ . Только 30% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии.  $T_{1/2}$  надолола составляет 20—24 ч (у больных с почечной недостаточностью  $T_{1/2}$  увеличивается). Эффективная концентрация достигается через 6—9 дней приема. Объем распределения 2,1 л/кг. В ходе метаболизма неактивные метаболиты не образуются. До 76% дозы выводится почками.

**Пиндолол** дает менее выраженный отрицательный инотропный эффект, чем пропранолол. Меньше, чем другие неселективные БАБ, влияет на  $\beta_2$ -адренорецепторы. Более безопасен при бронхоспазме и сахарном диабете. При АГ эффект пиндолола ниже, чем пропранолола.

Пиндолол практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте,

его биодоступность при приеме внутрь составляет 95%, только 40% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии.  $T_{1/2}$  пиндолола составляет 3—4 ч. Объем распределения 2,0 л/кг. В ходе метаболизма неактивные метаболиты не образуются. Около 35—40% дозы выводится почками. Принимают внутрь 3—4 раза в день.

### **Кардиоселективные $\beta$ -адреноблокаторы**

**Атенолол** —  $\beta$ -селективный адреноблокатор без собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Препарат можно принимать 1 раз в сутки, он обладает кардиоселективностью, практически лишен центрального побочного действия. К достоинствам препарата относится также низкая стоимость.

Биодоступность атенолола при приеме внутрь составляет 40+10%. Только 5% препарата в крови находится в связанном состоянии.  $T_{1/2}$  составляет 6—7 ч и значительно увеличивается у больных с хронической почечной недостаточностью. Объем распределения 0,7 л/кг. Около 85% препарата выводится почками, поэтому при хронической почечной недостаточности необходима коррекция дозы.

**Метопролол.** Кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор. Биодоступность при приеме внутрь составляет 50%, подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в печени, активных метаболитов не имеет. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в высоких концентрациях в грудном молоке.  $T_{1/2}$  колеблется от 3 до 7 ч, увеличен у лиц, относящихся к медленным метаболитаторам (см. главу 6). Объем распределения 5,6 л/кг. Только 5% дозы выводится почками, поэтому при почечной недостаточности значимой кумуляции в организме не наблюдается, у больных циррозом печени биотрансформация замедляется. Гипотензивный эффект наступает быстро:

систолическое АД начинает снижаться уже через 15 мин. Назначают при АГ и стенокардии 2 раза в сутки.

**Ацебутолол** оказывает собственное симпатомиметическое и мембраностабилизирующее действие.

Биодоступность ацебутолола при приеме внутрь составляет 40±10%. Примерно 26% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии.  $T_{1/2}$  составляет 3—4 ч, но  $T_{1/2}$  активных метаболитов (диацетолол) достигает 8—13 ч. Объем распределения 1,6 л/кг. Около 30—40% дозы выводится почками, при нарушении функции почек  $T_{1/2}$  не изменяется, но увеличивается  $T_{1/2}$  его метаболита диацетолола. Препарат назначают 1 или 2 раза в день.

**Бетаксолол** не обладает внутренней симпатомиметической активностью. В высоких дозах оказывает мембраностабилизирующее действие. Около 89—95% всасывается из желудочно-кишечного тракта, примерно половина препарата в крови находится в связанном с белками состоянии.  $T_{1/2}$  бетаксолола составляет 14-22 ч. Объем распределения 6,1 л/кг. Подвергается биотрансформации в печени, метаболиты фармакологической активностью не обладают и выводятся почками. Около 15% дозы выводится почками.

Бетаксолол назначают 1 раз в сутки.

### **Препараты с комбинированным механизмом действия**

**Лабеталол** является блокатором как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренорецепторов. Менее активен, чем отдельно взятые  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторы, блокирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы в

отношении 1:3. Гипотензивное действие связано в основном с уменьшением периферического сопротивления, снижением активности ренина плазмы. Сердечный выброс существенно не меняется или несколько снижается, содержание калия в крови увеличивается.

Биодоступность при приеме внутрь составляет 25%, через 2 ч концентрация в крови становится максимальной. На 50% связывается с белками плазмы.  $T_{1/2}$  лабеталола составляет 6-8 ч. Объем распределения 9,4 л/кг. Подвергается биотрансформации в печени. В ходе метаболизма неактивные метаболиты не образуются. Только 5% дозы выводится почками. При почечной недостаточности выведение препарата значимо не меняется.

**Карведилол** — блокатор  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Блокада  $\beta_1$ -адренорецепторов приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений без резкой брадикардии, снижению проводимости. В результате блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов расширяются периферические сосуды. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает некоторое повышение тонуса бронхов, сосудов микроциркуляторного русла, повышение тонуса и перистальтики кишечника.

Быстро всасывается при приеме внутрь, прием пищи может уменьшить адсорбцию, но не замедляет ее. При одновременном приеме с пищей снижается риск развития ортостатической гипотензии. Биодоступность карведилола 25-35%. Имеется эффект первого прохождения через печень, на интенсивность метаболизма могут влиять ингибиторы CYP2D6.  $T_{1/2}$  составляет 7—10 ч.

Наиболее серьезной НЛР при приеме карведилола становится ортостатическая гипотензия (около 2% случаев), поэтому после первого приема этого препарата больной должен несколько часов сидеть или лежать. Иногда после приема карведилола возникает боль в грудной клетке, нарушается толерантность к глюкозе, отмечается сонливость, проходящая через 7—10 дней регулярного приема препарата. Принимают внутрь 2 раза в день.

**Небиволол** — БАБ нового поколения, обладающий высокой селективностью как антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов, отличающийся от прочих препаратов этого класса непосредственным сосудорасширяющим действием путем стимуляции выработки эндотелием оксида азота. Применяется для лечения АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности. Побочные эффекты, свойственные другим БАБ, наблюдаются значительно реже. Иногда при приеме препарата отмечается головная боль. Титрования дозы не требуется.

## **16.5. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов**

**Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)** — ЛС, которые, блокируя мембранные каналы клеток, препятствуют току ионов кальция.

**Фармакодинамика.** Ионы кальция играют особую роль в поддержании функциональной активности клеток. Они регулируют сокращение мышечных волокон, выделение медиаторов нервными клетками, секрецию ферментов и гормонов. Значение внеклеточного и внутриклеточного кальция в сокращении мышц различных типов неодинаково. Так, для сокращения скелетной мышцы расходуется только кальций, находящийся в саркоплазматическом ретикулуме.

Сокращение сердечной мышцы на 95% обеспечивается кальцием из саркоплазматического ретикулума, а на 5% - внеклеточным затравочным кальцием. В клетках гладких мышц сосудов саркоплазматический ретикулум не развит, поэтому сокращение почти полностью зависит от внеклеточного кальция. Для поступления кальция в клетку используются ионные каналы: потенциалзависимые и рецепторзависимые. Потенциалзависимые каналы открываются при изменении мембранного потенциала. Различают несколько типов потенциалзависимых кальциевых каналов: L, T, N, P, R.

Существует несколько классификаций БМКК.

Классификация по химической природе:

- фенилалкиламины (верапамил);
- бензотиазепины (дилтиазем);
- дигидропиридины (нифедипин, никардипин, низолдипин, амлодипин);
- дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин).

Особенностями строения препаратов из разных химических групп определяются различия тканевой избирательности (табл. 16.13). Так, фенилалкиламины (верапамил) действуют преимущественно на сердце (особенно на проводящую систему) и в меньшей степени на артериальные сосуды. Дилтиазем примерно в равной степени действует на проводящую систему сердца и сосуды. Дигидропиридины (нифедипин), напротив, преимущественно влияют на артериальные сосуды и в незначительной степени на сердце. Дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин) избирательно влияют на артериальные сосуды головного мозга.

**Таблица 16.13.** Селективность (сосуды/миокард) и фармакологическое действие различных антагонистов кальция

Препарат	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)	Влияние на			Периферическая вазодилатация
		ЧСС	сократимость миокарда	проведение в атриовентрикулярном узле	
Дилтиазем	8,9	↓	↓	↓	↑
Верапамил	0,92	↓	↓↓	↓↓	↑
Нифедипин	20	↑	↓	—	↑↑
Нитрендипин	80	↑	↓	-	↑↑
Амлодипин	80	↑	↓	-	↑↑

Примечание. ↓ — снижение (отрицательное действие), ↑ — повышение (положительное действие).

По длительности действия БМКК делятся на короткодействующие препараты (верапамил, нифедипин, дилтиазем и др.) и длительно действующие препараты (изоптин SR, алтиазем PP, адалат SR, амлодипин и др.).

Недостатком БМКК короткого действия являются частые суточные колебания концентрации в крови и, следовательно, неустойчивый эффект. Длительно действующие препараты представлены двумя подгруппами:

- специальные лекарственные формы с замедленным высвобождением короткодействующего лекарства:
    - ретард-формы в виде таблеток или капсул с медленным выходом препарата (изоптин SR, алтиазем PP);
    - рапид-ретард-формы с двухфазным высвобождением препарата (адалат CL);
    - лекарственные терапевтические системы 24-часового действия (адалат GITS);
  - новые производные дигидропиридинов: нитрендипин, амлодипин и др.
- Существует также деление БМКК по поколениям. К первому поколению относят короткодействующие препараты, ко второму — длительно действующие ЛС.

**БМКК** блокируют L- и T-кальцийпроводящие каналы гладкомышечных клеток и снижают поступление в них кальция. Этот механизм приводит к снижению сердечного выброса (фенилалкиламины и бензотиазепины), уменьшению периферического сопротивления артериол (дигидропиридины) и снижению АД. Снижение АД вызывает активацию симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Фенилалкиламины и бензотиазепины нейтрализуют стимулирующее влияние катехоламинов на миокард путем прямого кардиодепрессивного действия, а использование дигидропиридинов (особенно короткого действия) может привести к тахикардии и увеличению потребности миокарда в кислороде.

Препараты снижают тонус коронарных сосудов и увеличивают коронарный кровоток. Расслабление артериол под влиянием БМКК существенно снижает постнагрузку на сердце. Перечисленные эффекты создают щадящие условия для сердечной деятельности и увеличивают доставку кислорода. Препараты обладают кардиопротективными свойствами: уменьшают повреждение митохондрий в кардиомиоцитах, увеличивают концентрацию АТФ, стимулируют коллатеральный кровоток в ишемизированном миокарде; при АГ вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка.

Верапамил и дилтиазем снижают автоматизм синусового и атриовентрикулярного узлов и эктопических очагов, уменьшают проводимость в атриовентрикулярном узле и увеличивают эффективный рефрактерный период предсердий.

БМКК благоприятно влияют на почки. Они вызывают релаксацию почечных артерий, улучшают клубочковую фильтрацию и повышают выделение почками натрия, что способствует гипотензивному эффекту.

БМКК угнетают агрегацию тромбоцитов, обладают антиатерогенными свойствами. БМКК применяют при артериальной гипертензии, ИБС, аритмиях, гипертрофической кардиомиопатии, нарушениях мозгового кровообращения.

Фармакодинамические параметры основных БМКК представлены в табл. 16.14, 16.15.

Фармакокинетика БМКК — см. табл. 16.15.

**Таблица 16.14.** Фармакодинамика некоторых БМКК

Препарат	Латентный период		Длительность действия		Число приемов в сутки при назначении внутрь
	Внутривенно, мин	внутри, ч	Внутривенно, мин	внутри, ч	
Верапамил	3-5	1	10-20	6	3
Нифедипин	1-3	0,5-1	20	4-6	3
Дилтиазем	1-3	0,5	30	6	3

**Таблица 16.15.** Фармакокинетические параметры некоторых БМКК

Препарат	Биодоступность, %	T1/2, ч	Связь с белками плазмы, %	Объем распределения, л/кг	Экскреция с мочой, %	Активные метаболиты
Амлодипин	64	34	97	21	-	Нет
Дилтиазем	40	3-5	70-80	3,3-5,1	2-4	Есть
Фелодипин	13-16	10-18	99	0,6-1,5	0	Нет
Исрадипин	17	9	97	2,9	0	Нет
Никардипин	35	9	95	0,6	<0,1	Нет
Нифедипин	40-70	2-5	92-99	0,6-1,5	<1	Нет
Нимодипин	13	5	95	0,9-2,3	0,1	Нет
Верапамил	20-35	6-12	90	3,4-6,1	3,4	Есть

### НЛР

Существенные НЛР при использовании БМКК в терапевтических дозах встречаются редко. Основные НЛР подразделяются на группы:

- в результате *влияния на сосуды*: головная боль, головокружение, приливы (7—10% больных), сердцебиение, отеки стоп (5-15% больных), проходящая гипотензия;

- в результате *влияния на сердце*: снижение проводимости и силы сердечных сокращений (особенно у верапамила), брадикардия (верапамил и дилтиазем у 25% больных);

- желудочно-кишечные расстройства (запор у 20% больных, понос, тошнота у 3%).

### Критерии эффективности и безопасности

При назначении БМКК необходимо следить за АД, ЧСС, проводимостью

(дигидропиридины учащают ритм, фенилалкиламины и бензотиазепины урежают ритм, снижают проводимость и удлиняют интервал  $P-Q$ ) и сократимостью миокарда (данные ЭхоКГ).

Кроме того, при применении короткодействующих дигидропиридинов (нифедипина) для лечения АГ существует повышенный риск смерти или развития сердечно-сосудистых осложнений. Следует избегать применения короткодействующих препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда. При гипертонических кризах не рекомендуется назначать сублингвальные короткодействующие формы нифедипина, поскольку они вызывают резкое снижение АД и тем самым могут провоцировать развитие ишемии миокарда, головного мозга и почек. Длительно действующие формы верапамила, дилтиазема, нифедипина переносятся лучше. Длительное применение БМКК нежелательно при систолической дисфункции левого желудочка, синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде II—III степени, в начале беременности и в период лактации.

**Противопоказания.** Препараты не назначают при кардиогенном шоке, выраженной брадикардии (верапамил, дилтиазем), артериальной гипотензии, сердечной недостаточности.

#### Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия представлены в табл. 16.16.

Таблица 16.16. Взаимодействие БМКК с ЛС других групп

Лекарственное средство	Характер взаимодействия	Примечания
Все БМКК		
Препараты, интенсивно связывающиеся с белками плазмы	Увеличение концентрации свободной фракции одного из препаратов	Коррекция дозы
Ингибиторы микросомально-го окисления (циметидин)	Увеличение концентрации БМКК (кроме амлодипина) в крови	Коррекция дозы, контроль за ЧСС, проводимостью, сократимостью, АД
Индукторы микросомального окисления (фенобарбитал, сульфипиразон, рифампицин)	Уменьшение концентрации БМКК крови	Коррекция дозы БМКК
Тиазидные диуретики	Усиление гипотензивного действия	Коррекция дозы, контроль АД
Ингибиторы АПФ	То же	То же
$\alpha$ -адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия, увеличение риска ортостатической гипотензии	Тщательное наблюдение за больными, контроль АД

Циклосерин	Никардипин, дилтиазем, фелоди-пин, верапамил тормозят метаболизм циклосерина и увеличивают его концентрацию в крови	Коррекция дозы циклосерина во избежание появления его токсических эффектов
<b>Производные фенилалкиламина (верапамил, бепридил, лидофлазин и др.) и бензотиазе-пинов (дилтиазем и др.)</b>		
БАБ	Выраженное отрицательное хроно-тропное (вплоть до остановки сердца), инотропное (вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности) и дромotropное (вплоть до полной АВ-блокады) действие	Опасная комбинация, хотя ее применение может быть оправдано при лечении резистентных к терапии нарушений ритма, тяжелых форм стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахикардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью Контроль за сократимостью, проводимостью, ЧСС Противопоказано внутривенное введение В-адреноблокаторов на фоне лечения верпамиллом или наоборот
Нитраты	Суммация антиангинального и гипотензивного действия, уменьшение рефлексорной тахикардии, вызываемой нитратами	Рациональная комбинация, необходим контроль АД
Сердечные гликозиды	Чрезмерное снижение ЧСС, замедление атриовентрикулярной проводимости Верапамил вытесняет дигитоксин из связи с белками, замедляет выведение дигоксина почками	Коррекция дозы сердечных гликозидов, контроль проводимости, ЧСС
Мембраностабилизирующие антиаритмические средства (класса 1a)	Выраженные отрицательные ино-, хроно- и дромotropные эффекты, а также тахикардия в результате антеградного проведения импульсов через добавочные пути проведения	Не рекомендуется назначение верапамила ранее 48 ч после завершения лечения антиаритмическими средствами класса 1a
Амиодарон	Опасность остановки сердца	Сочетание недопустимо
<b>Верапамил, дилтиазем</b>		

Карбамазепин	Увеличение концентрации карба-мазепина в крови из-за подавления его метаболизма	Коррекция дозы карбамазепина
<b>Производные дигидропиридина (нифедипин, никардипин, исрадипин, амлодипин, нимодипин и др.)</b>		
БАБ	Суммация и потенцирование антиангинальных и гипотензивных эффектов, устранение рефлекторной тахикардии, вызванной производными дигидропиридина	Рациональная антиангинальная и гипотензивная комбинация Необходим контроль АД
Нитраты	Суммация антиангинальных эффектов. Возможны рефлекторная тахикардия и артериальная гипотензия	Нерациональная комбинация (за исключением случаев исходной брадикардии)
<b>Нифедипин</b>		
Пропранолол	Пропранолол, уменьшая печеночный кровоток и печеночный клиренс нифедипина, приводит к увеличению его концентрации в крови, что может усилить гипотензивное действие	Коррекция дозы, контроль АД
Фенитоин	Увеличение концентрации фенитоина в крови вследствие его вытеснения из связи с белками плазмы крови	Коррекция дозы фенитоина
<b>Исрадипин</b>		
Пропранолол	Увеличение биодоступности пропранолола	Контроль АД, ЧСС, проводимости и сократимости

### Характеристика основных препаратов

**Верапамил** - производное фенилалкиламинов, первый БМК.К. Оказывает антиаритмическое, антиангинальное и гипотензивное действие, снижает потребность миокарда в кислороде путем снижения сократимости миокарда и уменьшения ЧСС. Вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока. Как антиаритмик эффективен при наджелудочковых аритмиях (подробнее см. главу 15).

**Нифедипин** — производное дигидропиридина.

**Фармакодинамика.** Расслабляет коронарные и периферические сосуды и снижает АД, увеличивает коронарный кровоток. Оказывает отрицательное инотропное действие, не влияет на проводимость в миокарде, не имеет антиаритмических свойств. При длительном применении снижает частоту образования новых атеросклеротических повреждений коронарных сосудов, блокирует агрегацию тромбоцитов.

**Фармакокинетика** препарата представлена в табл. 16.15. У пожилых больных период полужизни препарата вдвое больше, чем у молодых. При сублингвальном применении действие начинается через 5—10 мин, достигая максимума через 15—30 мин. Препарат менее липофилен по сравнению с верапамилом, поэтому меньше проникает в ткани. Нифедипин метаболизируется в печени; неактивные метаболиты выводятся почками.

Применение короткодействующих форм нифедипина приводит к тахикардии и увеличению потребности миокарда в кислороде, что существенно ограничивает его использование при АГ и ИБС. Недостаток нифедипина заключается и в малой длительности действия с необходимостью многократного приема, что не только создает неудобства для больных, но и служит причиной значительного суточного колебания АД. Для длительного лечения АГ показано применение ретард-форм нифедипина или дигидропиридинов второго поколения.

**Адалат SL** — лекарственная форма с двухфазным высвобождением нифедипина, содержащая микрогранулы быстровысвобождающегося лекарства (5 мг) и нифедипина замедленного высвобождения (15 мг). Препарату свойственны быстрое начало действия и увеличенная длительность терапевтического эффекта (до 8—10 ч).

**Адалат GITS** (GITS — gastrointestinal therapeutic system) — длительно действующие терапевтические системы, основанные на выходе препарата из лекарственной формы под влиянием осмоса. GITS-система состоит из двух слоев: первый содержит препарат, а второй — полимерное осмотически активное вещество. Двухслойная таблетка покрыта водонепроницаемой нерастворимой мембраной, в которой со стороны лекарства лазером пробито отверстие. При попадании системы в желудок вода, проникая через мембрану, превращает действующее вещество в суспензию, одновременно связываясь с осмотически активным наполнителем. Наполнитель выталкивает суспензию нифедипина через лазерное отверстие с постоянной скоростью. Длительность действия такого препарата 1 сут. В данном случае из-за медленного развития вазодилатирующего эффекта симпатико-адренальная система активизируется незначительно. При использовании пролонгированных препаратов концентрация норадреналина в крови практически не изменяется. Это позволяет существенно уменьшить выраженность рефлекторной тахикардии и ускорить обратное развитие гипертрофии левого желудочка. В целом применение пролонгированных препаратов уменьшает частоту НЛР в 3—4 раза.

**НЛР.** При применении нифедипина могут появиться аллергические реакции (высыпания на коже и лихорадка), нарушения сна, нарушение зрения. Очень редко бывают гематологические нарушения (тромбоцитопения, лейкопения, анемия), аллергический гепатит, гингивит, депрессия и параноидальный синдром, обморок, временное нарушение функции печени. Для короткодействующего нифедипина характерны тахикардия, повышение потребности миокарда в кислороде, колебания АД.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При применении нифедипина в сочетании с сердечными гликозидами дозу последних нужно уменьшить на 40—50%. При сочетании нифедипина с БАБ возможна гипотензия. Циметидин и дилтиазем повышают концентрацию нифедипина в крови.

**Нитрендипин** - длительно действующее производное дигидропиридина.

Обладает гипотензивной и антиангинальной активностью. Биодоступность 60—70%. Период полужизни 8—12 ч.

**Фелодипин** — препарат с высокой вазоселективностью, в 7 раз превышающей таковую нифедипина. Оказывает умеренное диуретическое (натрийуретическое) действие. У препарата низкая биодоступность — 15%. Латентный период при внутривенном введении 10—15 мин, при приеме внутрь 45 мин.

**Исрадипин** снижает АД и оказывает умеренное диуретическое действие. Не угнетает сократимость миокарда, возможно развитие умеренной тахикардии. Биодоступность исрадипина увеличивается у пациентов пожилого возраста и при нарушениях функции печени.

**Амлодипин** - длительно действующий БМКК, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Биодоступность 60-80%. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 6—12 ч, стабильная концентрация в плазме достигается через 7—8 дней постоянного приема препарата. Препарат подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, период полужизни до 50 ч. При ИБС амлодипин можно назначать как средство монотерапии и в комбинации с другими антиангинальными средствами. Возможно применение амлодипина при диастолической дисфункции миокарда.

**Дилтиазем** — производное бензотиазепинов.

**Фармакодинамика.** По фармакодинамическим свойствам дилтиазем занимает промежуточное положение между верапамилем и нифедипином. Он снижает активность синусового узла и угнетает атриовентрикулярную проводимость в меньшей степени, чем верапамил, а на общее периферическое сопротивление сосудов влияет меньше, чем нифедипин.

**Фармакокинетика** представлена в табл. 16.15. Дилтиазем метаболизируется в печени с появлением активного метаболита — дезацетилдилтиазема, выводится почками преимущественно в виде метаболитов и только 2—4% в неизменном виде.

Препарат применяют при артериальной гипертензии, для профилактики приступов стенокардии, в том числе вазоспастической (стенокардии Принц-метала), для профилактики наджелудочковых аритмий (пароксизмальная над-желудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия).

НЛР те же, что для всех БМКК.

Препарат не применяют при синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости.

## 16.6. Клиническая фармакология $\alpha$ -адреноблокаторов

Блокаторы  $\alpha$ -адренергических рецепторов используются для лечения артериальной гипертензии более 40 лет. Классификация препаратов основана на их избирательности по отношению к различным рецепторам. Выделяют неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы (дигидрированные алкалоиды спорыньи, тро-пафен, фентоламин) и селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы (празозин, доксазо-зин, теразозин).

В настоящее время при артериальной гипертензии используют селективные  $\alpha$ -адреноблокаторы, которые при длительном применении по гипотензивному действию сопоставимы с тиазидными диуретиками,  $\alpha$ -адреноблока-торами,

антагонистами кальция и ингибиторами АПФ. Препараты, блокируя

$\alpha$ -адренорецепторы, снижают системное сосудистое сопротивление, вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка, улучшают липидный состав крови. Они существенно снижают содержание в крови общего холестерина за счет ЛПНП и одновременно повышают уровень ЛПВП. Препараты повышают чувствительность тканей к инсулину и вызывают небольшое снижение уровня глюкозы. Большое количество  $\alpha$ -адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря позволяет использовать препараты у больных с аденомой предстательной железы для улучшения мочеиспускания.

**Празозин** — селективный  $\alpha$ -адреноблокатор короткого действия, при приеме внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность 60%. Более 90% празозина связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация в крови определяется через 2-3 ч. Период полужизни 3-4 ч. Латентный период препарата 30—60 мин, длительность действия 4—6 ч. Метаболизируется в печени. 90% празозина и его метаболитов выводятся через кишечник, остальная часть — через почки. Препарат принимают 2-3 раза в сутки. Празозину свойствен эффект первой дозы — резкое снижение АД после приема первой дозы препарата, поэтому его принимают лежа, особенно первый раз, а лечение начинают с малых доз (0,5-1 мг). Препарат вызывает постуральную гипотензию, слабость, сонливость, головокружение, головную боль. Из-за малой продолжительности действия и НЛР празозин не получил широкого распространения при лечении АГ.

**Доксазозин** — длительно действующий  $\alpha$ -адреноблокатор, не обладает эффектом первой дозы. Доксазозин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища замедляет всасывание препарата примерно на 1 ч. Биодоступность 65—70%. Максимальная концентрация в крови определяется через 2-3,5 ч после приема препарата. Период полужизни 16-22 ч. Длительность действия 18—36 ч. Доксазозин назначают 1 раз в сутки. При приеме препарата на ночь максимальный эффект наступает в период утреннего подъема АД, который связывают с циркадианной активацией симпатико-адреналовой системы. По данным многолетних клинических наблюдений, монотерапия доксазозином эффективна у 66% больных. Доксазозин вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, снижает повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. Препарат облегчает отхождение мочи у больных с аденомой предстательной железы.

**НЛР.** Головокружение, слабость, сонливость, гипотензия. При недостаточной эффективности доксазозин комбинируют с БМКК, ингибиторами АПФ, мочегонными средствами.

**Фентоламин** — неселективный  $\alpha$ -адреноблокатор. В основном используется при лечении гипертонических кризов, связанных с гиперкатехоламинемией, например, у больных феохромоцитомой. Кроме того, фентоламин применяют с диагностической целью при подозрении на феохромоцитому. Фентоламин и другие неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы в настоящее время не используются для лечения АГ, так как часто вызывают ортостатическую гипотензию, тахикардию, головокружение, слабость.

### **Блокаторы $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторов**

**Лабеталол** является  $\beta$ -адреноблокатором, одновременно обладает и  $\alpha$ 1-

адреноблокирующим эффектом. Лабеталол как  $\alpha$ -адреноблокатор в 2-7 раз менее активен, чем фентоламин, а как  $\beta$ -адреноблокатор в 5—18 раз менее активен, чем анаприлин. Препарат оказывает гипотензивное действие в основном в результате снижения периферического сопротивления сосудов. На величину сердечного выброса и ЧСС лабеталол влияет мало. При приеме внутрь быстро всасывается. Максимальная концентрация препарата в крови определяется через 2 ч после приема внутрь. Связывается с белками плазмы на 50%. Период полужизни 4 ч.

**НЛР.** Головокружение, головная боль, тошнота. Лабеталол противопоказан больным с хронической сердечной недостаточностью III—IV класса, атрио-вентрикулярной блокадой, при склонности к бронхоспазму. Лабеталол можно комбинировать с диуретиками.

### **16.7. Применение диуретиков в фармакотерапии артериальной гипертензии (подробно клиническая фармакология диуретиков рассматривается в главе 25)**

Мочегонные средства применяют при АГ давно, но сначала их использовали как вспомогательные. В настоящее время тиазидные диуретики являются препаратами выбора при длительной монотерапии артериальной гипертензии.

Роль увеличения концентрации ионов натрия в плазме и сосудистой стенке в патогенезе гипертензии общеизвестна, поэтому основное место в лечении артериальной гипертензии отводят салуретическим средствам - препаратам, механизм которых связан с угнетением реабсорбции натрия и хлора. К ним относятся производные бензотиадиазина и тиазидоподобные диуретики. В качестве монотерапии тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах эффективны у 25—65% больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии. В экстренных ситуациях, например при гипертоническом кризе, используют петлевые диуретики: фуросемид и этакриновую кислоту. Иногда в качестве монотерапии применяют калийсберегающие диуретики. Эта группа чаще играет вспомогательную роль, их обычно назначают с тиазидными и петлевыми диуретиками с целью уменьшения потери калия.

Первоначальное снижение АД при использовании диуретиков-салуретиков связано с увеличением экскреции натрия, уменьшением объема плазмы и снижением сердечного выброса. Через 2 мес лечения диуретическое действие снижается, сердечный выброс нормализуется. Это связано с компенсаторным повышением концентрации ренина и альдостерона, которые препятствуют потере жидкости. Гипотензивное действие диуретиков на этом этапе объясняется снижением периферического сосудистого сопротивления скорее всего из-за уменьшения концентрации ионов натрия в клетках гладких мышц сосудов. Диуретические средства снижают как систолическое, так и диастолическое АД, незначительно влияют на сердечный выброс.

При применении диуретиков в качестве средств, снижающих АД, следует учитывать продолжительность их действия (табл. 16.17), чтобы обеспечить постоянство гипотензивного эффекта в течение всего дня.

**Таблица 16.17.** Продолжительность гипотензивного эффекта некоторых диуретиков

лс	Суточная доза, мг	Продолжительность эффекта, ч
Гидрохлортиазид	6,25-50	12-18
Индапамид	1,25-2,5	24
Фуросемид	40-480	4-6
Спиронолактон	25-100	8-12
Триамтерен	50-100	12

Применение мочегонных средств при артериальной гипертензии снижает вероятность инсульта. Возможность развития инсульта и декомпенсации хронической сердечной недостаточности более всего снижается при длительном применении сравнимых доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (не менее 50 мг/сут гидрохлортиазида или клопамида). При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может снижаться скорость клубочковой фильтрации, поэтому эти препараты (за исключением индапамида) не рекомендуются в качестве монотерапии у больных с нарушенной функцией почек. Тиазидные диуретики не следует применять при длительной монотерапии артериальной гипертензии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом. Исследования показывают, что применение тиазидных диуретиков у таких больных существенно повышает их смертность. При лечении артериальной гипертензии у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом применение тиазидных диуретиков допустимо, но в небольших дозах (не более 25 мг/сут гидрохлортиазида или клопамида). Диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии левого желудочка, поэтому их можно применять у больных с гипертрофией левого желудочка. С целью монотерапии тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяют в низких дозах. Увеличение дозы диуретика не только приводит к усилению гипотензивного эффекта, но и увеличивает риск НЛР. Мочегонные средства усиливают гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов (см. также главу 25).

### 16.8. Клиническая фармакология гипотензивных средств центрального действия

ЛС центрального действия снижают активность сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

**Клонидин** (клофелин) — производное имидазолина, стимулятор центральных  $\alpha_2$ -адрено- и 1,-имидазолиновых рецепторов.

**Фармакодинамика.** Препарат стимулирует рецепторы ядер солитарного тракта продолговатого мозга, что приводит к угнетению нейронов сосудодвигательного центра и снижению симпатической иннервации. Гипотензивное действие препарата является следствием снижения сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов. При внутривенном введении лекарства гипотензивному действию может предшествовать кратковременное повышение АД из-за стимуляции  $\alpha_2$ -адренорецепторов сосудов.

**Фармакокинетика.** Клофелин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. При приеме внутрь латентный период препарата 30-60 мин, при внутривенном введении 3-6 мин. При приеме внутрь максимальная концентрация в крови достигается через 3-5 ч, период полужизни 12-16 ч, при нарушении функции

почек увеличивается до 41 ч. Клофелин выводится из организма почками в основном в виде метаболитов.

**НЛР.** При внезапной отмене препарата возникает синдром отмены - резкое повышение АД. Он оказывает седативное и гипногенное действие, потенцирует центральные эффекты алкоголя, седативных средств, депрессантов. При комбинировании клофелина с трициклическими антидепрессантами повышается АД. Препарат снижает аппетит, секрецию слюнных желез, задерживает натрий и воду. Он противопоказан при атеросклерозе сосудов головного мозга, депрессии, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а также больным, чья профессия требует повышенного внимания.

При одновременном приеме этанола (алкоголь) развиваются выраженная гипотензия и коллапс.

**Метилдопа** превращается в  $\alpha$ -метилнорадреналин, который является стимулятором центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов в солитарном тракте.

**Фармакодинамика.** Опосредованное снижение активности сосудодвигательного центра приводит к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов и снижению АД. На сердечную деятельность препарат влияет незначительно. Увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Оказывает небольшое седативное действие. В экспериментальных исследованиях не выявлено неблагоприятного влияния препарата на плод, в связи с чем метилдопа можно использовать как препарат выбора при лечении артериальной гипертензии у беременных.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь всасывается 20-50% препарата. Максимальное гипотензивное действие развивается через 4-6 ч, длительность действия препарата до 1 сут, связывание с белками плазмы 20%. Метаболизируется в печени, выводится почками.

**НЛР.** Метилдопа может вызывать сонливость, сухость во рту, задержку ионов натрия и воды, редко агранулоцитоз, миокардит, гемолитическую анемию. Метилдопу не комбинируют с трициклическими антидепрессантами и симпатомиметическими аминами из-за возможности повышения АД. **Моксонидин** - агонист 1,-имидазолиновых рецепторов. **Фармакодинамика.** Активация имидазолиновых рецепторов в ЦНС приводит к снижению активности сосудодвигательного центра и уменьшению периферического сопротивления сосудов. Моксонидин эффективен при монотерапии артериальной гипертензии. Он более безопасен, чем клофелин, пропранолол, каптоприл, нифедипин. Седативный эффект выражен значительно меньше, чем у других препаратов центрального действия.

В отличие от клонидина моксонидин не вызывает синдрома отмены. **Фармакокинетика.** Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает высокой биодоступностью (88%). Максимальная концентрация в крови регистрируется через 0,5-3 ч. 90% препарата выводится почками, в основном (70%) в неизменном виде. Несмотря на короткий период полужизни (около 3 ч), он контролирует АД в течение суток.

**НЛР.** Моксонидин может вызывать утомляемость, головные боли, головокружение, нарушение сна.

**Противопоказаниями** для назначения препарата являются синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II—III степени, выраженная

брадикардия, тяжелые аритмии, нестабильная стенокардия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Сочетание моксонидина с другими гипотензивными средствами усиливает их антигипертензивный эффект. Препарат потенцирует эффекты средств, угнетающих ЦНС, — этанола, транквилизаторов, барбитуратов.

### 16.9. Клиническая фармакология вазодилататоров

Вазодилататоры для лечения артериальной гипертензии представлены препаратами с преимущественным действием на артерии (гидралазин, диазоксид и миноксидил) и со смешанным действием (нитропруссид натрия) (табл. 16.18.). Артериоларные вазодилататоры расширяют резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии) и снижают общее периферическое сопротивление. При этом происходит рефлекторное увеличение ЧСС и повышение сердечного выброса. Повышаются активность симпатико-адреналовой системы и секреция ренина. Препараты вызывают задержку натрия и воды. Вазодилататоры смешанного действия вызывают еще и расширение емкостных сосудов (венул, мелких вен) с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

**Таблица 16.18.** Эффекты вазодилататоров

ЛС	Относительное действие на артерии и вены
Вазодилататоры : гидралазин миноксидил нитропруссид нитроглицерин	Артерии » вены Артерии » вены Артерии = вены Вены > артерии
Блокаторы медленных кальциевых каналов	Артерии » вены
Ингибиторы АПФ	Артерии > вены
Блокаторы α-адренорецепторов	Артерии = вены

**Гидралазин** из-за множества НЛР (тахикардия, боли в области сердца, покраснение лица, головная боль, волчаночноподобный синдром) используется редко и только в готовых комбинациях (адельфан). Он противопоказан при язве желудка, аутоиммунных процессах.

**Диазоксид** — артериоларный вазодилататор, активатор калиевых каналов. Влияние на калиевые каналы приводит к гиперполяризации мембраны мышечных клеток, что снижает поступление внутрь клеток ионов кальция, необходимых для поддержания сосудистого тонуса. Препарат вводят внутривенно при гипертоническом кризе. Длительность действия около 3 ч.

**НЛР.** Гипергликемия, ишемия мозга или сердца. Препарат противопоказан при нарушениях мозгового кровообращения, в остром периоде инфаркта миокарда.

**Миноксидил** - артериоларный вазодилататор, активатор калиевых каналов. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Период полужизни 4 ч. Миноксидил принимают внутрь 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу. При местном применении вызывает активный рост волос, что можно использовать для лечения облысения.

**Нитропруссид натрия** — смешанный артериовенозный вазодилататор. Гипотензивное действие связано с высвобождением из молекулы лекарства окиси азота, которая действует аналогично эндогенному эндотелийрасслабляюще-му

фактору. Таким образом, его механизм действия схож с нитроглицерином. Нитропруссид натрия вызывает повышение ЧСС, не увеличивая сердечного выброса. Однако при снижении сократительной функции левого желудочка препарат увеличивает сердечный выброс, его можно применять при сердечной недостаточности и отеке легких. Нитропруссид натрия вводят внутривенно, так как при приеме внутрь он не оказывает гипотензивного действия. При внутривенном введении латентный период препарата 1—5 мин, после окончания введения он действует еще 10—15 мин. Нитропруссид натрия применяют при гипертонических кризах, острой левожелудочковой недостаточности.

**НЛР.** Головная боль, беспокойство, тахикардия.

### 16.10. Клиническая фармакология симпатолитиков

К симпатолитикам относятся резерпин, октадин. Эти препараты нарушают передачу возбуждения, действуя пресинаптически. Влияя на окончания адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. На адренорецепторы эти ЛС не влияют. В настоящее время эти препараты используются редко.

**Резерпин** — алкалоид раувольфии. Препарат нарушает депонирование норадреналина в везикулах, что приводит к его разрушению цитоплазматической моноаминоксидазой. Резерпин уменьшает содержание норадреналина в сердце, сосудах, ЦНС и других органах. Гипотензивный эффект резерпина при приеме внутрь развивается постепенно в течение 7-10 дней, после внутривенного введения — в течение 2—4 ч. Резерпин оказывает гипотензивное действие только у 25% больных даже при мягкой гипертензии.

**НЛР.** Сонливость, депрессия, боли в желудке, диарея, брадикардия, бронхоспазм. Препарат вызывает задержку натрия и воды в организме. При длительном применении возможно развитие лекарственного паркинсонизма.

**Октадин** нарушает процесс высвобождения норадреналина и препятствует обратному захвату медиатора симпатическими окончаниями. Снижение АД обусловлено уменьшением сердечного выброса и снижением общего периферического сопротивления сосудов. Биодоступность препарата 50%. Период полужизни около 5 дней.

**НЛР.** Препарат вызывает постуральную гипотензию, резкую брадикардию, задержку в организме натрия и воды, головокружение, слабость, набухание слизистой оболочки носа, диарею.

**Противопоказания.** Выраженный атеросклероз, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, почечная недостаточность, феохромоцитомы.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для лечения артериальной гипертензии применяются фармакологически обоснованные официальные комбинации ЛС. **Адельфан** содержит резерпин и гидралазин, **адельфан-эзидрекс** — кроме того, дихлортиазид, а **адельфан-эзидрекс К** - хлорид калия. В состав **трирезиды К** входят резерпин, дигидралазин, гидрохлортиазид, хлорид калия. **Кристепин** содержит резерпин,  $\alpha$ -адреноблокатор дигидроэргокристин и клопамид, **капозид** — каптоприл и гидрохлортиазид. Поскольку большинство комбинированных препаратов содержат резерпин (кроме капозиды), их применение ограничено. Единственное достоинство этих комбинаций заключается в их низкой цене.

# ГЛАВА 17

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### 17.1. Хроническая сердечная недостаточность

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)** - это синдром, развивающийся в исходе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца и хронической гиперактивации нейрогормональных систем. Основные проявления ХСН — одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость, ограничение физической активности и избыточная задержка жидкости в организме. Выраженность симптомов может варьировать от минимальных, возникающих только при выполнении значительных нагрузок, до значительных отеков и тяжелой одышки в состоянии покоя. ХСН имеет прогрессирующее течение с постепенным (в течение 1—5 лет) нарастанием симптомов и снижением эффективности лечения.

Для больных, у которых по данным инструментальных исследований имеется снижение насосной функции левого желудочка, но отсутствуют явные симптомы ХСН, применяется специальное определение — *бессимптомная дисфункция левого желудочка*.

**Эпидемиология.** В возрасте до 50 лет ХСН отмечается только у 1% населения, но у людей старше 65 лет распространенность ХСН может достигать 6—8%, а к 80 годам симптомы сердечной недостаточности отмечаются почти у 10% населения. Сегодня ХСН - ведущая причина госпитализации больных в возрасте 65 лет и старше.

### Этиология и патогенез

ХСН может развиваться на фоне практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы, но наиболее частыми ее причинами являются ИБС и артериальная гипертензия. На долю этих заболеваний приходится более половины всех случаев ХСН, при этом сахарный диабет, гипертрофия миокарда левого желудочка или злоупотребление алкоголем значительно увеличивают риск возникновения ХСН. Наиболее частые причины развития ХСН:

- ИБС;
- артериальная гипертензия;
- кардиомиопатии (общее название группы болезней с поражением миокарда неишемической природы):
  - идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;
  - гипертрофическая кардиомиопатия;
  - алкогольная кардиомиопатия;
  - кардиомиопатия на фоне сахарного диабета;
  - кардиомиопатии вирусной природы (вирусы Коксаки В, эховирусы);
  - кардиомиопатии при амилоидозе и саркоидозе;
  - токсические кардиомиопатии;
  - кардиомиопатии у больных гипотиреозом (см. главу 28);
  - кардиомиопатии у пожилых;
  - пороки сердца;
  - заболевания перикарда (серозная оболочка, покрывающая сердце снаружи и состоящая из двух листков);
  - длительно существующие тахиаритмии (см. главу 15).

У больных ИБС вследствие хронической коронарной недостаточности клетки миокарда прогрессивно теряют жизнеспособность, что приводит к снижению его сократимости, дилатации (расширению) камер сердца и развитию ХСН. Если ИБС осложняется инфарктом миокарда, в зоне поражения формируется рубец, снижается сократимость и происходит дилатация полости левого желудочка. Эти процессы способствуют прогрессирующему снижению насосной функции сердца в целом и развитию ХСН.

При артериальной гипертензии развивается гипертрофия миокарда, благодаря которой сердце может долго сохранять нормальную насосную функцию даже при дополнительном сопротивлении сосудов, вызванном повышением АД (увеличение постнагрузки). Однако гипертрофия вызывает нарушение ди-астилического наполнения сердца кровью, что также может приводить к снижению сердечного выброса и развитию ХСН.

При пороках сердца нарушается нормальная работа клапанов, что приводит к перегрузке его камер повышенным объемом крови, с развитием их дилатации и снижением сердечного выброса. В остальных случаях причина развития ХСН заключается в диффузном поражении миокарда алкоголем, токсичными веществами или вирусами.

Уменьшение сердечного выброса у больного с начальными проявлениями ХСН сопровождается компенсаторной активацией симпатико-адреналовой системы (медиаторы норадреналин и адреналин), системы натрийуретических факторов и

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензин II и альдостерон). На начальных этапах ХСН удается компенсировать снижение насосной функции сердца за счет увеличения ЧСС, повышения АД и силы сердечных сокращений, а также в результате задержки натрия и жидкости в организме. Однако высокие концентрации нейрогормонов со временем вызывают дополнительную гипертрофию миокарда, ишемию и энергетическое истощение его клеток, а кроме того, оказывают прямое токсическое действие, вызывая некроз и гибель клеток. В результате замыкается порочный круг, вызывающий у больных с ХСН прогрессивное снижение насосной функции сердца и гибель клеток миокарда. Активизация натрийуретического пептида и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к значительной задержке в организме натрия и жидкости (перегрузка объемом), при этом часть жидкости не удерживается в сосудистом русле и распределяется в тканях организма:

- в подкожной клетчатке — **отеки**;
- в плевральной полости<sup>1</sup> — **гидроторакс**;
- в брюшной полости - **асцит**;
- в строме легких — **отек легких**.

**Симптомокомплекс ХСН.** На ранних этапах ХСН может протекать бессимптомно, наиболее ранними признаками являются утомляемость, сердцебиения и одышка при физической нагрузке, которую ранее больной переносил адекватно. Развернутая клиническая симптоматика ХСН возникает только при задержке жидкости в организме и при нарастании перегрузки объемом.

Симптомы и жалобы больных при перегрузке объемом сердечно-сосудистой системы:

- повышенная утомляемость при физической нагрузке;
- одышка при физической нагрузке;
- ортопноэ (появление/усиление одышки в положении лежа);
- никтурия (частое мочеиспускание в ночные часы);
- анорексия.

Объективные признаки, выявляемые при исследовании больного:

- периферические отеки;
- расширение яремных вен (в переднебоковых отделах шеи);
- увеличение печени;
- выпот в плевральной и брюшной полостях;
- влажные хрипы при аускультации легких.

У больного с ХСН одышка в покое уменьшается в вертикальном положении (ортопноэ), так как при этом снижается венозный возврат к сердцу (часть крови депонируется в венах нижних конечностей) и уменьшается преднаг-рузка.

При объективном осмотре у больного можно обнаружить отеки (чаще всего на нижних конечностях), вздутие шейных вен, увеличение печени, скопление жидкости в брюшной (асцит) и плевральной (гидроторакс) полостях. Жидкость может накапливаться в строме легких или пропотевать в альвеолы<sup>1</sup>. В последнем случае в нижних отделах легких выслушиваются характерные влажные хрипы.

**Тяжесть и течение заболевания.** ХСН - прогредиентно протекающее заболевание, но применение современных лечебных методов может существенно затормозить прогрессирование и значительно улучшить состояние больного.

Для описания тяжести течения ХСН в 1964 г. Нью-Йоркской ассоциацией сердца была создана функциональная классификация (табл. 17.1), которая предполагает выделение 4 функциональных классов (ФК) по способности больных переносить физические нагрузки.

Важно отметить, что ФК ХСН у больного может существенно изменяться за короткий промежуток времени. Например, при поступлении в стационар состояние больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности соответствовало IV ФК ХСН (одышка в покое), а спустя 3 нед после лечения - II ФК ХСН (одышка при физической нагрузке).

**Методы обследования и диагностика.** Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2001), диагностика ХСН должна опираться на два обязательных критерия: симптомы сердечной недостаточности в покое или при физической нагрузке и объективные доказательства дисфункции сердца.

Если диагноз ХСН вызывает сомнения, можно использовать дополнительный критерий — эффективность лечебных мероприятий, которые обычно применяются при ХСН.

Инструментальное обследование больного:

- **1-й этап:** электрокардиография (выявление признаков ИБС или аритмии), рентгенография легких (увеличение размеров сердца, признаки застоя в малом круге кровообращения) и определение уровня натрийуретического пептида (биохимический маркер ХСН) в крови. Если эти исследования не выявили отклонений от нормы, диагноз ХСН маловероятен.

- **2-й этап:** эхокардиография (см. главу 14) или радионуклидная вентрикулография либо магнитно-ядерно-резонансная томография для уточнения величины фракции выброса левого желудочка и выявления структурных нарушений клапанов сердца и миокарда.

- **Дальнейшее обследование** зависит от этиологии ХСН, например при ИБС показано ангиографическое исследование, при артериальной гипертензии — исследование функции почек и т.д.

**Таблица 17.1.** Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)

ФКХСН	Симптомы
I	Больной не испытывает ограничений при обычной физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.
II	Умеренное ограничение физических нагрузок. Больной комфортно чувствует себя в состоянии покоя, но выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость (дурноту), сердцебиения, одышку или ангинозные боли.
III	Выраженное ограничение физических нагрузок. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя, но физические нагрузки, не превышающие нагрузки при самообслуживании, приводят к развитию слабости (дурноты), сердцебиения, одышки или ангинозных болей.

IV	Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта Симптомы сердечной недостаточности или синдром стенокардии могут проявляться в покое При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт
----	---

#### **Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения ХСН**

Современный подход к терапии сердечной недостаточности предполагает как можно более раннее начало лечения. Только до того, как сформировались тяжелые и необратимые изменения структуры сердечной мышцы, можно предотвратить прогрессирование процесса. Современные руководства по клинической практике (Руководство Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца, 2001) выделяют больных без ХСН, но с факторами риска ее развития: артериальной гипертензией, ИБС, сахарным диабетом, отягощенной наследственностью — кардиомиопатиями у близких родственников (табл. 17.2). Вторичную профилактику сердечной недостаточности нужно проводить у больных, имеющих снижение насосной функции сердца без клинических признаков заболевания (стадия В; см. табл. 17.2). Этим больным показаны ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы, т.е. ЛС с доказанным профилактическим действием по отношению к сердечной недостаточности. Кроме того, все больные с сердечной недостаточностью должны получать адекватное лечение основного заболевания.

Терапия ХСН направлена на уменьшение смертности больных, уменьшение числа и тяжести эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности и уменьшение выраженности симптомов заболевания (снижение ФК ХСН).

**Таблица 17.2. Тактика лечения хронической сердечной недостаточности (Американский кардиологический колледж/Американская ассоциация сердца, 2001)**

Тактика лечения и применяемые ЛС	Стадия заболевания			
	Больные с артериальной гипертензией, ИБС или сахарным диабетом. Нет дилатации камер сердца и ремоделирования миокарда, отсутствуют симптомы ХСН	Дилатация камер сердца и ремоделирования миокарда выражены незначительно, симптомов ХСН нет	Дилатация камер сердца и ремоделирования миокарда выражены значительно, имеются симптомы ХСН	Значительная дилатация камер сердца и ремоделирование миокарда, выраженные симптомы ХСН в покое, несмотря на проводимое лечение, частые госпитализации
Лечение артериальной гипертензии, отказ от курения, лечение гипертонии, ограничение алкоголя	+	+	+	+
Ингибиторы АПФ	У отдельных пациентов	У отдельных пациентов	+	+
β-Адреноблокаторы	-	У отдельных пациентов	+	+
Диуретики	-	-	+	+
Дигоксин	-	-	+	+
Ограничение потребления поваренной соли	-	-	+	+
Трансплантация сердца, продолжительное применение препаратов с положительным инотропным действием. Хоспис	-	-	-	+

Есть по крайней мере 3 группы ЛС, применение которых позволяет вплотную приблизиться к этим целям (**ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и спиронолактон**) (табл. 17.3). Еще ряд ЛС способны воздействовать на течение заболевания (см. табл. 17.4). Например **дигоксин**, при применении которого снижаются ФК ХСН и частота декомпенсаций, но, по-видимому, не увеличивается продолжительность жизни больных. Роль **блокаторов рецепторов ангио-тензина II и амлодипина** еще более скромная.

Максимально эффективны для лечения ХСН при длительном применении **β-адреноблокаторы, спиронолактон и ингибиторы АПФ**. Одновременное назначение этих ЛС приводит к в 1,5—2 раза большему снижению смертности, чем при назначении этих препаратов по отдельности. Следовательно, нужно назначать больному сразу несколько (как минимум два) ЛС. Объем лечения должен отвечать тяжести сердечной недостаточности и выраженности симптомов (см. табл. 17.3).

При лечении хронической сердечной недостаточности следует отказаться от применения малоэффективных ЛС (вазодилататоры, нитраты) и препаратов с отрицательным инотропным эффектом.

**Таблица 17.3.** Выбор ЛС в зависимости от ФК ХСН

ФКХСН	Симптомы	ЛС
I	Нет	Ингибиторы АПФ (А), В-блокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол, буциндолол)* (А)
И-Ша	Есть	Ингибиторы АПФ (А), β-блокаторы* (А), диуретики (С), дигоксин** (А)
IIIb	Есть + одышка в покое в недавнем анамнезе	Диуретики (С), ингибиторы АПФ (А), спиронолактон (А), В-блокаторы* (А), дигоксин** (В)
IV	Есть + одышка в покое	

\* При ХСН I ФК β-блокаторы показаны после перенесенного острого инфаркта миокарда.

\*\* В дозе не более 0,25 мг/сут (ограничения, связанные с применением дигоксина у

больных с синусовым ритмом, в настоящее время неактуальны).

Рейтинг доказательности:

А - рекомендации опираются на данные рандомизированных контролируемых исследований.

В - рекомендации используют данные контролируемых, но не рандомизированных исследований.

С - рекомендации опираются на мнение экспертов.

Медикаментозная терапия занимает центральное место в лечении ХСН, но

важная роль отводится вспомогательным мероприятиям, таким, как соблюдение диеты и оптимального режима физической активности.

Диета больных при ХСН должна иметь соответствующую энергетическую ценность, быть легкоусвояемой и содержать малое количество поваренной соли. Это намного эффективнее, чем ограничение приема жидкости. Больной должен получать не менее 750 мл жидкости при любой стадии хронической сердечной недостаточности.

Физическая реабилитация пациентов подразумевает ходьбу или тредмил 5 раз в неделю по 20—30 мин.

**Терапия больных с декомпенсацией ХСН** включает применение высоких доз петлевых диуретиков, а при необходимости гидралазина и препаратов с положительным инотропным действием (допамин). Подобное лечение проводят в условиях стационара, а при отеке легких и гипотензии - в условиях отделения интенсивной терапии.

Больным с декомпенсацией ХСН не следует вновь назначать β-адреноблокаторы (если он не получал их раньше), назначение в этой ситуации ингибиторов АПФ также требует осторожности и предварительной отмены диуретиков с целью профилактики гипотонии.

**Отек легких** (встречается также у больных острой ишемией/инфарктом миокарда, аритмией и у больных с гипертоническим кризом) развивается при резком снижении насосной функции сердца. Жидкость пропотевает в легочные альвеолы при повышении давления в малом круге кровообращения, что сопровождается развитием дыхательной недостаточности (снижение площади газообмена в альвеолах).

**Таблица 17.4.** Препараты, эффективность которых у больных с ХСН доказана в ходе клинических исследований

ЛС	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг	Уменьшение симптомов	Уменьшение числа эпизодов декомпенсации и сердечной недостаточности	Уменьшение смертности
Ингибиторы АПФ:					
каптоприл	6,25-12,5	25-50 β)			
эналаприл	2,5-5	10(2)	+++	+++	+++
лизиноприл	2,5-5	10-20			
рамиприл	1,25-2,5	5(2)			
β-адреноблокаторы:					
карведилол	3,125-6,25	25(2)	++	+++	+++
метопролол	12,5	100			
Спиронолактон	12,5-25	25	++	+++	+++
Диуретики:					

фуросемид буметанид торсемид	2(МО 1-2 1-10)	-	+++	?	9
Дигоксин	0,125	0,125	+++	+++	0
Гидрала- зин/изосорбида динитрат	25/10	100β) /40 (4)	++	++	++
Блокаторы рецепторов ангиотензина II: лозартан кандесартан валсартан	25 4 80	50 16 160	++	++	+/0
Амлодипин	2,5-5	5	++	++	0

\* Только при ХСН NYHA III-IV.

Примечание. (2)-2 раза в день; β)-3 раза в день; (4)-4 раза в день.

Лечение проводится в условиях отделения интенсивной терапии. Лечебная тактика включает ингаляции кислорода, терапию основного заболевания, приведшего к отеку легких. Всем больным внутривенно вводят фуросемид, морфин и назначают нитроглицерин.

**Оценка эффективности лечения ХСН** заключается в регулярном обследовании больных с оценкой симптомов перегрузки объемом. Кроме того, критериями эффективности лечения являются:

- увеличение фракции выброса при эхокардиографии;
- переход ХСН в более низкий ФК;
- увеличение толерантности к физической нагрузке;
- стабильная масса тела;
- отсутствие НЛР.

**Оценка безопасности лечения ХСН.** Ряд ЛС, применяемых для терапии этого синдрома, вызывают опасные НЛР (табл. 17.5). В первую очередь это падение АД, брадикардия и изменение уровня ионов крови. Безопасность лечения обеспечивается постепенным увеличением доз ЛС — так называемой титраци-ей. Титрация особенно важна при применении (i-адреноблокаторов и ингиби-торов АПФ. Оценка безопасности лечения обсуждается в разделах, посвященных отдельным препаратам.

**Таблица 17.5.** ЛС, применение которых у больных с ХСН связано с риском НЛР

лс	НЛР
β-адреноблокаторы	Отрицательное инотропное действие
Ингибиторы АПФ	Быстрая вазодилатация, почечная дисфункция
Ингибиторы рецепторов ангиотензина	Быстрая вазодилатация, почечная дисфункция
Дилтиазем и верапамил	Отрицательное инотропное действие
Аспирин	Почечная дисфункция, вазоконстрикция
НПВС + ингибиторы АПФ	Уменьшение эффективности ингибиторов АПФ

## 17.2. Применение ингибиторов АПФ в фармакотерапии сердечной недостаточности (подробно клиническая фармакология ингибиторов АПФ рассматривается в главе 16)

**Фармакодинамика** (см. также главу 16). Ингибиторы АПФ в настоящее время являются важнейшей группой препаратов для лечения всех стадий сердечной недостаточности, так как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет основную роль в ее патофизиологии. Повышение уровня ангиотензина II в крови и тканях в основном определяет повышение периферического сопротивления сосудов (постнагрузка), задержку натрия и увеличение объема циркулирующей крови (преднагрузка), развитие интерстициального миокардиального фиброза и в итоге прогрессирование сердечной недостаточности.

Ингибиторы АПФ являются смешанными вазодилататорами, снижающими давление наполнения и системное сопротивление. Они, с одной стороны, тормозят ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую нервную систему, а с другой — положительно модифицируют гемодинамические нарушения при сердечной недостаточности. Снижая уровень ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов и реабсорбцию натрия в почках, ингибиторы АПФ уменьшают сосудистое сопротивление, улучшают систолическую и диастолическую функции желудочков, препятствуют развитию структурных изменений в миокарде и сосудах и в результате замедляют прогрессирование заболевания. Ингибиторы АПФ препятствуют ремоделированию сердца, а в ряде случаев вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда. Увеличивая концентрацию брадикинина, они приводят к увеличению почечного кровотока, диуреза и натрийуреза.

В настоящее время в медицинской практике используют более 10 ингибиторов АПФ: каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл, цилазаприл, трандолаприл и др. Они повышают эффективность диуретиков, а их гемодинамические эффекты усиливаются сердечными гликозидами. Препараты повышают качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, уменьшая одышку, мышечную усталость и увеличивая переносимость нагрузок. Ингибиторы АПФ существенно снижают смертность больных с сердечной недостаточностью различной этиологии и различной тяжести. Наиболее изучен в этом плане эналаприл (ренитек, эднит, берлиприл).

**Таблица 17.6.** Дозы ингибиторов АПФ при лечении ХСН

лс	Начальная доза	Целевая доза
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в день	25-50 мг 3 раза в день
Эналаприл	2,5 мг в день	10 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5 мг в день	5-20 мг в день
Периндоприл	2 мг в день	4 мг в день
Рамиприл	1,25-2,5 мг в день	2,5-5 мг 2 раза в день
Цилазаприл	0,5 мг в день	2,5 мг в день

Относительно недавно для лечения хронической сердечной недостаточности стали применять антагонисты ангиотензиновых рецепторов подтипа I — лозартан и

валсартан. Клинические эффекты этих препаратов схожи с эффектами ингибиторов АПФ.

**Особенности применения у больных с ХСН.** Применение ингибиторов АПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью имеет ряд особенностей:

- за 24 часа до назначения ингибиторов АПФ необходимо уменьшить дозу диуретиков или отменить их,
- желательно начать лечение вечером, когда больной лежит в постели, чтобы минимизировать влияние ингибиторов АПФ на АД и продолжать наблюдение за уровнем АД в течение нескольких часов;
- лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз, а затем ступенчато увеличивать дозу (титрация) (см. табл. 17.8);
- при появлении/прогрессировании признаков ухудшения функции почек (увеличение уровня креатинина в крови) лечение ингибиторами АПФ прекратить. Необходимо контролировать уровень АД, креатинина, электролитов плазмы через 1—2 нед после каждого повышения дозы ингибиторов АПФ, позднее через каждые 3—6 мес;
- следует избегать одновременного назначения калийсберегающих диуретиков (кроме случаев гипокалиемии) и НПВС;
- назначению ингибиторов АПФ должна предшествовать консультация специалиста-кардиолога, если:
  - причина развития ХСН неизвестна;
  - уровень систолического АД ниже 100 мм рт. ст.;
  - уровень креатинина сыворотки выше 150 мкмоль/л;
  - уровень натрия сыворотки ниже 135 ммоль/л;
  - высокий ФК хронической сердечной недостаточности;
  - у больного имеется порок сердца.

Фармакокинетика и НЛР отдельных препаратов этой группы приведены в главе 16.

### **17.3. Применение β-адреноблокаторов в фармакотерапии сердечной недостаточности (подробно клиническая фармакология β-адреноблокаторов рассматривается в главе 16)**

**Фармакодинамика** (см. также главу 16). β-адреноблокаторы (БАБ) являются одними из самых эффективных средств для длительной терапии больных с ХСН.

Их положительное влияние проявляется главным образом в значительном уменьшении риска смерти (на 30-35% по сравнению с плацебо) и потребности в госпитализации (на 25—30% по сравнению с плацебо). Кроме того, терапия БАБ положительно влияет на величину сердечного выброса и некоторые симптомы ХСН.

**Особенности применения у больных с ХСН.** Применение БАБ показано при любой тяжести сердечной недостаточности, даже сердечная недостаточность IV ФК не является противопоказанием к терапии БАБ (при их переносимости). Препаратом выбора в этом случае является карведилол — единственный БАБ, эффективность которого при IV ФК доказана в ходе плацебо-контролируемых исследований. При ХСН II—III ФК бисопролол, карведилол и метопролол имеют примерно одинаковую

эффективность.

Избежать нежелательных эффектов БАБ при их первом назначении можно путем постепенного титрования дозы (табл. 17.7). Кроме того, к моменту начала терапии у больного не должно быть признаков перегрузки объемом. Противопоказано применение БАБ у больных бронхиальной астмой и при брадикардии или выраженной гипотензии.

При ХСН II-IV ФК БАБ назначают в составе комплексной терапии с ингибиторами АПФ и мочегонными.

Не следует без особых показаний применять при ХСН БАБ с собственной симпатомиметической активностью,  $\beta$ -селективные препараты и соталол.

**Метопролол** (корвитол, беталок). Выпускается в таблетках по 50 и 100 мг. Биодоступность 95%, только 8% препарата в крови находится в связи с белком. Подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в печени.  $T_{1/2}$  3—4 ч, продолжительность эффекта 10 (до 20) ч. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в высоких концентрациях в грудном молоке. При почечной недостаточности значимой кумуляции в организме не наблюдается, у больных циррозом печени биотрансформация замедляется.

**Таблица 17.7.** Титрование дозы БАБ при лечении ХСН

БАБ(целовая доза)	ДОЗА	Титрация, мг/сут									
		1-неделя	2-неделя	3-неделя	4-неделя	5-неделя	6-неделя	7-неделя	8-11-неделя	12-15неделя	
Метопролол (100-150 мг/сут)	5	10	15	30	50	75	100	150			
Бисопролол (10 мг/сут)	1,2 5	1,2 5	2,5	3,7 5	5			7,5	10		
Карведилол (50 мг/сут)	3,1 25	6,25		12, 5	25		50				

Гипотензивный эффект наступает быстро: систолическое АД начинает снижаться уже через 15 мин.

Назначают 1—3 раза в день в зависимости от лекарственной формы.

**Карведилол** — блокатор  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторов. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений без резкой брадикардии, снижению проводимости. В результате блокады  $\beta$ -адренорецепторов расширяются периферические сосуды. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает некоторое повышение тонуса бронхов, сосудов микроциркуляторного русла, повышение тонуса и усиление перистальтики кишечника.

Быстро всасывается при приеме внутрь, прием пищи может замедлить адсорбцию, но не уменьшает ее. При одновременном приеме с пищей уменьшается риск развития ортостатической гипотензии. Биодоступность карведилола 25—35%.

Имеется эффект первого прохождения через печень. На интенсивность метаболизма карведилола могут влиять ингибиторы CYP2D6. Т 7—10 ч.

Наиболее серьезной НЛР при приеме карведилола является ортостатическая гипотензия (1,8% случаев), поэтому после повышения дозы больной должен несколько часов сидеть или лежать под наблюдением медицинского работника. Развитие ортостатической гипотензии не требует отмены препарата, необходима лишь более медленная титрация. У 14,4% больных после приема карведилола возникает боль в грудной клетке, нередко наблюдаются нарушение толерантности к глюкозе и сонливость, особенно в первые дни лечения.

Назначают внутрь 2 раза в день.

**Бисопролол** - селективный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов.

Всасывание быстрое и полное. В связи с белками плазмы находятся от 26 до 33% препарата. Имеется эффект первого прохождения через печень. Начало действия при приеме внутрь через 1—2 ч, пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 1,7-3 ч.  $T_{1/2}$  9-12 ч. От 3 до 10% препарата выводится почками. Возможны нежелательные взаимодействия с ЛС — субстратами цитохрома 2D6. Наиболее частые (более 10% случаев) НЛР — бессонница и снижение либидо. Реже при приеме этого препарата возникают брадикардия, увеличение отеков, диарея.

Назначают внутрь 1 раз в день.

**Буциндолол** — неселективный БАБ. Биодоступность при приеме внутрь составляет 30%. Гипотензивный эффект при приеме внутрь развивается примерно через 1 ч. Метаболизм буциндолола происходит в печени с образованием активного метаболита.  $T_{1/2}$  3,6 ч (у активного метаболита 0,15 ч). Наиболее частые НЛР — гипотензия, брадикардия, головная боль, боли в мышцах, тошнота, рвота. При применении препарата возможно повышение уровня креа-тинфосфокиназы (КФК) в плазме. Назначают 3 раза в день.

#### **17.4. Применение диуретиков в фармакотерапии сердечной недостаточности (подробно клиническая фармакология диуретиков рассматривается в главе 25)**

**Фармакодинамика** (см. также главу 25). Диуретики являются важным компонентом комплексного лечения больных с ХСН, так как быстро устраняют одышку, снижают давление в легочных капиллярах и давление наполнения. Увеличивая экскрецию натрия, они уменьшают объем циркулирующей крови и реактивность сосудистой стенки; усиливают действие вазодилататоров и ингибиторов АПФ. У больных с резко выраженной дилатацией полостей сердца под влиянием мочегонных уменьшается объем камер сердца и относительная клапанная недостаточность, что приводит к увеличению сердечного выброса.

**Особенности применения у больных с ХСН.** Для лечения сердечной недостаточности используют петлевые диуретики или тиазиды (табл. 17-8), которые следует назначать лишь в качестве дополнительных ЛС по отношению к ингибиторам АПФ. При клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (см. главу 25) не следует применять тиазидные диуретики, за исключением их сочетания с петлевыми диуретиками для обеспечения синергизма действия.

Калийсберегающие диуретики - триамтерен и амилорид применяют только тогда, когда гипокалиемия сохраняется на фоне лечения ингибиторами АПФ. Лечение следует начинать с низкой дозы этих ЛС в течение 1-й недели; необходимо контролировать уровень калия и креатинина каждые 5-7 дней, пока его значения не станут устойчивыми.

В качестве монотерапии сердечной недостаточности диуретики не используют, так как они не могут поддерживать стабильное состояние пациентов из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развития гипокалиемии и гипوماгнемии. У пациентов без симптомов перегрузки объемом их не применяют.

Диуретики особенно эффективны у больных с признаками задержки натрия и воды. Они уменьшают застойные явления, периферические отеки, одышку, приступы сердечной астмы, повышают переносимость физических нагрузок, т.е. улучшают качество жизни пациентов. Однако данных об их влиянии на продолжительность жизни больных с ХСН нет.

**НЛР.** Одним из основных осложнений терапии большими дозами диуретиков является развитие гипокалиемии и гипوماгнемии, что приводит к повышению риска внезапной смерти от аритмий. Этого можно избежать, комбинируя петлевые диуретики с калийсберегающими. При длительном лечении мочегонными средствами может развиваться синдром отмены (чаще у женщин), проявляющийся увеличением отеков в течение 10—15 дней, которые затем спонтанно уменьшаются. Происхождение отеков объясняется повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне приема диуретиков.

**Резистентность к диуретикам у больных с ХСН.** В ряде случаев у больных с ХСН развивается резистентность к действию диуретиков. Механизм ее развития достаточно сложный и объясняется несколькими причинами:

- гипонатриемией разведения (возникает при увеличении общего содержания воды в организме);
- снижением объема почечного кровотока (например, вследствие выраженной гипотензии);
- снижением экстрацеллюлярного объема жидкости, а также повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием вторичного гиперальдостеронизма при использовании высоких доз мочегонных.

**Таблица 17.8.** Пероральные диуретики при лечении ХСН

лс	Начальная доза, мг	Максимальная доза, мг	Наиболее актуальные НЛР
Петлевые диуретики: фуросемид	20-40	250-500	Гипокалисемия, гипوماгнемия, гипонатриемия Гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе Нарушение кислотно-основного равновесия
буметанид	0,5-1,0	5-10	
торасемид	5-10	100-200	
Тиазидные	25	50-75	Гипокалиемия, гипوماгнемия,

диуретики: гидрохлортиазид					гипонатриемия Гиперурикемия,
метолазон	2,5	10			нарушение
идапамид	2,5	2,5			толерантности к глюкозе Нарушение
Калийсберегающие диуретики'	2,5	5	20	40 200	кислотно-основного равновесия Гиперкалиемия, сыпь Гиперкалиемия
амилорид	25	50	100	100-	Гиперкалиемия, гинекомастия
триамтерен	25	50	50	200	
спиронолактон					

Преодолеть резистентность при недостаточном эффекте позволяют:

- увеличение дозы диуретиков;
- использование комбинации петлевых и тиазидных диуретиков;
- назначение диуретиков 2 раза в день.

При неэффективности этих рекомендаций можно использовать метолазон (при этом необходимы частые измерения уровня креатинина и электролитов).

Особый интерес для терапии сердечной недостаточности представляют антагонисты альдостерона (спиронолактон), поскольку, кроме умеренного натрий-урического действия, они улучшают функциональное состояние кардиомиоцитов, уменьшают прогрессирование кардиосклероза и повышают выживаемость больных. Однако на фоне хронической почечной недостаточности лечение калийсберегающими диуретиками может осложниться гиперкалиемией и последующей асистолией.

Спиронолактон назначают пациентам с ХСН III-IV ФК. Лечение должно проводиться под регулярным контролем уровня калия и креатинина сыворотки.

### 17.5. Применение сердечных гликозидов в фармакотерапии сердечной недостаточности (подробно клиническая фармакология сердечных гликозидов рассматривается в главе 15)

**Дигоксин** — сердечный гликозид, который наиболее широко применяется у больных с ХСН (механизм действия см. главу 15).

**Особенности применения у больных с ХСН.** Исследование DIG (1997) доказало безопасность применения дигоксина при лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне синусового ритма. Дигоксин хотя и не влиял на продолжительность жизни больных, в дозах 0,125-0,25 мг/сут повышал качество жизни и уменьшал число госпитализаций из-за обострения заболевания. Наоборот, отмена дигоксина у больных с умеренно выраженными симптомами ХСН и синусовым ритмом сопровождается усилением симптомов и увеличением числа госпитализаций. Другие сердечные гликозиды также можно применять у данной категории больных, но достоверных данных о их влиянии на прогноз нет.

**Фармакокинетика.** Обладает высокой биодоступностью, коротким периодом полувыведения. Концентрацию дигоксина в крови определяют в основном скорость и полнота его абсорбции. Биологическая доступность зависит от индивидуальных особенностей больного, метода введения препарата, взаимоотношений с другими вводимыми препаратами, лекарственной формы и от наполнителя таблеток. С белками плазмы связывается только 20-25% препарата. Концентрация дигоксина в миокарде значительно выше, чем в плазме. Он способен проникать через плаценту,

но его концентрация у плода ниже, чем у матери. 80% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, причем выведение дигоксина пропорционально почечной фильтрации. Уровень дигоксина в крови необходимо проверить через 1 нед после начала применения (он не должен превышать 2 нг/мл), а затем достаточно регулярно (каждые 2-3 мес) контролировать этот показатель, особенно у пожилых, похудевших и принимающих диуретики пациентов. Новорожденные и дети лучше переносят большие дозы дигоксина в пересчете на единицу массы или поверхности тела, чем взрослые. Стабильная концентрация препарата при обычных методах дозирования достигается в течение 7 дней.

### **17.6. Особенности терапии хронической сердечной недостаточности у больных с пороками сердца**

Клапанный аппарат сердца включает в себя 4 клапана:

- **Левые отделы сердца:**

- **митральный клапан** (между левыми предсердием и желудочком);
- **аортальный клапан** (между левым желудочком и аортой).

При поражении этих клапанов развивается так называемая левожелудочковая недостаточность, связанная с повышением давления в легочных венах и левом предсердии, что приводит к застою крови в малом круге кровообращения. Симптомы левожелудочковой недостаточности: одышка, а при декомпенсации (острая левожелудочковая недостаточность) отек легких. Снижение сердечного выброса может вызывать стенокардию - снижается кровенаполнение коронарных артерий. Патология митрального клапана приводит к перегрузке левого предсердия объемом, расширению его полости, на фоне чего часто возникает мерцательная аритмия или трепетание предсердий, что приводит к дополнительному снижению сердечного выброса.

- **Правые отделы сердца:**

- **трикуспидальный клапан** (между правыми предсердием и желудочком);
- **клапан легочной артерии** (между правыми желудочком и легочной артерией).

При поражении клапанов правых отделов развивается правожелудочковая недостаточность, связанная с застоем крови в большом круге кровообращения. Симптомы правожелудочковой недостаточности: отеки, вздутие шейных вен, асцит, гидроторакс.

Клапанные пороки сердца по происхождению подразделяются на врожденные (возникшие вследствие врожденных аномалий развития) и приобретенные.

Наиболее частые причины приобретенных клапанных пороков:

- **инфекционный эндокардит** — тяжелое инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда с преимущественным поражением клапанов сердца. Наиболее частые возбудители — стрептококки и *Staph. aureus*. При инфекционном эндокардите чаще поражаются митральный и аортальный клапаны, реже (главным образом у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно) — клапаны правых отделов сердца. При инфекционном эндокардите на пораженных клапанах образуются вегетации, содержащие возбудители, а створки клапанов изменяют форму. Лечение состоит в применении антибактериальных ЛС, что, однако, не всегда предотвращает поражение клапанов. Возможно хирургическое лечение — протезирование клапанов;

- **ревматическая лихорадка (ревматизм)** — хроническое инфекционно-воспалительное заболевание, осложнение фарингита, вызванного стрептококками группы А (*S. pyogenes*). Поражение сердца при ревматизме чаще всего проявляется

эндокардитом с преимущественным поражением клапанов левых отделов сердца;

- **атеросклероз клапанов сердца;**
- **кальциноз** (патологическое отложение солей кальция) **клапанов сердца;**
- **патология трабекулярных мышц и хорд клапанов** при их разрывах или инфарктах.

Основные варианты клапанных пороков:

- **недостаточность клапана** возникает тогда, когда створки клапана деформируются, укорачиваются или разрушаются, закрытие клапана становится неполным;

- **стеноз** обуславливают сращения (комиссуры) между створками клапана, его просвет сужается, что препятствует свободному току крови.

Нередко бывает сочетание стеноза и недостаточности клапана.

**Диагностика** клапанных пороков проводится по клинической картине (жалобы больного, шумы при аускультации сердца), при помощи эхокардиографии, доплерографии полостей сердца. Существуют инвазивные методы оценки давления в полостях сердца, которые применяют при решении вопроса о хирургическом лечении.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения хронической сердечной недостаточности на фоне пороков сердца.** Клинические особенности некоторых наиболее часто встречающихся пороков сердца и выбор ЛС для консервативной терапии приводятся в табл. 17.9. Следует помнить, что оптимальным способом помощи больным с пороками сердца остается хирургическое лечение.

#### **Профилактика тромбоэмболических осложнений**

Поражение митрального клапана может быть одной из причин развития тромбов на створках. Перегрузка и дилатация предсердия также нередко сопровождаются развитием тромбов в полости левого предсердия. Эти факторы, особенно при мерцательной аритмии, повышают вероятность тромбоэмболических осложнений. По данным крупных популяционных исследований, частота инсультов у больных с мерцательной аритмией составляет около 0,3—4,1%. При этом собственно мерцательная аритмия повышает риск мозгового инсульта в 2,3—6,9 раза по сравнению с таковым у больных с синусовым ритмом. Из этого следует необходимость профилактической антитромботической терапии.

Возможны два пути профилактики — применение дезагрегантов, в частности ацетилсалициловой кислоты, или непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фенилина), непрямые антикоагулянты более эффективны. Во всем мире чаще всего назначают варфарин, относящийся к кумариновым производным. В России из препаратов этого класса чаще используют аценокумарол. Применение непрямых антикоагулянтов обязательно у пациентов с недостаточностью митрального клапана, старше 65 лет, при мерцательной аритмии, особенно при признаках тромбообразования в полостях сердца.

Этот вид лечения требует контроля из-за опасности геморрагических осложнений, причем кровотечения чаще возникают именно у пожилых больных, которым применение антикоагулянтов наиболее показано. Оптимальным способом контроля за эффективностью терапии служит расчет международного нормализованного показателя (см. главу 20).

Таблица 17.9. Клапанные пороки сердца

Заблевание	Этиология	Течение/симптомы	Лечение	Противопоказания
Аортальный стеноз	Кальциноз аортального клапана, атеросклероз	Длительное бессимптомное течение. Симптомы связаны с резким уменьшением сердечного выброса: одышка, стенокардия (у 70% больных), обмороки, гипотензия, аритмии	Профилактика бактериального эндокардита, низкие дозы мочегонных и вазодилаторов, консервативное лечение малоэффективно	Нитраты (снижают венозный возврат крови к сердцу, в результате сердечный выброс резко падает). Препараты с отрицательным инотропным действием: $\beta$ -адреноблокаторы, верапамил
Аортальная недостаточность	Врожденные пороки развития, ревматизм, бактериальный эндокардит	Быстрое прогрессирование: после появления симптомов средняя продолжительность жизни больных 2-5 лет. Симптомы: одышка, гипотензия, стенокардия, нередко отек легкого	При бессимптомном течении избегать физических нагрузок, прием ингибиторов АПФ. При появлении симптомов то же, что при хронической сердечной недостаточности	То же, что при хронической сердечной недостаточности. При применении сердечных гликозидов увеличивается риск гликозидной интоксикации
Митральный стеноз	Ревматизм, врожденные пороки развития	Одышка, ортопноэ, приступы одышки в ночные часы. Часто (80% случаев) мерцательная аритмия. Кровохарканье	При перегрузке объемом диуретики. $\beta$ -Адреноблокаторы. Варфарин при мерцательной аритмии	Вазодилаторы (могут вызвать гипотензию из-за невозможности увеличить сердечный выброс в ответ на уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и застой в легких)
Митральная недостаточность	Врожденные пороки развития, ревматизм, системная красная волчанка, инфекционный эндокардит, инфаркт миокарда левого желудочка	Одышка, кровохарканье, осиплость голоса	При бессимптомном течении ингибиторы АПФ. При появлении симптомов хирургическое лечение. При декомпенсации нитропруссид и диуретики внутривенно	То же, что при хронической сердечной недостаточности
Трикуспидальная недостаточность	Ревматизм, инфекционный эндокардит, инфаркт миокарда правого желудочка	Симптомы недостаточности правого желудочка: отеки, асцит, увеличение печени	Диуретики, нитраты, ингибиторы АПФ и сердечные гликозиды	То же, что при хронической сердечной недостаточности

# ГЛАВА

# 18

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 18.1. Реакции гиперчувствительности

Одной из функций иммунной системы является защита организма от чужеродных веществ и микроорганизмов. Чужеродные организму вещества, вызывающие реакцию иммунной системы, получили название *антигенов*<sup>20</sup>. Нейтрализация и уничтожение антигенов происходят несколькими путями.

В уничтожении веществ с антигенной структурой принимают участие лимфоциты-киллеры и макрофаги — клетки иммунной системы, способные к фагоцитозу<sup>2</sup>. В ходе этого процесса, помимо устранения антигена, *фагоциты* перерабатывают информацию о химическом строении антигена и передают ее другим клеткам иммунной системы — В-лимфоцитам

Другой способ нейтрализовать антиген — продукция В-лимфоцитами *антител*<sup>3</sup> (иммуноглобулинов) — сложных белковых комплексов, которые способны связывать антигены. При этом образуется комплекс *антиген—антитело*, который определенное время циркулирует в организме и может откладываться в различных тканях или подвергаться фагоцитозу.

<sup>20</sup> Понятие «антиген» и «аллерген» во многом близки (это почти синонимы), но между ними существует определенная разница. Так, аллергеном называют только те антигены, которые вызывают у предрасположенных лиц аллергические реакции

<sup>2</sup> Фагоцитоз — захват и переваривание клетками чужеродных веществ

<sup>3</sup> Антитело — иммуноглобулин, продуцируемый лимфоцитами в ответ на присутствие антигена и способный связывать антиген. Различают несколько видов иммуноглобулинов, которые обозначают как IgA, IgE, IgG, IgM

<sup>4</sup> Хемотаксис — целенаправленное движение клеток под воздействием химических веществ. Благодаря этому явлению иммунокомпетентные клетки активно мигрируют из кровеносного русла в зону воспаления

Реакция иммунной системы на чужеродные вещества может носить характер воспаления (см. главу 1) и сопровождаться повышением проницаемости сосудов, синтезом в зоне воспаления биологически активных веществ, способствующих хемотаксису<sup>4</sup> лимфоцитов и фагоцитов в область повреждения, а также активацией системы комплемента.

Нормальное функционирование иммунной системы обеспечивает адекватную защиту организма от бактерий и вирусов, предотвращает рост опухолевых клеток и поддерживает постоянство внутренней среды организма. Врожденная (обусловленная генетическими дефектами) или приобретенная (инфекции, действие радиации, злокачественные новообразования, прием цитостатиков или глюкокортикостероидов) недостаточность механизмов иммунной защиты проявляется тяжелыми и нередко летальными заболеваниями — иммунодефицитами. Вместе с тем чрезмерная активность иммунной системы может вызывать ряд заболеваний, связанных с *реакциями гиперчувствительности*, т.е. с патологическими процессами, в основе которых лежит взаимодействие экзогенных и эндогенных антигенов с антителами или лимфоцитами.

Например, *атопия* — генетически обусловленная гиперпродукция иммуноглобулина класса Е (IgE) делает ответ организма на аллерген чрезмерно интенсивным, что сопровождается бронхоспазмом, нарушением тонуса сосудов и повышением проницаемости их стенок, выходом плазмы за пределы кровеносного русла с образованием распространенных отеков. Эти явления лежат в основе таких болезней человека, как бронхиальная астма (см. главу 19), крапивница, аллергический ринит и анафилактический шок (табл. 18.1). Повышенное образование иммунных комплексов (комплекс антиген—антитело) является причиной аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит).

В качестве аллергенов наиболее часто выступают факторы внешней среды:

- аэроаллергены, находящиеся во взвешенном состоянии в воздухе и попадающие в дыхательные пути больного. Эти вещества вызывают бытовую аллергию (домашняя и библиотечная пыль) и пыльцевую аллергию (пыльца деревьев и трав);
- эпидермальные аллергены, в первую очередь слюна и шерсть домашних животных (собаки, лошади, кошки);
- пищевые аллергены (рыбные продукты, яйца, фрукты);
- лекарственные аллергены, в первую очередь природные пенициллины, НПВС, вакцины, рентгеноконтрастные и йодсодержащие препараты;
- латекс, грибы и бактерии, яд жалящих насекомых (более редкие виды аллергии).

## 18.2. Анафилаксия

Анафилаксия — острая, часто бурно нарастающая системная реакция организма, которая возникает у ранее сенсибилизированных лиц при повторном контакте с аллергеном. Анафилаксия угрожает жизни больного.

**Этиология и патогенез.** Анафилаксия относится к реакциям гиперчувствительности I типа (см. табл. 18.1) и возникает тогда, когда большое

количество аллергенов попадает в кровоток больного. Связь аллергенов со специфическими IgE на поверхности тучных клеток и базофилов провоцирует высвобождение гистамина, лейкотриенов и других медиаторов, которые вызывают:

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоспазм);
  - расширение сосудов (падение АД, нарушение адекватного кровоснабжения внутренних органов);
  - увеличение проницаемости сосудов (отек кожных покровов, слизистой оболочки гортани и бронхов) и как следствие
  - перемещение большого объема плазмы за пределы сосудистого русла.
- Снижение эффективного объема циркулирующей жидкости наряду с расширением сосудов приводит к развитию шока и может завершиться смертью.

Помимо анафилаксии выделяют так называемые *анафилактоидные реакции*, которые клинически не отличаются от анафилаксии, но имеют иной механизм развития (непосредственное высвобождение гистамина под влиянием опиатов или рентгеноконтрастных средств, модификация метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием НПВС и т.д.) (табл. 18.2).

**Таблица 18.1.** Основные типы реакций гиперчувствительности по классификации Гелла и Кумбса

Тип реакции гиперчувствительности	Основное патофизиологическое звено	Примеры заболеваний
Тип I - атонические реакции	Гиперпродукция IgE, чрезмерная активация тучных клеток и эозинофилов, приводящая к высвобождению большого количества вазоактивных воспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены, факторы хемотаксиса)	Аллергический ринит, бронхиальная астма (см главу 19), крапивница, аллергический дерматит, анафилаксия
Тип II - цитотоксические реакции	Повышенная цитотоксическая активность макрофагов, Т-лимфоцитов и системы комплемента, приводящая к гибели клеток, связанных с антигенами	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения (см главу 20), реакция отторжения трансплантата, разрушение эритроцитов при переливании иногруппной крови, некоторые виды лекарственной аллергии (фенацетин, хлорпромазин)

Тип III - иммунокомплексные реакции	Циркулирующие иммунные комплексы, активирующие развитие воспалительной реакции	Аутоиммунные заболевания аутоиммунный тиреозит, сахарный диабет I типа (см главу 27), диффузные заболевания соединительной ткани (см главу 24), острый и некоторые виды хронического гломеруло-лонефрита (см главу 25), сывороточная болезнь
Тип IV - реакции гиперчувствительности замедленного типа	Сенсибилизация лимфоцитов	T- Контактный дерматит, аллергия при укусах насекомых, лекарственная аллергия

**Таблица 18.2.** Основные агенты, вызывающие анафилаксию, и механизмы ее развития

Механизмы	Агенты
IgE-опосредованная реакция	Антибиотики и противогрибковые ЛС (пенициллин, цефалоспорины, тетрациклин, ванкомицин, хлорамфеникол, неомицин, канамицин, амфотерицин В) Пищевые продукты (молоко, яйца, арахис, рыба, бобовые, бананы, свекла, манго) Чужеродные белки (гетерологичная сыворотка крови, инсулин) Лекарственные и диагностические средства (экстракты аллергенов, миорелаксанты, стероиды, вакцины, стрептокиназа) Яд насекомых
Вещества, действие которых опосредовано иммунными комплексами или комплектом	Цельная кровь, иммуноглобулины, плазма, метотрексат
Изменение метаболизма арахидоновой кислоты	Аспирин и другие НПВС, тартазин, бензоаты
Непосредственное высвобождение гистамина	Опиаты, кураре, декстраны, рентгеноконтрастные вещества, маннитол

**Симптомокомплекс анафилаксии.** Обычно через 1—15 мин после контакта с аллергеном больной начинает испытывать дискомфорт и беспокойство, кровь приливает к лицу, появляются высыпания по типу крапивницы, ангионевротический отек (см. ниже), сердцебиение. Дыхание затрудняется из-за отека гортани и бронхоспазма. Спустя 1—2 мин появляются признаки шока — снижение

АД, потеря сознания, кома. Иногда шок развивается без предшествующих симптомов нарушения функций внешнего дыхания.

**Течение и оценка состояния больного.** Прогноз в целом благоприятный, хотя наибольшая смертность отмечается в течение 1-го часа. У большинства пациентов выздоровление обычно полное. Риск неблагоприятного исхода повышен у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (например, ИБС).

Необходим тщательный мониторинг показателей основных жизненных функций, т.е. дыхания, АД и психического статуса больного.

#### **Клинико-фармакологические подходы к лечению анафилаксии**

- Основные цели лечения анафилаксии:
- обеспечение адекватной вентиляции легких;
- обеспечение адекватного кровообращения;
- предотвращение дальнейшего высвобождения гистамина и других медиаторов;
- инактивация уже выделившихся медиаторов.

**Адреналин.** Это препарат первого выбора. Водный раствор адреналина вводят подкожно (0,3—0,5 мл раствора 1:1000). Если причиной анафилаксии был укус насекомого или инъекция, следует ввести дополнительную дозу. Если явления шока сохраняются, адреналин вводят внутривенно 0,1 мл на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 10 мин. В случае слабой реакции на терапию начинают постоянную внутривенную инфузию препарата со скоростью 1 мг/мин.

Адреналин активирует  $\alpha$ ,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Он эффективно восстанавливает АД и вызывает периферическую вазоконстрикцию, тем самым уменьшая ангионевротический отек и крапивницу. Действуя как В-агонист, адреналин вызывает расширение бронхов и оказывает положительное инотропное действие на сердце (увеличивает силу сердечных сокращений и сердечный выброс). Благодаря влиянию на  $\beta_2$ -адренорецепторы на поверхности тучных клеток адреналин предотвращает дальнейшее выделение гистамина.

**Кислород** через носовые канюли или через маску следует начать давать как можно быстрее.

**Возмещение объема жидкости (инфузионная терапия)** Увеличение объема плазмы (инфузия изотонического раствора хлорида натрия) может быть необходимо для поддержания АД. Для дополнительного повышения АД можно применить допамин (см. главу 14).

**Антигистаминные препараты.** Антигистаминные препараты не препятствуют взаимодействию уже высвободившегося гистамина с рецепторами. Однако после использования антигистаминных средств прогрессирование симптомов, таких, как отек, крапивница и зуд, значительно уменьшается. Наиболее часто при анафилактическом шоке внутривенно вводят дифенгидрамин в дозе 1 мг/кг (до общей дозы 50 мг). В дальнейшем дифенгидрамин дают внутрь повторно каждые 6 ч в течение 2 сут.

**Глюкокортикостероиды.** Рациональным показанием для применения глюкокортикостероидов является профилактика прогрессирования бронхоспазма или рецидива симптомов. Эти ЛС не играют важной роли в лечении острой анафилаксии. Рекомендуются гидрокортизон внутривенно в дозе 7-10 мг/кг, затем 5

мг/кг каждые 6 ч до стабилизации состояния пациента либо метил-преднизолон 2 мг/кг каждые 6 ч до стабилизации состояния.

**Профилактика.** Больного, перенесшего анафилактическую реакцию, нужно информировать о том, каких ЛС или других агентов ему следует избегать. После анафилактической реакции пациенту следует:

- избегать воздействия аллергена, который вызвал реакцию;
- избегать перекрестно реагирующих аллергенов;
- предпочитать прием ЛС внутрь внутривенному или внутримышечному введению.

После каждой инъекции любого ЛС за таким пациентом необходимо наблюдать. Инъекции таким больным выполняют не через иглу, а через катетер, который оставляют в вене некоторое время. В случае развития анафилаксии это позволяет немедленно ввести адреналин. Пациенты должны всегда носить при себе браслет медицинской тревоги, или т.н. «паспорт аллергика», их следует научить самостоятельному введению адреналина подкожно из шприцев-тюбиков. Больные с анафилаксией в анамнезе должны избегать приема В-адреноблокаторов, так как эти ЛС даже в виде глазных капель существенно утяжеляют анафилаксию и затрудняют купирование бронхоспазма и шока (расширение бронхов и сужение сосудов катехоламинами происходит в результате стимуляции β-адренорецепторов).

### 18.3. Крапивница, ангионевротический отек

**Крапивница и ангионевротический отек** - патологические реакции, в основе которых лежит высвобождение гистамина и других воздействующих на кровеносные сосуды медиаторов тучных клеток, обусловленное аллергическими механизмами.

*Крапивница* проявляется локальными высыпаниями на коже, состоящими из волдырей и эритемы'. *Ангионевротический отек* — высыпания, подобные крапивнице, сопровождающиеся отеком кожи и подкожной клетчатки.

**Этиология и патогенез.** Острая крапивница и ангионевротический отек представляют собой анафилактическую реакцию, ограниченную кожными покровами. Причины хронической крапивницы или ангионевротического отека (продолжительностью более 3 нед) могут быть связаны с пищевой или лекарственной аллергией.

Причины крапивницы включают в себя IgE-зависимые факторы: пищевые аллергены, β-лактамы антибиотики, местные анестетики, укусы насекомых, контактную аллергию (слюна животных, латекс, металлы); ЛС, вызывающие непосредственное высвобождение гистамина тучными клетками; опиаты, миорелаксанты, рентгеноконтрастные препараты, ванкомицин; физические факторы: давление, вибрацию, солнечную радиацию; ЛС, влияющие на метаболизм арахидоновой кислоты: НПВС, факторы, влияющие на систему комплемента: вакцины, инфекции.

**Симптомокомплекс.** Первым симптомом крапивницы является зуд. Высыпания появляются позднее и имеют округлую форму с более светлой центральной зоной. При крапивнице высыпания непостоянны, они могут исчезать и

появляться вновь. При ангионевротическом отеке набухает подкожная клетчатка тыльной стороны кистей или ступней, век, губ, гениталий и слизистых оболочек.

**Диагноз**, как правило, очевиден и не требует дополнительных исследований.

#### **Клинико-фармакологические подходы к лечению**

Острая крапивница обычно проходит самопроизвольно в течение нескольких дней. Если причина крапивницы неясна, следует приостановить на несколько дней прием любых ЛС, которые пациент получал раньше. Назначают антигистаминные препараты. При тяжелом течении или сочетании крапивницы с ангионевротическим отеком применяют глюкокортикостероиды внутрь (применение глюкокортикостероидов в виде мазей и кремов в этом случае неэффективно) или внутривенно.

При остром ангионевротическом отеке глотки или гортани в качестве средства скорой помощи назначают адреналин (что обычно предотвращает обструкцию верхних дыхательных путей) и глюкокортикостероиды внутрь. Если отек продолжает прогрессировать, может потребоваться интубация трахеи.

Лечение хронической крапивницы проводится с применением антигистаминных ЛС, при их неэффективности назначают глюкокортикостероиды внутрь.

### **18.4. Аллергический ринит**

**Аллергический ринит (АР)** — это заболевание полости носа, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением (атонический тип реакции гиперчувствительности) слизистой оболочки носовой полости.

**Эпидемиология.** АР страдает от 10 до 25% населения в мире, это одно из самых распространенных хронических заболеваний человека.

**Этиология и патогенез.** В основе АР лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное IgE-механизмом. Воспаленной слизистой оболочке свойственна неспецифическая гиперреактивность (см. главу 19), которая проявляется как повышенный ответ на обычные раздражители (пыль, сухой или холодный воздух). При этом возникают чиханье, заложенность носа и/или ринорея.

Наиболее частыми причинами АР являются пыльца растений (поллиноз<sup>2</sup>), клещ домашней пыли, аллергены домашних животных и профессиональные аллергены (табл. 18.3). Контакт с некоторыми аллергенами может быть сезонным или эпизодическим, что объясняет периодическое появление и стихание симптомов. Вместе с тем аллергия может обуславливать постоянные и длительные симптомы. Вследствие общности патогенеза АР часто сочетается с бронхиальной астмой (см. главу 19) и аллергическим конъюнктивитом.

**Симптомокомплекс АР.** К симптомам АР относятся чиханье, ринорея, зуд в полости носа, затруднение носового дыхания. Эти симптомы могут возникать более или менее часто в различных сочетаниях. АР, обусловленный аллергией к домашней пыли, усиливается в ночное время. АР нередко сопровождается конъюнктивитом (слезотечение, зуд).

**Методы обследования и диагностика.** Критерием АР являются 2 любых симптома заболевания или более на протяжении более 1 ч в сутки и выделения из носа, затруднение носового дыхания, чиханье или зуд в анамнезе.

Обследование больных обязательно включает осмотр оториноларингологом и проведение аллергических тестов *in vivo* и *in vitro*.

**Таблица 18.3.** Аллергены, вызывающие АР

Сезон	Аллергены
Апрель-май	Пыльца деревьев (береза, орешник, кедр)
Май-август	Пыльца злаков (рожь), сорных трав, орешника
Июль-сентябрь	Полынь обыкновенная
Весь год	Клещ домашней пыли, домашние животные, профессиональные аллергены

**Клинико-фармакологические подходы к лечению**

Лечение АР предполагает выявление ответственного за развитие болезни аллергена и устранение контакта с этим аллергеном, медикаментозное лечение и специфическую иммунотерапию<sup>1</sup>.

Все ныне существующие ЛС не дают стойкого лечебного эффекта, сохраняющегося после прекращения их приема. В связи с этим при персистирующей форме заболевания необходима постоянная поддерживающая терапия (антигистаминные ЛС, глюкокортикостероиды для интраназального применения, стабилизаторы мембран тучных клеток для интраназального применения и, возможно, антагонисты лейкотриенов). Препараты для терапии АР обычно назначают интраназально или внутрь. Наиболее выраженный лечебный эффект дают интраназальные глюкокортикостероиды, но с этой группой препаратов связан наиболее существенный риск НЛР. Особенно нежелательно применение этих препаратов у детей. Кроме того, выбор ЛС может зависеть от преобладания у больного определенных симптомов (табл. 18.4) и формы заболевания.

При легком интермиттирующем<sup>2</sup> АР показаны антигистаминные препараты и деконгестанты (см. ниже). Больным с легким персистирующим<sup>3</sup> АР или тяжелым обострением интермиттирующего ринита показаны антигистамин-

**Таблица 18.4.** Эффективность различных ЛС в отношении симптомов АР

ЛС	Чиханье	Ринорея	Обструкц ия носовых ходов	Зуд в носу	Глазные симптомы
Нгблокаторы внутри интраназально	++	++	+	+++	++
глазные капли	0	0	+	0	+++
Глюкокортикостер оиды интраназально	+++	+++	+++	++	++
Стабилизаторы мембран тучных клеток					

интраназально глазные капли	+	+	+	+	0
	0	0	+	0	++
Деконгестанты внутри	0	0	++++	0	0
интраназально	0	0	+	0	0
Антихолинергичес кие средства	0	++	0	0	0
Антагонисты лейкотриенов	0	+	++	0	++

Выраженность эффекта 0 - отсутствует, + слабая, ++ умеренная, +++ выраженная, ++++ очень выраженная.

Подкожное или интраназальное введение стандартизированных лечебных растворов аллергенов (назначается и проводится специалистом-аллергологом) ные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток или короткие (до 1 мес) курсы лечения интраназальными глюкокортикостероидами. При улучшении состояния вместо интраназальных глюкокортикостероидов назначают антигистаминные ЛС. Лечение больных с тяжелым персистирующим АР начинают с интраназальных глюкокортикостероидов. При положительном эффекте лечение продолжается в течение 1 мес. Если глюкокортикостероиды не привели к улучшению состояния, можно увеличить дозу, добавить к глюко-кортикостероидам антигистаминный препарат, деконгестант или провести короткий курс приема глюкокортикостероидов внутрь.

В качестве средств для быстрого купирования симптомов можно применять α-адреностимуляторы, но длительный прием этих ЛС или их назначение вместо препаратов с лечебным действием недопустимо.

**Оценка эффективности лечения** зависит от динамики симптомов заболевания. Показателем эффективности терапии является полное исчезновение симптомов. Оценка эффективности проводят, как правило, через 2-4 нед после назначения терапии.

### 18.5. Клинические проявления лекарственной аллергии

Широкое применение ЛС делает лекарственную аллергию довольно распространенным явлением.

Наиболее часто вызывают аллергические реакции аспирин и другие НПВС, β-лактамы антибиотики, сульфаниламиды, антибиотики, диуретики, пероральные сахароснижающие препараты, противотуберкулезные ЛС, нитрофураны, противомаларийные ЛС, гризеофульвин, антиконвульсанты, средства для наркоза, ферментные препараты (химотрипсин, стрептокиназа), нейрорепаранты, гидралазин, метилдофа, гуанидин, новокаиномид, рентгеноконтрастные препараты, вакцины, препараты золота, аллопуринол, фенолфталеин.

Проявления лекарственной аллергии включают в себя-

- анафилаксию;

- крапивницу;
- ангионевротический отек;
- контактный дерматит (см. главу 26);
- интерстициальный нефрит (см главу 25).

Среди редких, но опасных форм лекарственной аллергии следует упомянуть *синдром Лайелла* (токсический некроэпидермолиз). Это заболевание вызывают нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, сульфаниламиды, барбитураты, делагил и витамин В<sub>6</sub>.

Начало заболевания острое (внезапное) с лихорадкой до 40 °С. В течение нескольких часов на коже лица, туловища и конечностей, на слизистой оболочке полости рта появляется сыпь в виде эритематозных, болезненных и слегка отечных пятен различной величины, частично сливающихся. На фоне быстро распространяющейся эритемы и внешне здоровой кожи возникают дряблые тонкостенные пузыри неправильной формы, размером от лесного ореха до ладони. Пузыри вскрываются. Образуются обширные эрозии, выделяющие серозный или с примесью крови обильный экссудат. Прогрессирует обезвоживание. Присоединяется вторичная инфекция.

Лечение. При лекарственной аллергии в первую очередь отменяют ЛС, которое могло стать причиной заболевания.

В тяжелых случаях применяют гемосорбцию или плазмаферез, назначают глюкокортикостероиды внутрь. В случаях средней тяжести используют антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды для местного применения.

При острой необходимости повторного назначения ЛС, вызвавшего аллергическую реакцию, проводят десенсибилизацию.

## **18.6. Клиническая фармакология блокаторов H<sup>1</sup>-гистаминовых рецепторов**

Гистамин является одним из важнейших медиаторов аллергических реакций. У человека наиболее высокие концентрации гистамина отмечаются в коже, легких и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. В коже, легких гистамин находится главным образом в гранулах тучных клеток, а в слизистой оболочке желудка гистамин в свободной форме участвует в регуляции кислотности желудочного сока (при этом гистамин взаимодействует с H<sub>2</sub>-подвидом гистаминовых рецепторов). Освобождение гистамина из гранул тучных клеток происходит под действием различных физических и химических раздражителей, но наиболее активно при взаимодействии аллергена с антителами на поверхности тучных клеток. Гистамин, высвобождаемый тучными клетками в ходе аллергических реакций, взаимодействует преимущественно α-рецепторами. Эффекты, обусловленные стимуляцией H<sub>2</sub>-рецепторов:

- расширение артериол, снижение АД (в тяжелых случаях шок), повышение проницаемости сосудистой стенки, выход плазмы из сосудистого русла, отек тканей;
- местное покраснение кожи (расширение сосудов), появление волдырей (отек), зуд;
- выраженное сужение бронхов, усиление секреции бронхиальных желез;

- стимуляция высвобождения катехоламинов клетками надпочечников.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций, так как являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти ЛС оказывают противоаллергическое, противозудное, противоэкссудативное действие. Уменьшают проницаемость капилляров, предупреждают развитие отека тканей и спазма гладкой мускулатуры.

Антигистаминное действие этих ЛС проявляется только при повышенных концентрациях гистамина. Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов предупреждают воздействие гистамина на мускулатуру желудочно-кишечного тракта, но не влияют на тонус мышечного слоя бронхов и не могут применяться для

лечения бронхиальной астмы. Антигистаминные препараты эффективно блокируют вызванное гистамином повышение проницаемости сосудистой стенки и устраняют действие гистамина на нервные окончания, которое проявляется зудом, предотвращают появление волдырей при кожной аллергии, уменьшают зуд, чиханье и повышенное отделение слизи из носа. Вместе с тем эти препараты весьма умеренно влияют на расширение сосудов и гипотензию, вызванные гистамином.

**НЛР.** К НЛР антигистаминных препаратов первого поколения относятся седативное, местноанестезирующее действие, влияние на слизистые оболочки, вызывающее их сухость, возникновение тахифилаксии, что требует частой смены одного антагониста H<sub>1</sub>-рецепторов на другой в ходе длительного лечения. Препараты второго поколения практически полностью лишены этих нежелательных особенностей.

Антигистаминные препараты второго поколения крайне редко вызывают НЛР со стороны ЦНС и вызывают антихолинергические эффекты, что значительно отличает их от предшественников. Недостатком некоторых препаратов второго поколения является возможность развития тяжелых желудочковых аритмий из-за удлинения интервала Q-T (см. главу 15). Это в основном относится к терфенадину и астемизолу (в некоторых странах их применение запрещено).

Эти НЛР связаны с кумуляцией препаратов в организме, которая возможна при передозировке или вследствие угнетения их печеночного метаболизма (ингибирование изофермента CYP3A4 при одновременном приеме противогрибковых средств — кетоконазола, итраконазола или макролидных антибиотиков - эритромицина, а также некоторых продуктов питания — грейпфруто-вого сока). У метаболитов антигистаминных ЛС II поколения (лоратадина и эбастина) не описана кардиотоксичность.

**Показания.** Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница, отек Квинке, зудящие дерматозы, реакции, вызванные высвобождением гистамина, аллергические реакции на укусы насекомых.

**Общие противопоказания:** гиперчувствительность, беременность, период лактации. Для ЛС первого поколения — глаукома, гиперплазия предстательной железы, одновременный прием ингибиторов MAO.

**Классификация антигистаминных средств.** Антигистаминные средства первого поколения давно использовали для лечения аллергии, но в настоящее время

их применение крайне ограничено из-за НЛР (в первую очередь седативный и антихолинергический эффекты). Применение этих ЛС ограничивают также кратковременность антигистаминного действия и необходимость многократного приема в течение суток. Это касается всех представителей антигистаминных препаратов первого поколения.

Антигистаминные средства второго поколения (акривастин, астемизол, азеластин, цетиризин, эбастин, лоратадин, терфенадин) и третьего поколения (фексофенадин) эффективно уменьшают симптомы аллергии, их действие наступает быстро (в течение 1—2 ч) и продолжается 24 ч (за исключением акривастина).

Этим ЛС свойственны очень высокая специфичность и высокое сродство к  $H_2$ -рецепторам, отсутствие блокады других типов рецепторов. Адсорбция антигистаминных препаратов второго поколения не зависит от приема пищи. Препараты второго поколения не проникают через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, благодаря чему у них отсутствует (или крайне редко отмечается) седативное действие. Применение этих ЛС не вызывает тахифилаксии. Препараты могут использовать пациенты, которым противопоказаны ЛС первого поколения. Благодаря тому что антигистаминные средства второго поколения лишены холинолитического действия и не вызывают сухости слизистых оболочек, их (в отличие от ЛС первого поколения) можно применять для лечения риноконъюнктивита.

Третье поколение антигистаминных препаратов представлено активным метаболитом терфенадина — фексофенадином. Он обладает высокой антигистаминной и противоаллергической активностью, на концентрацию фексофенадина не влияет функциональное состояние метаболизирующих систем печени (практически все препараты второго поколения являются пролекарствами, а лечебное действие оказывают их метаболиты). Фексофенадин не дает сколько-нибудь заметного седативного эффекта и лишен кардиотоксического действия. Другие представители антигистаминных средств третьего поколения также являются фармакологически активными метаболитами ЛС второго поколения.

Существуют антигистаминные препараты для местного применения - азеластин и левокабастин. Они являются эффективными и высокоселективными блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Азеластин и левокабастин в виде назального спрея быстро купируют зуд и чиханье. Препараты имеют высокий профиль безопасности.

### **Антигистаминные препараты первого поколения**

#### **Хлорпирамин (супрастин)**

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации 2 ч, терапевтическая концентрация сохраняется 4—6 ч. Хорошо распределяется в организме, в том числе в ЦНС. Интенсивно метаболизируется в печени. Выводится почками и через кишечник.

**НЛР.** Головокружение, слабость, сонливость, сухость во рту, тошнота, диарея, гастралгия, нарушение координации движений.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает действие средств для наркоза, снотворных, седативных препаратов, опиоидных анальгетиков, местных

анестетиков. Несовместим с этанолом. Трициклические антидепрессанты усиливают м-холиноблокирующее и угнетающее действие на ЦНС. Кофеин и фенамин уменьшают угнетающее действие на ЦНС.

**Клемастин** (тавегил)

**Фармакодинамика.** Антигистаминное действие достигает максимума через 5—7 ч после приема и сохраняется в течение 10—12 ч.

**Фармакокинетика.** Абсорбция быстрая. Время достижения максимальной концентрации в плазме 2-4 ч. С белками плазмы связывается 95%. В период лактации в небольшом количестве проникает в грудное молоко. Претерпевает метаболизм в печени.

Выведение из плазмы двухфазное, соответствующие  $T_{1/2}$  — 3,6—0,9 и 37-16 ч. Метаболиты (45—65%) выделяются почками.

**НЛР.** Повышенная утомляемость, сонливость, сухость во рту, головная боль, головокружение, кожные реакции, тошнота, гастралгия, запор, тремор; аллергические реакции, рвота, диарея, учащенное или затрудненное мочеиспускание, сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты, артериальная гипотензия (чаще у пожилых), сердцебиение, экстрасистолия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает действие седативных и снотворных средств. Нельзя сочетать с ингибиторами МАО, несовместим с этанолом.

**Кетотифен**

**Фармакодинамика.** Стабилизатор мембран тучных клеток, обладает умеренной H<sub>1</sub>-гистаминоблокирующей активностью. Терапевтическое действие в полной мере проявляется через 1,5—2 мес от начала терапии.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь всасывается практически полностью, биодоступность около 50% (из-за эффекта первого прохождения через печень). Максимальная концентрация достигается через 2-4 ч, с белками плазмы связывается 75%;  $T_{1/2}$  первой фазы 3—5 ч, второй 21 ч; метаболизируется в печени, выводится почками в виде метаболитов (главный метаболит, кетоти-фен N-глюкуронид, фармакологически неактивен). В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой дозы (1% в неизменном виде и 60-70% в виде метаболитов). Фармакокинетика у детей старше 3 лет не отличается от таковой у взрослых. Проникает в грудное молоко.

**НЛР.** Сонливость, сухость во рту, головокружение, замедление реакции (исчезают через несколько дней терапии), повышение аппетита, увеличение массы тела, тромбоцитопения, аллергические кожные реакции.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает действие снотворных, антигистаминных препаратов, этанола. В сочетании с гипогликемическими препаратами увеличивается вероятность развития тромбоцитопении.

**Препараты второго поколения**

**Лоратадин** (klarитин)

**Фармакодинамика.** Блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (длительного действия). Противоаллергический эффект развивается через 30 мин, достигает максимума через 8—12 ч и длится 24 ч. Не влияет на ЦНС и не вызывает

привыкания (не проникает через гематоэнцефалический барьер).

**Фармакокинетика.** Быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация достигается через 1,3—2,5 ч; прием пищи замедляет достижение максимальной концентрации на 1 ч. У пожилых людей и при алкогольном поражении печени максимальная концентрация возрастает на 50%.

С белками плазмы связывается на 97%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дескарбоэтоксилоратадина при участии изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6. Равновесные концентрации лоратадина и метаболита в плазме достигаются на 5-е сутки лечения. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

$T_{1/2}$  лоратадина 3—20 ч (в среднем 8,4 ч), активного метаболита 8,8—92 ч (в среднем 28 ч); у пожилых пациентов соответственно 6,7—37 ч (в среднем 18,2 ч) и 11—38 ч (в среднем 17,5 ч). При алкогольном поражении печени  $T_{1/2}$  возрастает в зависимости от тяжести заболевания.

Выводится с мочой и с фекалиями. У пациентов с хронической почечной недостаточностью и при проведении гемодиализа фармакокинетика практически не меняется.

**НЛР.** Повышенная утомляемость, тревожность, возбуждение (у детей), головокружение, головная боль, астения, сонливость, депрессия, дерматит, увеличение массы тела, потливость, жажда, судороги икроножных мышц, артралгия, миалгия, тошнота, рвота, сухость во рту, изменение вкуса, запор или диарея, диспепсия, гастрит, метеоризм, повышение аппетита, стоматит, кашель, сухость слизистой оболочки носа, синусит.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Ингибиторы CYP3A4 (в том числе кетоконазол, эритромицин), ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (циметидин и др.) увеличивают концентрацию лоратадина в крови. Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, зиксорин, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) снижают эффективность.

**Цетиризин (зиртек)**

**Фармакодинамика.** Эффект проявляется через 2 ч после приема и продолжается более 24 ч. При курсовом лечении толерантность не развивается.

**Фармакокинетика.** Максимальная концентрация достигается через 1 ч после приема внутрь. В небольших количествах метаболизируется в печени (в отличие от других антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов, которые преимущественно метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов).

$T_{1/2}$  у взрослых 7-10 ч, у детей 6-12 лет 6 ч, 2-6 лет 5 ч. У больных с нарушением функции почек общий клиренс уменьшается. У больных, находящихся на гемодиализе,  $T_{1/2}$  увеличивается до 20 ч. Проникает в грудное молоко.

**НЛР.** Возбуждение, сонливость, сухость во рту, редко головная боль, головокружение, мигрень, ощущение дискомфорта в животе, стоматит, гастрит, аллергические реакции, сердцебиение, повышение АД, анорексия, задержка мочи, тремор, нарушение функции печени, артралгия, миалгия, возбуждение, нервозность, бессонница, депрессия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** В рекомендуемых дозах не усиливает действие этанола (при его содержании не более 0,8 г/л), тем не менее следует

соблюдать осторожность.

### **Эбастин** (кестин)

**Фармакодинамика.** После однократного приема 0,01 г внутрь антигистаминное действие начинается через 1 ч и сохраняется в течение 48 ч. После 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется в течение 72 ч в результате действия активного метаболита. Не обладает антихолинергической активностью, не проникает через гематоэнцефалический барьер, не дает седативного эффекта.

**Фармакокинетика.** Абсорбция 90—95%; метаболизируется в печени, превращаясь в активный метаболит каребастин. Максимальная концентрация достигается через 2,6—4 ч и составляет 80—100 нг/мл. Равновесная концентрация достигается через 3—5 дней и составляет 130—160 нг/мл. С белками плазмы связывается 95%.  $T_{1/2}$  каребастина 15-19 ч, 60-70% препарата выводится почками в виде конъюгатов. При почечной недостаточности  $T_2$  возрастает до 23—26 ч, при печеночной недостаточности — до 27 ч.

**НЛР.** Головная боль, сухость во рту, сонливость. Редко абдоминальные боли, диспепсия, тошнота, астенический синдром, бессонница, риниты, синуситы.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Не рекомендуется назначать одновременно с кетоконазолом и эритромицином (увеличение риска удлинения интервала  $Q-T$ ).

### **Астемизол**

**Фармакокинетика.** Максимальная концентрация достигается через 30-60 мин; метаболизируется в печени, выводится с желчью. При гемодиализе не выводится.

**НЛР.** Судороги, парестезии, миалгия, артралгия, снижение настроения, бессонница, кошмарные сновидения, повышение активности печеночных трансаминаз, аллергические реакции (ангионевротический отек, бронхоспазм, сыпь, зуд, анафилактоидные реакции).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Имидазольные противогрибковые средства, макролиды, хинин замедляют биотрансформацию.

### **Терфенадин**

**Фармакодинамика.** Не проникает через гематоэнцефалический барьер и не влияет на ЦНС. Начало действия через 1—2 ч, максимум действия через 3—4 ч после приема, продолжительность действия 12 ч.

**Фармакокинетика.** Абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет 70% (не зависит от приема пищи), биодоступность низкая (эффект первого прохождения). Метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов, один из которых обладает фармакологической активностью. С белками плазмы связывается 97% (активный метаболит связывается на 70%). Максимальная концентрация достигается через 1 ч при приеме 60 мг и составляет 1,5 мкг/л. Распределяется по всем органам и тканям: максимальные концентрации в легких и печени, минимальные в ЦНС и крови.

$T_2$  равен 8,5 ч. 60% выводится через кишечник (50% в виде активного метаболита, 2% в неизменной форме), 40% — почками (в виде метаболитов).

При печеночной недостаточности скорость образования и клиренс активного метаболита снижаются.

**НЛР.** Сонливость, головная боль, повышенная утомляемость, слабость, головокружение, парадоксальная реакция (кошмарные сновидения, необычное возбуждение, нервозность, двигательное возбуждение или раздражительность).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, метронидазол, миконазол, мибефрадил повышают концентрацию терфенадина в крови (вследствие снижения метаболизма).

Трициклические антидепрессанты, блокаторы медленных кальциевых каналов, цизаприд, дизопирамид, мапротилин, фенотиазины, пимозид, прокаи-намид, хинидин, спарфлоксацин повышают риск развития аритмий (удлинение интервала  $Q-T$ ).

Грейпфрутовый сок повышает концентрацию терфенадина в плазме (удлинение интервала 0—7).

Средства, угнетающие ЦНС, и этанол усиливают угнетающее действие препарата на ЦНС.

Терфенадин усиливает антихолинергические эффекты антихолинергических средств вплоть до паралитической непроходимости кишечника.

В период лечения необходимо воздерживаться от употребления этанола и не выполнять работу, требующую повышенной концентрации внимания и быстроты реакций.

### **Фексофенадин**

**Фармакодинамика.** Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. После 28 дней приема привыкания не наблюдалось. В интервале доз 10—130 мг отмечается дозозависимый эффект. Не вызывает существенных изменений интервала  $Q-T$ , не оказывает седативного действия.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация определяется через 1-3 ч. Среднее значение максимальной концентрации после приема 180 мг — приблизительно 494 нг/мл, а после приема 120 мг — 427 нг/мл. С белками плазмы связывается 60—70%.  $T_{1/2}$  после многократного приема 11 — 15 ч. Проникает в грудное молоко.

Подвергается частичному внепеченочному метаболизму (5% принятой дозы). 80% выводятся с желчью, 10% — с мочой в неизменном виде.

**НЛР.** Головная боль, сонливость, вялость, тошнота, головокружение, повышенная утомляемость.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При совместном приеме с эритромицином или кетоконазолом концентрация фексофенадина в плазме увеличивается в 2—3 раза, что связано, по-видимому, с увеличением абсорбции в желудочно-кишечном тракте и с сокращением либо выведения желчи, либо желудочно-кишечной секреции (не сопровождается усилением побочных эффектов).

Прием алюминий- или магнийсодержащих антацидов за 15 мин до приема фексофенадина снижает его биодоступность (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч).

### **Азеластин (аллергодил)**

Препарат для местного применения (назальный спрей, глазные капли).

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь 81%, с белками плазмы связывается 80%;  $T_{1/2}$  20 ч. Выводится почками в виде неактивных метаболитов. Проникает через плаценту и секретируется в грудное молоко

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 6 лет противопоказан спрей назальный, до 4 лет не применяют глазные капли).

**НЛР.** Раздражение и сухость слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, нарушение вкусовых ощущений, при неправильном интраназальном введении (запрокидывание головы) горечь, сухость во рту, гастралгия, тошнота, рвота, сонливость, анорексия, увеличение массы тела, жажда. Глазные капли: раздражение конъюнктивы.

### **18.7. Применение стабилизаторов мембран тучных клеток в фармакотерапии аллергического ринита (подробно клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток рассматривается в главе 19)**

*Стабилизаторы мембран тучных клеток* используются для профилактики обострения АР, так как их действие отсрочено во времени. Эти препараты способны предупреждать развитие аллергической реакции, но неэффективны при уже развившейся аллергии. Для предотвращения аллергической реакции в сезон цветения необходим курс лечения препаратами этой группы в течение всего неблагоприятного периода. Обычно лечение начинают за несколько недель до появления аллергенов.

#### **Кромоглициевая кислота (интал)**

Кромоглициевая кислота — противоаллергическое средство, блокирует поступление ионов кальция в тучные клетки и тем самым препятствует их дегрануляции и выделению из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов и других биологически активных веществ, предупреждает развитие бронхоспазма. Эффективен только при профилактическом применении.

**Фармакокинетика.** При интраназальном введении в системный кровоток абсорбируется менее 7%. С белками плазмы связывается 65%.  $T_{1/2}$  1,5 ч. Не метаболизируется, выводится с мочой и желчью. Часть активного вещества проглатывается (около 1%) и без существенной абсорбции выделяется через желудочно-кишечный тракт.

**Показания.** Аллергический ринит, поллиноз.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 5 лет) С осторожностью применяют у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью.

**НЛР.** Раздражение или жжение слизистой оболочки носа, редко носовые кровотечения, кожная сыпь, частое чиханье, кашель, неприятные вкусовые ощущения, головная боль, повышенное выделение секрета из носа.

**Взаимодействие.** При добавлении кромоглициевой кислоты пациенты, принимающие антигистаминные препараты, могут уменьшить их дозу или отказаться от их приема.

## 18.8. Применение ГКС в фармакотерапии аллергического ринита (подробно клиническая фармакология глюкокортикостероидов рассматривается в главе 24)

**Фармакодинамика.** Глюкокортикостероидные препараты для местного (интраназального) применения являются наиболее активными противовоспалительными средствами при лечении АР. Они оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, повышают продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, тормозят освобождение арахидоновой кислоты, угнетают синтез продуктов мета-

болизма арахидоновой кислоты — циклических эндоперекисей и простагландинов. Эти препараты ослабляют воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, тормозят высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления. Не обладают минералокортикостероидной активностью.

Препаратам свойственна высокая местная активность. Местное действие таких препаратов, как будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фууро-ат, в 100 раз и более превосходит таковое дексаметазона (табл. 18.5). Назальные глюкокортикостероиды эффективны в отношении всех симптомов ринита, кроме того, они снижают назальную гиперреактивность, а у больных с полипами полости носа приводят к уменьшению их размеров.

**Фармакокинетика.** При применении глюкокортикостероидов в виде назальных спреев лишь очень незначительная часть препарата всасывается в системный кровоток (см. табл. 18.5).

**НЛР.** Местные глюкокортикостероиды способны вызывать повышенную сухость полости носа, реже при длительном приеме этих ЛС может развиваться кандидоз слизистых оболочек носоглотки. В качестве НЛР описаны кровотечения из носа. Благодаря низкой биодоступности риск воздействия на гипота-ламо-гипофизарно-надпочечниковую систему минимален.

**Противопоказания** к местному назначению глюкокортикостероидов включают гиперчувствительность и грибковые инфекции органов дыхания. Эти ЛС не следует применять при ветряной оспе, а также в период беременности и лактации. Детям назначают с осторожностью.

В настоящее время для лечения АР чаще всего применяют **будесонид, флутиказон, флунизолид** (клиническая фармакология этих препаратов рассматривается в главе 19), а также мометазон.

### Мометазон

**Фармакодинамика.** Глюкокортикостероид для местного применения, действие проявляется при использовании таких доз, которые не дают системных эффектов. Клинически значимое действие проявляется в течение первых 12 ч после первого использования препарата.

**Фармакокинетика.** При интраназальном применении системная биодоступность менее 0,1%.

**Таблица 18.5.** Сравнительная характеристика интраназальных спреев глюкокортикостероидов

Препарат	Местная активность*	Системная биодоступность, %
Беклометазона дипропионат	500	<5
Флунизолид	>100	20
Гриамцинолон	100	Нет данных
Флутиказона пропионат	1000	<1

\*За единицу принята местная активность дексаметазона.

### 18.9. Клиническая фармакология деконгестантов

Деконгестанты - сосудосуживающие средства для симптоматической терапии заложенности носа у больных ринитами, синуситами и респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (простуда).

Лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь (фенилэф-рин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин), часто выпускаются в сочетании с НПВС, для уменьшения болевого синдрома и лихорадки у больных с простудой.

**Показания.** Сосудосуживающие препараты используют в период обострения АР и синусита, а также у пациентов с вирусными инфекциями носоглотки - острым ринитом (простуда), гриппом (см. главу 32). Деконгестанты также применяют для терапии среднего отита<sup>1</sup> (для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки) и при подготовке больного к диагностическим манипуляциям в носовых ходах.

**Противопоказания.** Общими противопоказаниями для использования деконгестантов являются гиперчувствительность, артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, гипертиреоз, беременность, период лактации. С осторожностью следует назначать эти ЛС детям и пожилым.

**НЛР.** Предпочтение отдают деконгестантам местного действия (спрей или капли для закапывания в нос). К таким средствам относятся нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др. Всасывание этих ЛС в полости носа и риск НЛР невелики, но при частом использовании быстро развивается тахифилаксия. При частом и/или длительном применении назальных деконгестантов возможно появление медикаментозного ринита: раздражение слизистой оболочки, жжение, покалывание в носу, чиханье, сухость слизистой оболочки полости носа, гиперсекреция.

Деконгестанты для приема внутрь не вызывают медикаментозного ринита, но при приеме внутрь риск НЛР значительно выше. В частности, возможны бессонница и раздражительность, а при использовании высоких доз гипертонические кризы, нарушения мозгового кровообращения, нарушения сердечного ритма, психозы и судороги. НЛР наиболее часто развиваются у пожилых людей, больных глаукомой, у пациентов с нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Все Деконгестанты оказывают  $\alpha$ -адреностимулирующее действие, поэтому при одновременном назначении с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами возможно повышение АД. Деконгестанты не следует применять одновременно с ингибиторами МАО или в течение 10 дней после окончания их применения.

Деконгестанты замедляют всасывание местноанестезирующих препаратов, удлиняют их действие. Совместное назначение других сосудосуживающих препаратов повышает риск развития побочных эффектов.

Воспаление среднего уха.

**Ксилометазолин** (талозолин)

**Фармакодинамика.** Ксилометазолин —  $\alpha$ -адреностимулятор, суживает кровеносные сосуды слизистой оболочки носа, устраняя отек. Действие наступает через несколько минут и продолжается несколько часов.

**Фармакокинетика.** При местном применении практически не абсорбируется, концентрации в плазме крови настолько малы, что они не определяются современными методами.

**Оксиметазолин** (назол)

**Фармакодинамика.**  $\alpha$ -адреностимулирующее средство для местного применения. При закапывании в конъюнктивальный мешок уменьшает отечность конъюнктивы. Действие проявляется через 15 мин после применения и продолжается 6-8 ч.

Без консультации с врачом можно использовать не более 3 дней. Препарат влияет на зрение, возможно замедление реакций.

**Тетризолин**

**Фармакодинамика.**  $\alpha$ -адреностимулятор местного и системного действия. Вазоконстрикторный эффект без вторичной реактивной гиперемии развивается в течение нескольких минут и сохраняется 4—8 ч.

При системном применении оказывает центральное седативное действие. Применение препарата перед сном обеспечивает спокойный сон в течение всей ночи без дополнительного применения

**Фармакокинетика.** При местном применении системная абсорбция низкая

**Фенилэфрин** (мезатон) + **карбиноксикам** - комбинированный деконгестант для приема внутрь.

**Фармакодинамика.** Комбинированный препарат, оказывает антигистаминное, местное противовоспалительное и вазоконстрикторное действие. Уменьшает выраженность местных экссудативных проявлений, снижает проницаемость капилляров слизистой оболочки носа. Фенилэфрин вызывает сужение сосудов и уменьшение отека слизистой оболочки носа. Устраняет явления ринита, жжение в глазах, чувство тяжести в голове на 10—12 ч

**НЛР.** Сухость во рту, анорексия, диспепсия, нарушение зрения, головокружение, головная боль, бессонница, тревожность, заторможенность, сердцебиение, кардиалгия, повышение АД, изменение картины периферической крови, кожные аллергические реакции.

При передозировке у детей и лиц старческого возраста отмечается возбуждение

**Взаимодействие с другими ЛС.** Несовместим с ингибиторами MAO; симпатомиметический эффект усиливается на фоне действия гуанетидина и изобарина. Галотан увеличивает риск развития аритмии.

**Эфедрин**

**Фармакодинамика.** Симпатомиметик, дает  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреностимулирующий

эффект. Действуя на эфферентные адренергические волокна, способствует выделению норэпинефрина в синаптическую щель. Оказывает вазоконстрикторное, бронходилатирующее и психостимулирующее действие. Повышает общее периферическое сопротивление сосудов и системное АД, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, улучшает атриовентрикулярную проводимость, повышает тонус скелетных мышц, стимулирует ЦНС, по психостимулирующему действию близок к фенамину.

Эффективен при приеме внутрь, оказывает продолжительное действие. При повторном введении с небольшим интервалом (10-30 мин) прессорное действие эфедрина быстро снижается — возникает тахифилаксия.

**Фармакокинетика.** В небольших количествах метаболизируется в печени. T<sub>1/2</sub> 3—6 ч. Выводится почками, преимущественно в неизменном виде.

**Показания.** Ринит, артериальная гипотензия, сенная лихорадка, крапивница, сывороточная болезнь (в составе комбинированной терапии), миастения, нарколепсия, отравления снотворными и наркотиками, энурез, диагностика в офтальмологии (для расширения зрачка).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, бессонница, ИБС, артериальная гипертензия, органические заболевания сердца, гипертиреоз.

**НЛР.** Тремор, сердцебиение (через 15-30 мин после приема внутрь), тахикардия, потливость. При передозировке возбуждение, бессонница, задержка мочи, повышение АД, анорексия, рвота, потливость, сыпь.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При применении одновременно с сердечными гликозидами, хинидином, трициклическими антидепрессантами возрастает риск развития аритмии.

Ослабляет эффекты наркотических и снотворных средств.

При одновременном применении с резерпином и ингибиторами MAO возможно резкое повышение АД, с неселективными β-адреноблокаторами — уменьшение бронхолитического действия.

Во избежание нарушения ночного сна не следует назначать эфедрин и содержащие его препараты в конце дня и перед сном. Эфедрин нецелесообразно применять длительно.

В связи со стимулирующим влиянием эфедрина на ЦНС возможно злоупотребление им

### **Псевдоэфедрин + ибупрофен**

**Фармакодинамика.** Комбинированное средство, оказывает сосудосуживающее, жаропонижающее и анальгетическое действие. Псевдоэфедрин — симпа-гомиметик, уменьшает отечность слизистой оболочки носа, носоглотки, придаточных пазух. Начало действия через 30 мин после приема, длительность 4-5 ч. Ибупрофен — НПВС, блокирует циклооксигеназу, изменяет метаболизм арахидоновой кислоты, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, снижает болевую чувствительность в очаге воспаления любой этиологии.

**НЛР.** Диспепсия, гастропатия в результате действия ибупрофена, сердечная недостаточность, тахикардия, отечный синдром, повышение АД, загрудинная боль, головная боль, головокружение, утомляемость, нарушения сна, тремор,

возбуждение, галлюцинации, снижение слуха, шум в ушах, депрессия, аллергические реакции: крапивница, бронхоспазм, зуд, отек Квинке, нарушение функции печени и почек, агранулоцитоз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, кровотечение (желудочно-кишечное, десневое, маточное, геморроидальное), сухость слизистых оболочек, жажда, потливость, мышечная слабость.

При передозировке тошнота, рвота, нарушения сна, возбуждение, тахикардия. Лечение: симптоматическое.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Ибупрофен снижает эффективность урикозурических препаратов, усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, снижает эффективность гипотензивных и мочегонных средств, усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена

Ибупрофен увеличивает концентрацию в крови препаратов лития, повышает токсичность метотрексата.

Псевдоэфедрин усиливает действие пероральных антикоагулянтов, ослабляет эффект диуретиков, усиливает действие симпатомиметиков.

Гуанетидин, резерпин, метилдопа ослабляют действие псевдоэфедрина.

Трициклические антидепрессанты могут как усиливать, так и ослаблять эффективность псевдоэфедрина.

Псевдоэфедрин ослабляет действие гуанетидина, повышает аритмогенный эффект сердечных гликозидов, хинидина, трициклических антидепрессантов.

Усиливаются гипертензивное действие и риск развития тахикардии при комбинации с трициклическими антидепрессантами, другими симпатомиметиками, анорексигенными препаратами, амфетаминовыми психостимуляторами, ослабляет эффект гипотензивных препаратов.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность больным, деятельность которых связана с повышенной опасностью (управление транспортными средствами).

### **Псевдоэфедрин + парацетамол + хлорфенамин**

**Фармакодинамика.** Комбинированное средство, оказывает жаропонижающее, анальгетическое, сосудосуживающее, антигистаминное, седативное, противокашлевое и бронходилатирующее действие, устраняет симптомы простуды. Начало действия через 20—30 мин, длительность 4—4,5 ч.

**НЛР.** Повышенная возбудимость, головокружение, нарушения сна, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек Квинке, сухость во рту, задержка мочи, парез аккомодации, мидриаз, повышение внутриглазного давления, анемия, тромбоцитопения, панцитопения; гемолитическая анемия, апластическая анемия, гепато- и нефротоксичность (в том числе папиллярный некроз), бронхоспазм.

Передозировка, обусловленная хлорфенамином: возбуждение, головокружение, нарушения сна. Лечение симптоматическое.

**Взаимодействие.** Усиливает эффекты ингибиторов МАО, седативных препаратов, этанола. Этанол усиливает седативное действие хлорфенамина. Антидепрессанты, противопаркинсонические средства, антипсихотические средства, фенотиазиновые производные повышают риск развития побочных эффектов

(задержка мочи, сухость во рту, запоры). Глюкокортикостероиды увеличивают риск развития глаукомы. Парацетамол снижает эффективность урикозурических препаратов. Хлорфенамин одновременно с ингибиторами МАО, фуразолидоном может привести к гипертоническому кризу, возбуждению, гиперпирексии. Трициклические антидепрессанты усиливают симпатомиметическое действие, одновременное назначение галотана повышает риск развития желудочковой аритмии. Снижает гипотензивное действие гуанетидина, который в свою очередь усиливает  $\alpha$ -адреностимулирующую активность псевдоэфедрина.

В период лечения проводят контроль показателей периферической крови и функционального состояния печени. Необходимо соблюдать осторожность при выполнении работы, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций; не рекомендуется употребление этанола.

# ГЛАВА 19

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И БРОНХОВ

При бронхообструктивных заболеваниях *ограничен воздушный поток в бронхах*. Движение воздуха при дыхании могут затруднять спазм бронхов, отек бронхиальной стенки или скопление мокроты в просвете бронхов. В последнем случае, более типичном для бронхиальной астмы (БА), бронхообструкция обратима и может полностью исчезнуть после лечения. При сдавлении бронхов извне<sup>211</sup> или ремоделировании<sup>2</sup> стенки бронхов бронхообструкция становится необратимой, что типично для хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ).

### 19.1. Бронхиальная астма

БА - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы, особенно тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, нейтрофилы и эпите-лиоциты. У предрасположенных лиц воспаление приводит к рецидивирующим эпизодам свистящего дыхания, скованности в грудной клетке и кашля, особенно ночью и ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с обструкцией дыхательных путей разной выраженности, которая часто обратима спонтанно либо под действием лечения. Воспаление также вызывает гиперреактивность бронхов на различные стимулы (определение из Отчета группы экспертов EPR-2, 1997).

**Этиология и патогенез.** К развитию БА предрасполагают атопия, другие наследственные факторы, длительный контакт с бытовыми и профессиональными аллергенами.

---

<sup>21 1</sup> Сдавление бронхов извне наблюдается при эмфиземе (повышении воздушности) легких и /или при разрастании в легких соединительной ткани (пневмосклероз)

<sup>2</sup> Под ремоделированием понимают необратимое изменение стенки бронхов (гипертрофия мышц стенки бронхов и отложение в стенке бронхов коллагена) Основной причиной ремоделирования является длительно существующее воспаление бронхиальной стенки.

У больных с атопией повторный контакт с аллергеном вызывает аллергическую реакцию I типа. При этом тучные клетки и эозинофилы дыхательных путей выделяют высокоактивные вещества - медиаторы, способные вызывать спазм мышечной оболочки бронха, ее отек и повышенную чувствительность к различным раздражителям. Если контакт с аллергеном прекращается, эти процессы претерпевают обратное развитие, но если быстро устранить аллерген невозможно (например, аллергия на домашнюю пыль, пыльцу растений), воспаление переходит в хроническую фазу.

**Эпидемиология.** БА является одним из самых распространенных заболеваний дыхательной системы. В европейских странах БА страдают до 5% взрослого населения и до 7% детей. В России 7 млн больных БА.

**Симптомокомплекс БА.** БА может впервые возникнуть в любом возрасте. Основные симптомы: приступы одышки с затруднением выдоха, свистящие хрипы в легких (выслушиваемые при аускультации), кашель. Наиболее частыми аллергенами являются домашняя пыль, пыльца растений, шерсть домашних животных, перо подушки, плесневые грибы и некоторые пищевые продукты. Круг веществ, вызывающий аллергию, индивидуален, что определяет разнообразие клинических проявлений БА. При бытовой аллергии эпизоды кашля и удушья чаще возникают в ночные и утренние часы (т.е. после длительного пребывания дома), у больных с аллергией на цветочную пыльцу — при поездках за город в период цветения растений, при пищевой аллергии симптомы БА возникают после употребления тех или иных пищевых продуктов. У большинства больных имеются симптомы бронхиальной гиперреактивности (повышенная чувствительность к сильным запахам, горячему и холодному воздуху, физической нагрузке). Тяжелые приступы часто сопровождаются симптомами дыхательной недостаточности - цианозом (кожные покровы приобретают сероватый оттенок), ортопноэ — больному легче дышать в положении сидя, нарушением сознания (вплоть до комы) и остановкой дыхания. Важным симптомом БА является положительный эффект бронхолитиков — ингаляционных  $\beta_2$ -адреностимуляторов или эуфиллина.

**Течение и тяжесть заболевания.** При БА приступы удушья чередуются с периодами (иногда длительными) полного благополучия при отсутствии контакта с аллергеном или на фоне адекватной противовоспалительной терапии. При тяжелом течении заболевания приступы возникают ежедневно, существенно ограничивая физическую активность больного.

Различают несколько степеней тяжести БА:

- *легкое интермиттирующее течение* — приступы несколько раз в год, лечения не требуется;
- *легкое пермитирующее течение* — легкие приступы наблюдаются постоянно (но не каждый день), для лечения достаточно ингаляционных бронхолитиков;
- *умеренное течение* — приступы возникают ежедневно, применение только бронхолитиков не устраняет симптомы;
- *тяжелое течение* — практически постоянное затруднение дыхания, физическая нагрузка ограничена, несмотря на одновременное применение нескольких ЛС, не всегда удается добиться исчезновения симптомов.

**Методы обследования и диагностика.** Наиболее информативные методы

обследования больных БА:

- расспрос больного, в ходе которого удается выявить типичные для БА симптомы (см. выше);

- аускультация — у больных с обострением БА выслушиваются сухие свистящие хрипы, происхождение которых связано с движением воздуха по суженным бронхам, однако в период между обострениями БА хрипы в легких могут полностью отсутствовать;

- спирометрия, позволяющая выявить и количественно оценить ограничение воздушного потока. При сужении просвета бронхов (независимо от причины) отмечается снижение максимальной (или пиковой) скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Результаты спирометрии сравнивают с должными значениями для лиц данного возраста и телосложения. Важно отметить, что в период между обострениями или при эффективном лечении показатели спирометрии у больных БА соответствуют норме;

- пикфлоуметрия - измерение пиковой скорости выдоха, которое в упрощенном виде может выполнить сам больной при помощи простого прибора - пикфлоуметра. Применение пикфлоуметра позволяет больным контролировать свое состояние в домашних условиях;

- тест с бронходилататорами<sup>2</sup>. Бронхообструкция при БА (в отличие от других бронхообструктивных заболеваний) обратима после применения бронходилататоров (чаще всего  $\beta_2$ -адреностимуляторов). Данный тест имеет большое диагностическое значение и позволяет отличить БА от других заболеваний с явлениями бронхообструкции. Диагностически значимо увеличение объема фиксированного выдоха за 1-ю секунду после ингаляции бронхолити-ка более чем на 15% по сравнению с исходным;

- бронхопровокационный тест, позволяющий определить гиперреактивность бронхов, его также можно применять для диагностики БА у больных с нормальными показателями спирометрии. Если после ингаляции неспецифического раздражителя (например, гистамина) у больного увеличивается бронхообструкция, можно с уверенностью говорить о БА;

- определение уровня IgE в крови (уровень IgE повышен не только у больных БА, но и при всех других аллергических заболеваниях). Для выявления конкретных аллергенов проводят исследования алергоспецифических IgE в крови или выполняют кожные пробы с растворами различных аллергенов.

Критерии диагностики БА:

- клиническая картина (симптомы и жалобы);
- выявление бронхообструкции при спирометрии (или в результате бронхопровокационного теста);

- волнообразное (обострение — ремиссия) течение заболевания.

### **Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения БА**

Оптимальным путем введения большинства ЛС для лечения БА является ингаляционный, обеспечивающий усиление местного (лечебного) эффекта ЛС и уменьшение системного (как правило, неблагоприятного) действия.

Препараты для лечения больных БА разделяют на:

- препараты для контроля за течением БА — глюкокортикостероиды,  $\beta_2$ -

адреностимуляторы длительного действия, стабилизаторы мембран тучных клеток, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин;

- препараты для купирования симптомов БА —  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия.

**Препараты для контроля за течением БА** назначают всем больным, кроме пациентов с очень легким течением БА (несколько приступов в год). При этом предпочтение отдают ЛС с противовоспалительным эффектом — глюкокортикостероидам.

У больных с легким течением БА целесообразно использовать стабилизаторы мембран тучных клеток или низкие дозы ингаляционных глюкокортико-стероидов, более тяжелое течение заболевания предусматривает применение средних и высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия. Если на фоне приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов сохраняются приступы удушья и остается высокая потребность в применении симптоматических средств, наряду с ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия назначают препараты теофиллина пролонгированного действия, модификаторы лейкотриенов, а при наиболее тяжелых формах БА — глюкокортикостероиды дают внутрь.

При особом варианте течения БА — сочетании астмы с полипозом носа и непереносимостью НПВС (так называемая аспириновая астма) — терапию ингаляционными глюкокортикостероидами можно дополнить ингибиторами лейкотриенов.

Одновременно с проведением базовой терапии для **купирования симптомов БА** больным назначают  $\beta_2$ -адреностимуляторы короткого действия в режиме «по требованию».

**При лечении обострений БА** (в условиях скорой медицинской помощи и в стационаре) применяют ингаляции  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, м-холиноблокаторы (в сочетании с  $\beta_2$ -адреностимуляторами), инъекции эуфиллина. Тяжелое обострение БА является показанием к назначению короткого (10—14 дней) курса лечения глюкокортикостероидами внутрь (преднизолон 40–60 мг/сут).

Тяжелая бронхообструкция может потребовать ингаляций кислорода.

### **Контроль эффективности лечения БА**

Целью лечения БА является достижение контроля за течением заболевания:

- исчезновение у больного симптомов и жалоб;
- исчезновение признаков бронхообструкции при проведении спирометрии;
- уменьшение числа обострений и увеличение промежутков времени без всех проявлений БА;
- повышение качества жизни больного и его способности выполнять физические нагрузки.

Контроль за течением заболевания подразумевает минимальную выраженность или полное отсутствие всех симптомов заболевания, отсутствие симптомов БА в ночные часы, стабильную пиковую скорость выдоха (не менее 80% должного) и минимальную потребность в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткого действия.

Эффективность различных ЛС, применяемых при лечении БА, оценивается в различные промежутки времени. Так, эффективность ингаляционных бронхолитиков для лечения приступов БА можно оценить уже через 15—30 мин после их применения по увеличению показателей спирометрии. Эффективность глюкокортикостероидов можно оценить только через 1–7 сут, а интала и тайле-да — не ранее чем через 1 мес после начала лечения. Важными критериями эффективности лечения глюкокортикостероидами являются исчезновение приступов в ночные часы и уменьшение суточной потребности в  $\beta_2$ -адреностимуляторах.

## 19.2. Хронические обструктивные болезни легких

ХОБЛ включают в себя ряд хронических болезней дыхательной системы с необратимым и прогрессирующим снижением воздушного потока. Причиной нарушения дыхания при ХОБЛ являются хроническое воспаление бронхиальной стенки, ее ремоделирование и сдавление извне вследствие эмфиземы и пневмосклероза. К ХОБЛ относят хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких, бронхоэктатическую болезнь.

**Этиология и патогенез.** К ХОБЛ приводит длительное воздействие на бронхиальную стенку различных повреждающих факторов, таких, как табачный дым, вредные факторы производственной среды (цементная, мучная, бумажная или хлопковая пыль, горячий сухой воздух в металлургических цехах) или частые инфекции нижних дыхательных путей. Определенную роль играют наследственные факторы, связанные со снижением резистентности организма (недостаток  $\alpha$ -антитрипсина). Длительное воздействие повреждающих факторов на эпителий дыхательных путей приводит к развитию длительного хронического воспаления с бронхообструкцией. При ХОБЛ бронхообструкция преимущественно необратимая, поэтому все лечебные мероприятия направлены на профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания и уменьшение выраженности отдельных симптомов. ХОБЛ свойственны многолетнее, медленно прогрессирующее течение, частые обострения, обычно связанные с инфекцией нижних дыхательных путей и приводящие к инвалидизации больных из-за развития тяжелой дыхательной недостаточности. Несмотря на то что ХОБЛ обычно развивается уже в зрелом возрасте (после 40—45 лет), общая продолжительность жизни значительно сокращается.

**Эпидемиология.** ХОБЛ является самым распространенным хроническим заболеванием органов дыхания и лидирует по числу дней нетрудоспособности и причинам инвалидности. ХОБЛ занимают 4-е место среди причин смерти взрослого населения. В нашей стране около 10 млн больных ХОБЛ.

**Симптомокомплекс ХОБЛ.** ХОБЛ возникают, как правило, у лиц старше 45 лет, среди больных преобладают мужчины. Основными симптомами заболевания являются ежедневный кашель с отделением мокроты, одышка (сначала при физической нагрузке, а при дальнейшем прогрессировании заболевания и в покое). Прогрессирование бронхообструкции сопровождается увеличением частоты

дыхания (удлиняется фаза выдоха) и развитием ортопноэ<sup>221</sup>. При тяжелой дыхательной недостаточности кожа больных приобретает сероватый оттенок (цианоз) из-за снижения концентрации кислорода в крови. Дальнейшее нарастание гипоксии приводит к нарушению сознания, возможна остановка дыхания.

У больных с тяжелыми ХОБЛ повышение давления в легочной артерии приводит к гипертрофии и дилатации правых отделов сердца. С течением времени прогрессирует снижение сократимости правого желудочка, формируется так называемое хроническое легочное сердце, развивается застой крови в большом круге кровообращения (увеличение печени, отеки, асцит).

**Течение и тяжесть заболевания.** ХОБЛ свойственно постепенное *прогрессирование*. Обострения связаны с инфекцией нижних дыхательных путей<sup>2</sup>. При этом увеличивается количество отделяемой мокроты, которая становится гнойной, повышается температура тела, нарастают одышка и кашель.

Тяжесть заболевания определяется по уровню нарушения бронхиальной проходимости. У пациентов группы риска нарушений бронхиальной проходимости нет, но отмечается длительный продуктивный кашель. При легком течении объем фиксированного выдоха за 1-ю секунду составляет 80% должного. Наиболее типичным симптомом является кашель. При умеренном течении объем фиксированного выдоха равен 80-50% должного. Больной отмечает кашель и одышку при небольшой физической нагрузке. При тяжелом течении ХОБЛ объем фиксированного выдоха менее 50% должного. Отмечаются выраженная одышка (в том числе и в покое) и кашель.

**Методы обследования и диагностика.** К наиболее информативным методам обследования больных ХОБЛ относятся:

- расспрос больного, в ходе которого удастся выявить типичные для ХОБЛ симптомы (см. выше);
- аускультация — у больных с ХОБЛ дыхание резко ослаблено из-за эмфиземы (повышения воздушности легочной ткани), практически постоянно удастся выслушать сухие хрипы различного тембра;
- спирометрия (см. 19.1), позволяющая оценить уровень обструкции дыхательных путей. Основные показатели спирометрии (пиковая скорость выдоха и объем фиксированного выдоха за 1-ю секунду) резко снижаются при обострениях ХОБЛ;
- тест с бронходилататорами у больных с ХОБЛ, выявляющий необратимость бронхообструкции;
- рентгенологическое исследование, выявляющее у больных с ХОБЛ грубую деформацию легочного рисунка и признаки эмфиземы.

#### **Критерии диагностики ХОБЛ:**

- начало заболевания в возрасте старше 45 лет;
- курение в течение более 15—20 лет и/или длительный контакт с производственной пылью, работа в горячем цеху и т.п.;
- продуктивный кашель (как минимум в течение 2 лет) и одышка;

<sup>221</sup> Тяжелая бронхообструкция заставляет больного сидеть, так как при этом обеспечиваются лучшие условия для работы дыхательной мускулатуры.

<sup>2</sup> Длительно существующая бронхообструкция увеличивает частоту и тяжесть респираторных инфекций.

- необратимая бронхообструкция;
- прогрессирование заболевания с ежегодным уменьшением показателей спирометрии (объем фиксированного выдоха за 1-ю секунду).

### Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения ХОБЛ

В настоящее время не существует ЛС, способных воздействовать на механизмы необратимой бронхообструкции. Цель лечения состоит в уменьшении тяжести симптомов заболевания и замедлении его прогрессирования. Важная роль при лечении ХОБЛ принадлежит немедикаментозным методам — отказу от курения и прекращению контакта с вредными факторами производственной среды. Больным ХОБЛ необходимо ежегодно проводить вакцинацию от гриппа.

При терапии ХОБЛ для уменьшения одышки применяют  $\beta_2$ -адреностимуляторы, м-холиноблокаторы (или комбинированные препараты), препараты теофиллина пролонгированного действия. При обострениях ХОБЛ  $\beta_2$ -адреностимуляторов и м-холиноблокаторы применяют при помощи небулайзера, а эуфиллин — в виде инфузий. В последнее время для длительной терапии ХОБЛ используют ингаляции  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия. В ряде случаев положительный эффект могут дать ингаляционные глюкокортикостероиды (особенно в комбинации с  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия). Однако положительное действие этих препаратов наблюдается лишь у небольшого числа больных и бывает кратковременным. В связи с этим ингаляционные глюкокортикостероиды следует назначать лишь тем больным, у которых при пробном применении системных глюкокортикостероидов увеличивается объем фиксированного выдоха. Глюкокортикостероиды также назначают при обострениях ХОБЛ внутрь, но следует избегать их постоянного приема. Кислородотерапия показана больным с тяжелой бронхообструкцией и дыхательной недостаточностью. Клинический эффект дают только продолжительные (более 15 ч/сут) ингаляции кислорода. При бронхоэктазах терапию можно дополнить применением муколитиков. При обострениях ХОБЛ, связанных с инфекцией нижних дыхательных путей, назначают антибиотики (амок-сициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны) (табл. 19.1).

**Таблица 19.1.** Выбор антибактериальных ЛС при лечении обострений ХОБЛ

Особенности течения ХОБЛ	Препарат выбора
Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция (объем фиксированного выдоха > 50%), редкие (менее 4 раз в год) обострения	Амоксициллин, макролиды, котримоксазол
Возраст старше 65 лет и/или тяжелая бронхообструкция (объем фиксированного выдоха < 50%), частые (более 4 раз в год) обострения, и/или тяжелые сопутствующие заболевания, и/или длительная терапия глюкокортикостероидами	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго и третьего поколений, фторхинолоны

Постоянное отделение гнойной мокроты, частые обострения	Фторхинолоны, антисинегнойные β-лактамы (см. главу 3 1 )
---	--

### **Контроль эффективности лечения ХОБЛ**

Лечение ХОБЛ эффективно, если:

- замедляется снижение показателей спирометрии (объем фиксированного выдоха);
- уменьшается число обострений, требующих госпитализации, применения антибиотиков или пероральных глюкокортикостероидов;
- повышается качество жизни больного и его способность выполнять физические нагрузки.

При длительной терапии ХОБЛ оценить эффективность лечения можно только через несколько месяцев.

Объективно эффективность терапии у больных с ХОБЛ оценивается по толерантности к физической нагрузке (например, тест с 6-минутной ходьбой), объему фиксированного выдоха или пиковой скорости выдоха. При успешном лечении увеличивается содержание кислорода в крови, уменьшается число нейтрофилов в мокроте и исчезают возбудители в посевах мокроты.

При обострениях, связанных с инфекцией, эффективность лечения оценивается через 48 ч после применения антибиотиков.

### **Контроль безопасности лечения БА и ХОБЛ**

О НЛР при применении β<sub>2</sub>-адреностимуляторов могут свидетельствовать сердцебиения и перебои в работе сердца. Сердцебиение, тошнота, рвота, тремор могут свидетельствовать о передозировке эуфиллина.

Объективная оценка безопасности лечения проводится на основании ЭКГ (диагностика аритмии при применении β<sub>2</sub>-адреностимуляторов и эуфиллина в больших дозах). После назначения β<sub>2</sub>-адреностимуляторов необходимо определение уровня калия в крови. При применении теофиллина желательнее проводить мониторинг уровня препарата в сыворотке крови (10-15 мкг/мл) и контроль ЭКГ.

При длительном приеме ингаляционных глюкокортикостероидов могут развиваться осиплость голоса, кандидоз полости рта. Больные, принимающие постоянно глюкокортикостероиды внутрь, могут отмечать увеличение массы тела, появление болей в животе (связанные с эрозиями и стероидными язвами желудка).

При назначении больным системных глюкокортикостероидов необходим контроль АД и глюкозы крови. При появлении болей в эпигастрии необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию.

М-холиноблокаторы вызывают НЛР очень редко, в связи с чем обычно не требуется контроль безопасности.

## **19.3. Применение глюкокортикостероидов в фармакотерапии бронхиальной астмы (подробно клиническая фармакология глюкокортикостероидов рассматривается в главе 24)**

**Фармакодинамика.** Глюкокортикостероиды для местного (ингаляционного) применения оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и имму-

нодепрессивное действие. Повышают продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, тормозят высвобождение арахидоновой кислоты, угнетают синтез продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей и простагландинов. Эти препараты уменьшают воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, тормозят высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления. Увеличивают количество активных  $\beta$ -адренорецепторов, устраняя их десенситизацию (восстанавливают реакцию на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения), уменьшают отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи. Улучшают мукоцилиарный транспорт.

В отличие от глюкокортикостероидов для приема внутрь препараты в виде ингаляций обладают более высокой селективностью по отношению к ткани легкого, более выраженной противовоспалительной и минимальной минерало-кортикоидной активностью. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов определяются селективностью препарата по отношению к дыхательным путям (высокая местная противовоспалительная активность и низкая системная активность).

Различные ингаляционные глюкокортикостероиды обладают различной активностью, поэтому их эквивалентные (дающие одинаковый лечебный эффект) дозы существенно различаются (табл. 19.2), что следует помнить при переходе от одного ЛС к другому. Активность ЛС этой группы зависит в первую очередь от аффинности к глюкокортикостероидным рецепторам и фарма-кокинетических параметров (табл. 19.3).

Ингаляционные глюкокортикостероиды в настоящее время являются наиболее эффективными препаратами для базовой, поддерживающей терапии БА. Их применение основано на мощном местном противовоспалительном действии. Кроме того, при использовании в течение нескольких месяцев они *уменьшают гиперреактивность дыхательных путей* у больных БА, ослабляя спазмогенные влияния многих биологически активных веществ (гистамин и др.), холодного и сырого воздуха, двуокиси углерода. Эффект ингаляционных глюкокортикостероидов при БА дозозависимый. Отмена этих ЛС может привести к ухудшению течения заболевания.

**Таблица 19.2.** Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов для терапии БА у взрослых

ЛС	Среднесуточная доза, мкг		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат	200-500	500-1000	> 1000
Будесонид	200-400	400-800	>800
Флунизолид	500-1000	1000-2000	>2000
Флутиказон	100-250	250-500	>500
Триамцинолон	400-1000	1000-2000	>2000

**Таблица 19.3.** Относительная аффинность ингаляционных глюкокортикостероидов к глюкокортикостероидным рецепторам и их основные фармакокинетические параметры (за единицу принята аффинность связи дексаметазона)

ЛС	Относительная аффинность	T, а, ч	Объем распределения, л/кг	Клиренс, л/мин	Биодоступность при приеме внутрь, %
Беклометазона дипропионат	0,5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Будесонид	9,4	2-3	2,7	0,9-1,3	3-13
Флунизолид	1,9	1,6	1,8	1,0	21
флутиказона пропионат	22,0	8-14	12,1	0,9-1,3	<2
Триамцинолон	2,0	1,5	1,3	0,7	23

Примечание. Беклометазона дипропионат обладает низкой аффинностью к ГКС-рецептору, но его активный метаболит - беклометазона монопропионат обладает относительной аффинностью, равной 13,0.

**Фармакокинетика.** Препараты для ингаляционного применения выпускаются в виде аэрозолей, сухой пудры с соответствующими устройствами для их употребления, а также в виде растворов или суспензий для применения с помощью небулайзеров.

При ингаляционном введении в легких осаждаются приблизительно 10-30% номинальной дозы (см. также раздел 19.9). Доля препарата, поступающего в легкие, зависит от строения и величины молекулы препарата и системы его доставки в дыхательные пути. Большая часть дозы ингаляционных глюкокортикостероидов проглатывается, абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и быстро разрушается из-за эффекта первого прохождения через печень. Таким образом, в кровоток из желудочно-кишечного тракта поступает немного препарата. Ингаляционные глюкокортикостероиды могут попадать в системный кровоток в результате адсорбции части дозы в дыхательных путях, при этом препарат поступает в системный кровоток, минуя печень. На абсорбцию ингаляционных глюкокортикостероидов в дыхательных путях влияет размер ингалируемых частиц. Частицы менее 0,2 мкм легко откладываются в альвеолах, где быстро всасываются в кровь. Ингаляционные глюкокортикостероиды имеют довольно высокую связь с белками плазмы, но скорость их элиминации из организма сравнительно велика, благодаря чему обеспечивается минимальная выраженность системных НЛР.

Фармакокинетические свойства ингаляционных глюкокортикостероидов на уровне тканей определяются преимущественно их липофильностью. Липофильность ЛС этой группы и определяет высокую адсорбцию ингаляционных глюкокортикостероидов в дыхательных путях, замедляет их высвобождение из тканей, увеличивает срок действия и продолжительность связи с рецептором.

Наибольшая липофильность проявляется у флутиказона пропионата, далее

следует беклометазона дипропионат, будесонид, а триамцинолона ацетонид и флунизолид являются водорастворимыми препаратами. Высоко-липофильные ингаляционные глюкокортикостероиды быстрее и лучше адсорбируются на поверхности клеток бронхиального эпителия и дольше задерживаются в тканях дыхательных путей. О высокой селективности будесонида свидетельствует то, что его концентрация в дыхательных путях через 1,5 ч после ингаляции в 8 раз превышает концентрацию в плазме крови.

Более липофильные ингаляционные глюкокортикостероиды могут откладываться на слизистой оболочке дыхательных путей в виде микродепо и увеличить продолжительность местного противовоспалительного эффекта. Например, кристаллы липофильных ЛС — беклометазона дипропионата и флутиказона пропионата растворяются в бронхиальной слизи более 5—8 ч, а гидрофильных препаратов будесонида и флунизолида — 6 и 2 мин соответственно.

В отличие от других ингаляционных глюкокортикостероидов будесонид способен образовывать внутриклеточные конъюгаты с жирными кислотами. Конъюгированный будесонид гидролизуется внутриклеточными липазами, постепенно высвобождая свободный и фармакологически активный будесонид, что может удлинить глюкокортикоидную активность препарата.

Если будесонид приблизительно в 40 раз менее липофилен, чем беклометазона дипропионат, то липофильность конъюгатов будесонида с жирными кислотами во много десятков раз превышает липофильность интактного будесонида, чем и объясняется длительность пребывания будесонида в тканях дыхательных путей.

**НЛР.** Системные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов определяются их фармакокинетикой и зависят от доли препарата, поступающей в системный кровоток (системная биодоступность), а также величины клиренса глюкокортикостероидов.

Ингаляционные глюкокортикостероиды практически не вызывают нежелательных системных реакций. Только при длительном использовании в высоких суточных дозах они могут угнетать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (см. главу 24). Кроме этого, возможны развитие остеопороза<sup>231</sup> и задержка роста у детей.

Местные НЛР отмечаются редко, как правило, в виде дисфонии<sup>2</sup> и кандидоза<sup>3</sup> полости рта.

Факторами риска развития кандидоза являются неправильное пользование ингалятором, пожилой возраст, ингаляции более 2 раз в день, одновременный прием антибиотиков и/или глюкокортикостероидов внутрь. Меры профилактики включают в себя полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера (раздел 19.9).

Основные проявления синдрома отмены глюкокортикостероидов связаны с вызываемой ими недостаточностью гипоталамо-гипофизарной системы: недомогание, гипотензия, головная боль, депрессия, артралгия, миалгия, боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, слабость, ухудшение течения БА и

<sup>23 1</sup> Остеопороз - снижение минеральной костной плотности, приводящее к болям в костях и повышению риска переломов костей.

<sup>2</sup> Дисфония - нарушение тембра голоса (например, осиплость).

<sup>3</sup> Кандидоз — грибковая инфекция, связанная с грибами рода *Candida spp*

усиление аллергических проявлений.

В большинстве случаев нежелательные эффекты терапии глюкокортикостероидами поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. Однако такие побочные эффекты, как задержка роста, остеопороз, катаракта, необратимы даже при отмене гормонов. У больных, получающих непрямые антикоагулянты, одновременный прием системных глюкокортикостероидов может приводить к развитию язв желудка и кровотечений.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, туберкулез легких (активная форма), грибковые инфекции органов дыхания, ветряная оспа.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Имеются данные о влиянии фенобарбитала и фенитоина на метаболизм глюкокортикостероидов. Эти препараты повышают активность печеночных микросомальных ферментов, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов. Такое же действие оказывает одновременное использование салицилатов и кумариновых антикоагулянтов. Эритромицин вызывает увеличение концентрации глюкокортикостероидов в крови.

#### **Беклометазона дипропионат**

Беклометазона дипропионат — глюкокортикостероидный препарат для ингаляционного применения. Из-за слабого системного действия беклометазон не дает побочных эффектов. Угнетение функции надпочечников возможно при применении дозы беклометазона более 800 мкг/сут.

Беклометазона дипропионат в виде суспензии используется для ингаляций через небулайзер. Наилучший эффект отмечен у детей и у пожилых больных.

**Фармакокинетика.** Абсорбция низкая, при ингаляционном способе введения в рекомендуемых дозах не обладает существенной системной активностью. 10—20% дозы поступает в легкие, где происходит гидролиз беклометазона дипропионата в его активный метаболит — беклометазона монопропионат.

Большая часть препарата, попавшего в желудочно-кишечный тракт, инактивируется при первом прохождении через печень. Связь с белками плазмы составляет 87%.

Основная часть препарата (35-76%) вне зависимости от способа введения выводится в течение 96 ч с калом, преимущественно в виде полярных метаболитов, 10-15% выводится с мочой.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Метандростенолон, эстрогены,  $\beta_2$ -адреностимуляторы, теофиллин и глюкокортикостероиды, принимаемые внутрь, усиливают действие.

#### **Флунизолид**

Флунизолид является фторированным глюкокортикостероидным производным. Препарат не накапливается в организме даже при применении максимальных доз. 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.

**Фармакокинетика.** После ингаляции 1 мг подвергается быстрому превращению в дыхательных путях с образованием о- $\beta$ -гидроксиметаболитов и метаболизму первого прохождения через печень.

Биодоступность около 40%. Вследствие высокого пресистемного метаболизма

биодоступность при приеме внутрь очень низкая. Не кумулирует даже при приеме максимальных доз. T 1,8 ч.

### **Будесонид**

**Фармакокинетика.** Абсорбция низкая. После ингаляции в альвеолы попадает 25% дозы. Попавшая в желудочно-кишечный тракт часть препарата почти полностью (90%) разрушается (образуются неактивные метаболиты) при первом прохождении через печень. Биодоступность составляет 10% поступившего в желудок количества и 28% легочной фракции. Время достижения максимальной концентрации (0,01 ммоль/л) 15-45 мин после ингаляционного или интраназального введения. Связь с белками плазмы 88%. Обладает высоким системным клиренсом - 84 л/ч. T<sub>1/2</sub> 2,8 ч. Выводится через кишечник в виде метаболитов (10%), через почки (70%).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Метандростенолон, эстрогены усиливают действие будесонида.

### **Флутиказон**

Флутиказон обладает наиболее высокой активностью среди всех ингаляционных глюкокортикостероидов, что позволяет использовать его в качестве альтернативы системных глюкокортикостероидов.

## **19.4. Клиническая фармакология стимуляторов $\beta_2$ -адренорецепторов**

**Фармакодинамика.** Фармакологические эффекты препаратов этой группы связаны со стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов. Рецепторы этого подвида широко распространены в бронхах, миокарде, а также на поверхности тучных клеток и эозинофилов. Эффекты стимуляции зависят от органа, в котором находятся рецепторы, и подвида адренорецепторов (табл. 19.4). При присоединении молекулы агониста к  $\beta_2$ -адренорецептору происходит активизация рецептора, что вызывает цепь последовательных реакций, приводящих к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Основной эффект накопления в клетке цАМФ заключается в снижении внутриклеточной концентрации кальция, что в свою очередь приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. Кроме того, накопление цАМФ способствует переходу рецептора в неактивное состояние.

**Таблица 19.4.** Фармакологические эффекты стимуляторов адренорецепторов

<b>Эффекторные органы и клетки и преобладающий тип адренорецепторов</b>	<b>Фармакологический эффект</b>
ручные клетки ( $\beta_2$ )	Уменьшение секреции медиаторов воспаления
Мышцы бронхов ( $\beta_2$ )	Расслабление
Сердце ( $\beta_{2,1}$ )	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений

Сосуды кожи и кишечника ( $\beta_2$ )	Вазоконстрикция
Сосуды скелетной мускулатуры ( $\beta_2$ )	Вазодилатация
Глаз ( $\beta$ )	Миоз
Почки ( $\beta_2$ )	Увеличение секреции ренина
Печень ( $\beta_2$ )	Гликогенолиз
Желудочно-кишечный тракт ( $\beta$ , $\beta_2$ )	Ослабление моторики

Одним из первых  $\beta_2$ -адреностимуляторов, применявшихся для лечения бронхообструктивных заболеваний, был неселективный  $\beta$ -агонист изопротеренол. Наряду с расслаблением мышц бронхов (эффект стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов) этот препарат вызывал тахикардию, увеличивал риск развития аритмии и гипокалиемии (эффект стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов; см. табл. 19.4). При создании новых препаратов этой группы стремились к сочетанию высокой активности и максимальной селективности в отношении  $\beta_2$ -подвида адренорецепторов, чтобы снизить выраженность их нежелательного влияния на миокард. Например, по сравнению с изопротеренолом фе-нотерол оказывает в 20 раз меньшее, а сальметерол — в 10 000 раз меньшее стимулирующее воздействие на сердце. Если принять селективность изопротеренола за 1, то селективность фенотерола составит 120, сальбутамол — 1375, а сальметерола - 85 000.

$\beta_2$ -Адреностимуляторы существенно различаются по продолжительности действия (табл. 19.5). По продолжительности эффекта их можно расположить в следующем порядке: сальметерол » формотерол » сальбутамол » тербуталин > фенотерол.

Соответственно  $\beta_2$ -адреностимуляторы разделяют на **препараты короткого действия** (используются для быстрого купирования бронхоспазма и одышки, как правило, применяются в режиме «по требованию») — сальбутамол, фенотерол, тербуталин и **препараты длительного действия** (применяются для профилактики бронхоспазма и ежедневного контроля за течением заболевания) -формотерол и сальметерол.

Таблица 19.5. Фармакологическая и клиническая характеристика некоторых  $\beta_2$ -адреностимуляторов

Параметр ЛС	Сальбутамол	Формотерол	Сальметерол
Селективность по отношению к $\beta_2$ -адренорецепторам	Достаточно высокая	Высокая	Очень высокая
Аффинность по отношению к $\beta_2$ -адренорецепторам	Высокая	Высокая	Высокая
Начало бронхолитического действия, мин	<4	>6	30
Максимум бронхолитического	30 мин	2 ч	2 ч

действия			
Продолжительность бронхолитического действия, ч	4-6	8-10	12
Растворимость в липидах	Низкая	Умеренная	Высокая

При чрезвычайно интенсивной стимуляции чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов уменьшается, этот процесс получил название десенситизации рецепторов. Причиной кратковременной десенситизации является разобщение рецептора с G-протеином. При сохранении избыточной стимуляции число рецепторов на поверхности клетки уменьшается (так называемая down-регуляция рецепторов). Эти явления ограничивают частоту применения  $\beta_2$ -адреностимуляторов и объясняют наблюдающееся у ряда больных снижение эффективности лечения.

**Фармакокинетика.** Фармакокинетика  $\beta_2$ -адреностимуляторов зависит от пути их введения.

При приеме внутрь лучше всасываются сальметерол и салбутамол (80—85%), несколько хуже — формотерол (65%) и тербуталин (25—80%). Препараты этой группы подвергаются пресистемному метаболизму при первом прохождении через печень, поэтому биодоступность пероральных форм  $\beta_2$ -агонистов сравнительно низкая. Некоторые их метаболиты обладают фармакологической активностью. Главный метаболит сальметерола по активности в 3-4 раза превосходит сальметерол, но длительность его действия не превышает 20 мин.

Препараты этой группы слабо связываются с белками плазмы крови (14—25%), исключение составляет формотерол (61—65%).

При ингаляционном введении биодоступность  $\beta$ -агонистов также уменьшается, поскольку часть препарата по различным причинам не достигает бронхов (часть аэрозоля адсорбируется в полости рта или покидает дыхательные пути с выдыхаемым воздухом). Биодоступность зависит от типа ингалятора. Так, при применении дозированного аэрозоля легких достигает лишь около 20% дозы, при вдыхании сухой пудры (дискхалер, турбухалер) — несколько больше, до 30% дозы, а при использовании небулайзера — около 14%. В связи с этим терапевтически эквивалентные дозы салбутамола при использовании дозированного ингалятора и небулайзера составляют 200 и 2500 мкг соответственно. Кроме того, при применении салбутамола через небулайзер препарат быстро поступает в кровь, где его концентрация достигает максимума уже через 10 мин после ингаляции, что приводит к увеличению бронхолитического эффекта при тяжелой бронхообструкции, когда мелкие бронхи заполнены мокротой и аэрозоль в них не проникает.

При ингаляционном введении продолжительность действия  $\beta_2$ -агонистов прямо связана с размером молекулы и ее химическими свойствами. Например, молекула салбутамола имеет небольшую длину (11 мкм) и гидрофильные свойства (см. табл. 19.5). Благодаря этому салбутамол легко растворяется в жидкости, покрывающей эпителий бронхов, быстро (несколько минут) связывается с рецепторами, что объясняет быстрое начало действия. Однако из-за высокой гидрофильности салбутамол сравнительно быстро вымывается из зоны рецептора и

продолжительность его действия не превышает 4—6 ч. Формотерол имеет умеренную липофильность. Это позволяет ему быстро взаимодействовать с рецептором (быстрое, через несколько минут, начало действия). Препарат проникает во внутреннюю (липофильную) область клеточной мембраны, откуда он постепенно выделяется и взаимодействует с активным участком рецептора. Действие формотерола начинается так же быстро, как и действие сальбутамола, но продолжается до 12 ч. Другой препарат длительного действия — сальметерол представляет собой длинную (25 мкм) молекулу, которая по липофильности в 10 000 раз превосходит сальбутамола. Благодаря этому сальметерол практически не задерживается в жидкости на поверхности дыхательных путей, а сразу (менее чем через 1 мин) депонируется в мембране клетки. Затем молекулы сальметерола медленно перемещаются к активной области  $\beta_2$ -адренорецептора, поэтому препарат начинает действовать спустя примерно 30 мин. Помимо активного центра  $\beta$ -адренорецептора молекула сальметерола прикрепляется к неактивной зоне рецептора, что дополнительно удлиняет действие препарата. Продолжительность действия сальметерола превышает 12ч.

**НЛР.** Основной проблемой безопасности лечения агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов является их воздействие на сердечно-сосудистую систему. Препараты с меньшей селективностью в отношении  $\beta_2$ - подвида адренорецепторов чаще вызывают тахикардию, аритмии и гипокалиемию, а применение неселективного  $\beta_2$ -адреностимулятора изопrenalина<sup>1</sup> может привести к ишемии миокарда.

Среди агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов наибольшей кардиотоксичностью обладает изопротеренол, который способен вызывать субэндокардиальную ишемию. Хронические заболевания миокарда усиливают токсическое действие этих препаратов в результате увеличения относительной плотности  $\beta_2$ -адренорецепторов в миокарде. Гипоксия значительно повышает риск нежелательных эффектов агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов. НЛР  $\beta_2$ -агонистов в отношении сердечно-сосудистой системы могут усиливаться при одновременном применении препаратов теофиллина.

В ряде исследований после использования сальбутамола наблюдалось лишь незначительное (2-3%) увеличение ЧСС, что позволяет считать это ЛС наиболее безопасным препаратом из числа  $\beta_2$ -стимуляторов короткого действия. Селективность  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия (сальметерол, формотерол) во много раз превосходят таковую сальбутамола, что делает их применение еще более безопасными.

**Сальбутамола** (вентолин) является «золотым стандартом»  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия. Выпускается в виде дозированных аэрозолей, раствора для небулайзера и таблеток, в том числе пролонгированного действия. Имеется опыт внутривенного введения этого препарата, но оно не нашло широкого применения из-за опасности нежелательных эффектов.

Сальбутамола в высоких дозах через небулайзер подвергается быстрой абсорбции легкими, при этом пиковая концентрация препарата в плазме наступает через 10 мин ингаляции. Часть препарата после ингаляции может попадать в системный кровоток, что также способствует усилению бронхолитического действия. Биодоступность сальбутамола имеет значительные индивидуальные

различия.

Сальбутамол выводится почками в неизменном виде и в виде сульфатных конъюгатов.  $T_{1/2}$  сальбутамола около 5 ч.

Общая продолжительность бронхолитического эффекта (при применении у больных с нетяжелым обострением БА) составляет 4-6 ч.

**Фенотерола гидробромид** (беротек). Фенотерол обладает в 10 раз меньшей селективностью по отношению к  $\beta_1$ -подвиду адренорецепторов по сравнению с сальбутамолом. С этим обстоятельством связывают сравнительно большую частоту кардиоваскулярных эффектов этого ЛС.

В случаях стабильного течения болезни нет разницы в клинической эффективности фенотерола и сальбутамола в эквивалентных дозах.

По динамике бронхолитического действия фенотерол практически не отличается от сальбутамола - при ингаляции 100 мкг препарата действие начинается спустя 4 мин, пик бронхолитического эффекта отмечается через 45 мин, продолжительность бронхолитического действия составляет около 5—6 ч (при нетяжелой БА).  $T_{1/2}$  фенотерола 7 ч.

**Тербуталин** (бриканил) - селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор. Применяется внутрь, парентерально и в ингаляциях. Тербуталин в 2 раза активнее изопрена-лина по воздействию на тонус бронхиального дерева и в 4 раза слабее по влиянию на ЧСС. Препарат начинает действовать так же быстро, как и сальбутамол, но продолжительность его действия достигает 4—4,5 ч  $T_2$  тербуталина 3—4 ч.

**Формотерол** (форадил, оксис) относится к  $\beta_2$ -адреностимуляторам длительного действия, продолжительность бронходилатирующего эффекта 8—10 ч и более. Препарат дает продолжительный эффект не только при приеме внутрь, но и в ингаляциях. Абсорбируется в среднем на 60%, с белками связывается до 65%, интенсивно метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов. Элиминируется с мочой и калом до 94% введенной дозы, в основном в виде метаболитов, количество неизменного формотерола не превышает 7—14%. Кумуляции не отмечено.

В отличие от сальметерола формотерол можно использовать в качестве препарата «скорой помощи» для купирования бронхоспазма, так как бронхорасширяющее действие этого ЛС проявляется уже через несколько минут после ингаляции.

Формотерол выпускается также в виде комбинированного препарата с будесонидом (симбикорт) для базовой терапии больных БА.

**Сальметерол** (серевент) относится к  $\beta_2$ -адреностимуляторам длительного действия, бронхолитическое действие продолжается до 12ч. Сальметерол быстро гидроксилируется в печени, основная часть введенной дозы элиминируется в течение 72 ч. Полностью препарат элиминируется в течение 168 ч через почки (23%) и через желудочно-кишечный тракт (57%).

Высокая  $\beta_2$ -селективность сальметерола обеспечивает минимальный риск побочного действия, особенно на сердце.

Препарат назначают в дозе 50 мкг 2 раза в сутки. В случае более тяжелого течения заболевания необходимо использование препарата в дозе до 100 мкг

Частота побочных эффектов препарата (головная боль, судороги мышц,

тремор, сердцебиения) не отличается от таковой других симпатомиметиков и составляет 1,5-3% при назначении препарата в дозе 50 мкг, повышаясь до 7—8% при дозе 100 мкг.

Сальметерол выпускается также в виде комбинированного препарата с флютиказоном (серетид).

### **Комбинированные препараты**

В последнее десятилетие для терапии ХОБЛ и, особенно, БА широко применяются комбинированные препараты, содержащие в своем составе глюкокортикостероиды и  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия. Широкое использование этих средств было поддержано в новом издании Глобальной стратегии профилактики и лечения БА (2002 г.). Метаанализ целого ряда исследований показал, что добавление сальметерола к терапии как низкими, так и высокими дозами ГКС у пациентов с недостаточным контролем за симптомами бронхиальной астмы, способствует большему увеличению функции дыхания и уменьшению выраженности симптомов, чем увеличение дозы ГКС в 2 раза. Комбинированная терапия способна значительно улучшить функцию дыхания, уменьшить число ночных симптомов, снизить потребность в  $\beta_2$ -адреностимуляторах короткого действия и число обострений БА, начиная с легкого персистирующего варианта течения.

Особенность комбинированных препаратов состоит в том, что их компоненты дополняют и усиливают противовоспалительное действие друг друга. Кроме того, использование ГКС позволяет предотвратить десенситизацию  $\beta_2$ -адренорецепторов при регулярном применении  $\beta_2$ -агонистов. Комбинированные препараты более эффективны, чем одновременный прием ГКС и Р-агонистов длительного действия из разных ингаляторов. Причина более высокой эффективности комбинированных средств заключается в том, что при их применении оба содержащихся в их составе ЛС попадают на одни и те же участки бронхиального дерева. При использовании этих средств из разных ингаляторов их распределение в бронхах никогда не бывает строго симметричным.

Кроме того, использование комбинированных препаратов обладает целым рядом дополнительных преимуществ. Так, комбинированные ЛС обеспечивают лучшую приверженность к лечению, а их использование обходится дешевле, чем применение двух препаратов по отдельности.

Применение комбинации ГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия показана у части больных ХОБЛ, которые отвечают на пробный курс ГКС внутри улучшения своего состояния. Кроме того, данные, полученные в ходе одного из крупных клинических исследований препарата серетид, показали, что это средство позволяет значительно улучшить состояние больных ХОБЛ, хотя не оказывает влияния на риск развития обострений. По своему влиянию на симптомы ХОБЛ и качество жизни больных серетид существенно превосходит как  $\beta_2$ -адреностимуляторы длительного действия, так и ингаляционные ГКС.

В настоящее время существуют два комбинированных препарата:

- симбикорт турбухалер — содержит будесонид и формотерол;
- серетид мультидиск — содержит флютиказона пропионат и Сальметерол в различных дозах.

## 19.5. Клиническая фармакология метилксантинов

**Фармакодинамика и механизм действия.** Важнейшим звеном в механизме бронхолитического действия теофиллина (метилированного ксантина) является подавление активности фосфодиэстеразы — фермента, катализирующего превращение цАМФ в физиологически неактивный 5-АМФ, что вызывает расслабление мускулатуры бронхов. Кроме того, теофиллин усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в коре надпочечников, блокирует рецепторы аденозина (торможение высвобождения медиаторов), положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, оказывает протективное действие на слизистую оболочку бронхов и способен улучшать сократительную способность диафрагмы.

**Показания.** Метилксантины обладают выраженными бронходилатирующими свойствами, что позволяет применять их и для лечения ХОБЛ, и для купирования приступов БА. Однако теофиллин не следует применять при БА в качестве препарата первого ряда из-за множества НЛР. Препараты дают внутрь в виде таблеток и капсул (продолгованные формы). Внутривенное введение теофиллина показано при необходимости быстро достичь высокой концентрации лекарства в крови. Для длительного лечения предпочтительнее использовать продолгованные формы.

**Фармакокинетика.** Теофиллин гидрофилен и используется в виде водорастворимых солей. При приеме внутрь относительно быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая приблизительно таких же концентраций в крови, что и при внутривенном введении. Метаболизм препарата происходит в печени путем окисления и метилирования.

Терапевтическая концентрация теофиллина в крови (10-15 мкг/мл) обеспечивает бронходилатирующий эффект при минимуме НЛР (концентрация выше 20 мкг/мл сопровождается значительным увеличением частоты нежелательных эффектов). Для быстрого достижения терапевтической концентрации теофиллин вводят внутривенно быстро в дозе 5 мг/кг, дальнейшее поддержание концентрации обеспечивается внутривенной капельной инфузией со скоростью 0,5 мкг/Дкг·ч). Доза теофиллина для приема с 6-часовыми интервалами рассчитывается следующим образом: масса тела (кг) × 3 мг/кг × 85% (процентное содержание теофиллина в препарате). Доза и частота введения теофиллина зависят от индивидуальных колебаний клиренса или  $T_{1/2}$ .  $T_{1/2}$  теофиллина у взрослых составляет около 8 ч, но возможно увеличение  $T_{1/2}$  до 20—30 ч. У детей  $T_{1/2}$  составляет 3,5 ч, у курильщиков - 4,4 ч (индукция никотином цитохрома P450 в печени). Заболевания печени и почек, а также прием эритромицина увеличивают  $T_{1/2}$ , и в этих случаях требуется уменьшение поддерживающей дозы. Для контроля за уровнем теофиллина применяют экспресс-методы определения концентрации препарата в крови.

$T_{1/2}$  теофиллина у здоровых некурящих составляет 4—16 ч (в среднем 8,7 ч), при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности — 20—30 ч, при вакцинации БЦЖ и противогриппозной, вакцинации *Herpes zoster*, пневмонии, легочном сердце,  $T_{1/2}$  увеличивается. У курящих  $T_{1/2}$  4,4 ч. Кофеинсо-державшие

напитки, продукты, а также гипертиреоз укорачивают  $T_{1/2}$ . При приеме теофиллина в утренние часы максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч, при приеме в вечерние часы — через 6 ч после приема.

**НЛР.** Теофиллин является метилированным ксантином, по химической структуре напоминает кофеин и оказывает побочное действие, сходное со злоупотреблением кофе. К побочным эффектам теофиллина относятся беспокойство, головная боль, тремор, расстройства функции желудочно-кишечного тракта с тошнотой, рвотой, болями в животе, диареей. Кроме того, возможен выраженный диуретический эффект.

**Взаимодействие с другими препаратами** см. табл. 19.6. Фенобарбитал и другие индукторы микросомальных ферментов печени могут ускорять метаболизм 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.

К пролонгированным препаратам теофиллина относятся **эуфиллонг, тео-гард, слобид, дурофилин.**

## 19.6. Клиническая фармакология м-холиноблокаторов

### Фармакодинамика и механизм действия

Препараты этой группы избирательно блокируют м-холинорецепторы и, таким образом нарушают передачу импульсов с постганглионарных холинергических волокон на иннервируемые ими эффекторные органы. В результате м-холиноблокаторы вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, пищевода, желудка, кишечника, желчных путей, мочевого пузыря, селезенки, матки (спазмолитический, атропиноподобный эффекты). Одним из первых ЛС для лечения бронхообструкции стали применять атропин, но этот препарат вызывает ряд серьезных НЛР, поэтому в настоящее время не применяется в клинической практике в качестве бронхолитика. Сегодня для лечения БА и ХОБЛ из м-холиноблокаторов наиболее широко используют **ипратропиум бромид**, который благодаря ингаляционному пути введения практически лишен системных эффектов.

На сегодняшний день известно пять подтипов м-холинорецепторов. Для физиологии тонуса бронхов принципиальное значение имеют:

- М1-подтип, локализованный в парасимпатических ганглиях. Активация М1 - холинорецепторов сопровождается ускорением передачи нервного импульса;
- М2-подтип холинорецепторов располагается в парасимпатических постганглионарных волокнах. Активация этого подтипа сопровождается ингибированием высвобождения ацетилхолина. В экспериментах *in vivo* селективная активация этого подвида холинорецепторов вызывала уменьшение выраженности бронхоспазма, индуцированного п. *vagus* на 80%.

**Таблица 19.6.** Клинически значимые взаимодействия лекарственных средств с теофиллином

ЛС, влияющие на кинетику теофиллина	Изменение фармакокинетики теофиллина	Методы коррекции
<p>Препараты, повышающие концентрацию теофиллина в сыворотке крови:</p> <p>аллопуринол</p>	<p>В дозе 600 мг/сут снижает клиренс теофиллина на 25%, в дозе 300 мг/сут существенного влияния не оказывает</p>	<p>Снизить дозу теофиллина на 25% при назначении больших доз аллопуринола</p>
<p>циметидин</p>	<p>Снижает клиренс на 40%, концентрация теофиллина может удваиваться. Эффект проявляется через 24 ч после начала приема циметидина и исчезает через 3 дня после его отмены</p>	<p>Заменить циметидин ранитидином, который в терапевтических дозах не угнетает метаболизм теофиллина</p>
<p>эритромицин</p>	<p>Снижает клиренс теофиллина на 25% через 5 дней приема</p>	<p>Снизить дозу теофиллина на 25% или через 5 дней от начала приема эритромицина определить концентрацию теофиллина</p>
<p>олеандомицин</p> <p>пероральные контрацептивы</p>	<p>Снижает клиренс теофиллина в среднем на 50%</p> <p>Препараты, содержащие преимущественно эстрогены, снижают клиренс теофиллина в среднем на 30%</p>	<p>Снизить дозу теофиллина на 50%</p> <p>Снизить дозу теофиллина на 30% и определить его концентрацию через 5 дней после отмены контрацептивов</p>
<p>Препараты, снижающие концентрацию теофиллина в сыворотке крови:</p> <p>фенобарбитал</p>	<p>Повышает клиренс теофиллина на 25% через 3–4 нед лечения</p>	<p>Исследовать концентрацию теофиллина через 1 мес совместного применения и при необходимости корректировать дозу теофиллина</p>
<p>карбамазепин</p>	<p>Увеличивает клиренс теофиллина в 2 раза и снижает концентрацию в плазме на 50%</p>	<p>Периодическое определение концентрации теофиллина в плазме до установления оптимальной дозы</p>
<p>рифампицин</p>	<p>Может увеличить клиренс теофиллина на 50–75%</p>	<p>Через несколько дней приема рифампицина определить концентрацию теофиллина в плазме до установления оптимальной дозы каждого препарата</p>
<p>дифенин</p>	<p>Может увеличить клиренс теофиллина на 50–75% через 10 дней приема. Теофиллин может также замедлять абсорбцию дифенина</p>	<p>Вместо теофиллина назначить интал или β<sub>2</sub>-адреностимулятор или необходим постоянный мониторинг концентрации теофиллина и дифенина</p>

Напротив, блокада М2-рецепторов может увеличивать уровень бронхоконстрикции;

- М3-подтип располагается на поверхности мышечных клеток бронхов, при активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя бронхов.

«Классические» м-холинолитики — атропин, ипратропиум бромид и окситропиум бромид неселективно блокируют все эти три подвида м-холинорецепторов. Препарат нового поколения — тиотропиум бромид также не обладает селективностью, но в большей степени оказывает действие на М3-холинорецепторы. Тиотропиум бромид существенно отличается от предшественников по времени  $T_{1/2}$  связи с рецепторами. В то время как величина  $T_{1/2}$  у ипратропиума бромида колеблется в зависимости от подтипа рецептора от 5 до 16 мин, у тиотропиум бромида период  $T_{1/2}$  для М3-подкласса холинорецепторов составляет 35 ч, что позволяет использовать препарат 1 раз в сутки. Минимальную продолжительность взаимодействия тиотропиум бромид проявляет по отношению к М2-холинорецепторам ( $T$  — 3,6 ч).

Таким образом, тиотропиум бромид является оптимальным м-холинолитиком для длительной терапии бронхообструктивных заболеваний. Однако его не следует применять при остром бронхоспазме в качестве препарата скорой помощи.

М-холиноблокаторы не рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для лечения БА, за исключением случаев толерантности к  $\beta_2$ -адреностимулято-рам. Вместе с тем их активно применяют для лечения ХОБЛ, в частности благодаря их положительному влиянию на бронхиальную секрецию.

Бронхолитическое действие м-холиноблокаторов менее выражено, чем у  $\beta_2$ -адреностимуляторов, но более продолжительно. При совместном применении эти препараты действуют синергично (увеличение выраженности и продолжительности бронхолитического действия).

**Ипратропиум бромид** (атровент) оказывает местное действие при минимальном всасывании в системный кровоток. Бронходилатирующий эффект атровента развивается медленно - через 30 мин и достигает максимума через 1,5-2 ч. Из-за медленного наступления действия и пролонгированности эффектов препарат рекомендуется больше в качестве профилактического средства, нежели для купирования приступа.

Атровит более эффективен у пожилых людей независимо от формы БА, в том числе при астме, вызываемой физической нагрузкой. На основании многолетних исследований ипратропиум можно считать одним из самых безопасных бронхолитиков.

### **Тиотропиум бромид (спирива)**

**Фармакодинамика.** У больных с бронхообструктивными заболеваниями тиотропиум бромид значительно увеличивает величину объема форсированного выдоха спустя 30 мин после однократного приема, при этом продолжительность бронхорасширяющего эффекта составляет 24 ч. При приеме этого препарата в течение 1 года не было зарегистрировано развитие толерантности.

По сравнению с плацебо, тиотропиум значительно снижает число обострений ХОБЛ, уменьшает количество госпитализаций и улучшает качество жизни больных, что наблюдается на протяжении всего периода лечения.

**Фармакокинетика.** При ингаляционном назначении 19,5% препарата поступает в легкие. Тиотропиум плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность при приеме внутрь в виде раствора — 2-3%). Максимальная концентрация тиотропиума в плазме крови после ингаляции достигается через 5 мин. 72% от принятой дозы препарата связывается с белками плазмы, объем распределения этого препарата составляет 32 л/кг. Препарат не

проникает через гематоэнцефалический барьер. Степень биотрансформации незначительна, так, после внутривенного введения 74% препарата выводится с мочой в неизменном виде.

**НЛР.** Сухость во рту, обычно легкой степени выраженности, которая часто исчезает при продолжении лечения; запор; тахикардия, в единичных случаях препарат вызывает и другие нарушения сердечного ритма. У больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы препарат может вызвать задержку мочеиспускания.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Сочетанное применение тиотропиума бромидом с другими антихолинергическими средствами не рекомендуется.

Беродуал - комбинированный препарат, содержащий 50 мкг фенотерола ( $\beta_2$ -агонист) и 20 мкг ипратропиума бромидом в одной ингаляционной дозе. Эффективность такой комбинации превышает раздельное применение каждого из препаратов.

## 19.7. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток

**Фармакодинамика и механизм действия.** Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена C<sub>4</sub>, простагландина D<sub>2</sub> и других биологически активных веществ из различных клеток, находящихся в просвете и в слизистой оболочке бронхов. Благодаря этому они оказывают умеренное (по сравнению с глюкокортикостероидами) противовоспалительное действие. Длительное непрерывное применение этих ЛС уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает бронхиальную проходимость, снижает интенсивность и частоту приступов БА. Однако эти ЛС эффективны только при легких формах БА. При их приеме снижается потребность в бронхорасширяющих препаратах. Терапевтический эффект развивается к концу 1-й недели лечения.

**Показания.** Легкая БА и некоторые аллергические заболевания.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, детский возраст. С осторожностью следует назначать препараты этой группы беременным (I триместр).

### Недокромил

Недокромил (тайлед) — противоаллергическое средство, стабилизатор мембран тучных клеток.

**Фармакокинетика.** После ингаляции 10—18% ЛС оседает на стенках бронхиального дерева. 5% введенной дозы абсорбируются в системный кровоток. Незначительное количество (2—3%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. До 89% обратимо связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация 5—90 мин.  $T_{1/2}$  3,3—3,5 ч. Не метаболизируется, выводится из

организма в неизмененном виде с мочой (около 70%) и калом (приблизительно 30%).

НЛР встречаются редко (кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, диспепсия). **Взаимодействие с другими ЛС.** Эффект усиливается при совместном назначении с пероральными и ингаляционными формами стимуляторов ( $\beta$ -адренергических рецепторов, пероральными и ингаляционными формами глюкокор-тикостероидов, теофиллином и другими производными метилксантина, ипратропиумом бромидом.

#### **Кромоглициевая кислота**

Кромоглициевая кислота (интал) - противоаллергическое средство, стабилизатор мембран тучных клеток. По фармакодинамическим параметрам практически не отличается от недокромила.

### **19.8. Клиническая фармакология антагонистов лейкотриеновых рецепторов**

**Фармакодинамика и механизм действия.** Биологически активные вещества — цистеиниловые лейкотриены (C4, D4 и E4) относятся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. Блокада лейкотриеновых рецепторов (CysLT<sub>1</sub>-рецепторы) позволяет уменьшить гиперреактивность бронхов при БА, предотвращает избыточное образование секрета в бронхах и отек слизистой оболочки дыхательных путей. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов позволяет уменьшить тяжесть БА и частоту астматических приступов. Однако противовоспалительное действие препаратов этой группы значительно уступает глюкокортикоидам, поэтому антагонисты лейкотриеновых рецепторов применяют только в качестве дополнительных (по отношению к ингаляционным глюкокортикоидам) ЛС для лечения БА. Эти ЛС неэффективны у больных с ХОБЛ, но могут применяться при некоторых аллергических заболеваниях (см. главу 18).

**Монтелукаст** (сингуляр) — антагонист лейкотриеновых рецепторов. Эффективен при приеме внутрь. Назначают внутрь перед сном независимо от приема пищи.

**Фармакодинамика.** Бронхолитическое действие развивается в течение 1 дня и долго сохраняется. Эффективен у пациентов с легкой персистирующей БА, не контролируемой одними бронходилататорами.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь быстро и достаточно полно всасывается. Время достижения максимальной концентрации 2—3 ч. Биодоступность 64-73%. С белками плазмы связывается 99%. Метаболизируется в печени. Выводится главным образом с желчью. Плазменный клиренс 45 мл/мин.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, детский возраст (до 6 лет). С осторожностью следует назначать при беременности и в период лактации.

**НЛР.** Боли в животе, головная боль, тошнота, гриппоподобный синдром, кашель, синусит, фарингит, повышение уровня трансаминаз, аллергические реакции.

**Зафирлукаст** (акколат) — конкурентный высокоселективный антагонист пептидных лейкотриеновых рецепторов (C4, D4, E4), компонентов медленно

реагирующей субстанции анафилаксии. Действует как противовоспалительное средство, ослабляющее эффект медиаторов воспаления. Не влияет на рецепторы к простаг-ландам, тромбоксанам, а также холинергические и гистаминовые рецепторы. Пациентам пожилого возраста или больным циррозом печени требуется коррекция дозы в зависимости от клинического ответа.

**Фармакодинамика.** Для достижения эффекта терапия должна быть регулярной, постоянной, длительной и продолжаться во время обострений.

Начало действия — в течение первых дней и недель приема.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь всасывается быстро, но недостаточно полно, прием пищи, богатой жиром или белком, снижает биодоступность на 40%. Время достижения максимальной концентрации 3 ч. Величина равновесной концентрации в плазме пропорциональна дозе и прогнозируема по фармакоки-нетике разовой дозы. Связь с белками (альбуминами) 99%. Кумуляция низкая. Экстенсивно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  10 ч. Почками выводится 10%, через кишечник - 85-89%; частично выводится с грудным молоком в виде метаболитов. У пациентов пожилого возраста и у больных алкогольным циррозом печени, максимальная концентрация и  $AUC^{24}$  увеличиваются в 2 раза.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, период лактации, детский возраст (до 5 лет). С осторожностью применяют при печеночной недостаточности, циррозе печени, беременности.

**НЛР.** Нарушение функции желудочно-кишечного тракта и/или печени (тошнота, рвота, боль в правом подреберье, повышенная утомляемость, вялость, апатия, гепатомегалия, зуд кожи, желтуха), повышение активности печеночных трансаминаз, лекарственный гепатит, очень редко печеночная недостаточность, гипербилирубинемия. Миалгия, артралгия, отек нижних конечностей. Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек.

Головная боль, кожная сыпь, повышение частоты простудных инфекций у пожилых пациентов, образование гематом при ушибах, редко кровотечения, очень редко агранулоцитоз.

Повышение уровня сывороточных трансаминаз обычно транзиторно и остается бессимптомным, но может быть и ранним признаком поражения печени. При возникновении клинических признаков или симптомов, указывающих на дисфункцию печени, необходимо исследовать уровень сывороточных трансаминаз, особенно АЛТ сыворотки. Решение об отмене препарата следует принимать индивидуально. Пациентам, у которых зафирлукаст был отменен по причине его гепатотоксичности, повторное назначение противопоказано.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Ацетилсалициловая кислота повышает концентрацию в плазме на 45%, эритромицин снижает ее на 40%, а теофиллин - на 30%.

Терфенадин понижает биодоступность; зафирлукаст при назначении совместно с непрямыми анти коагулянтам и (варфарином) увеличивает протром-биновый индекс (на 35%).

Рекомендуется контроль протромбинового времени при одновременном

<sup>24</sup> Площадь под кривой «время—концентрация» ( $AUC$  — area under curve).

приеме с варфарином.

### **19.9. Клиническая фармакология муколитиков и отхаркивающих средств**

Накопление секрета в просвете бронхов может быть связано с повышением его образования (при хроническом воспалении) или с нарушением его эвакуации (мукоцилиарный транспорт). Деятельность бронхиальных желез контролируется холинергической нервной системой, а мукоцилиарный транспорт активируется ксантиновыми производными и  $\beta_2$ -адреностимуляторами. Применение муколитиков и отхаркивающих средств показано у больных с бронхоэктатической болезнью и в некоторых других ситуациях, сопровождающихся накоплением секрета в дыхательных путях. У больных БА и ХОБЛ эти ЛС, как правило, малоэффективны.

**Протеолитические ферменты** (трипсин, химотрипсин, химопсин) способны разрывать пептидные связи гликопротеидов, уменьшая тем самым вязкость и эластичность мокроты. В настоящее время применение протеолитических ферментов ограничено, так как эти ЛС способны вызвать кровохарканье и аллергические реакции с развитием бронхоспазма.

**Производные цистеина.** Из производных цистеина наиболее часто применяют N-ацетил-L-цистеин (флуимуцил), который разрывает дисульфидные связи белков слизи. Препарат применяют в виде аэрозоля и внутрь. **Ацетилцистеин** следует применять с осторожностью у пожилых и ослабленных больных, которые не могут активно откашливать отделяющуюся мокроту.

**Бромгексин** (бисольвон). Активным метаболитом бромгексина, гораздо более эффективным, чем бромгексин, является амброксол (амбросан). Эти ЛС не только влияют на состав секрета, но и положительно действуют на синтез гликопротеидов в бронхиальном эпителии. Бромгексин и амброксол нетоксичны и очень хорошо переносятся больными. НЛР встречаются крайне редко.

**Альфа-ДНКаз.** Препарат является генно-инженерным вариантом природного фермента человека, расщепляющего внеклеточную ДНК. Применяется у больных муковисцидозом, так как гнойный секрет в дыхательных путях этих пациентов содержит высокие концентрации внеклеточной ДНК. Альфа-ДНКаз гидролизует ДНК в мокроте и достоверно снижает ее вязкость. Препарат применяют в виде ингаляций.

**К отхаркивающим средствам рефлекторного действия** относятся ипекакуана, термопсис, корень истода. При их использовании усиливается секреция слюнных желез, повышается тонус бронхиальной мускулатуры. Эффективным отхаркивающим средством является йодид калия, который увеличивает секрецию и разжижает секрет.

### **19.10. Средства доставки ЛС при ингаляционном применении**

Как уже обсуждалось, ингаляционный путь введения ЛС при лечении заболеваний дыхательных путей имеет ряд дополнительных преимуществ:

- быстрое начало действия (ЛС поступает непосредственно в область

Таблица 19.7. Основные ЛС для ингаляций

Международное название	Торговое название	Способ доставки			Показания
		дозированный аэрозольный ингалятор	порошковый анализатор	небулайзер	
Сальбутамол	Вентолин Вентолин небулы Сальгим	+		+	Лечение острого бронхоспазма
Тербуталин	Бриканил		+	+	
Фенотерол	Беротек	+		+	Лечение острого бронхоспазма, терапия ХОБЛ
Ипратропиум бромид	Атровент	+		+	
Ипратропиум бромид + фенотерол	Беродуал	+		+	
Беклометазона дипропионат	Беклазон «легкое дыхание»	+			Базовая терапия БА
	Беклоджет	+ (JET-система)			
	Бекломет		+		
	Беклофорте	+	+ (ротохалер)		
Будесонид	Бекодиск	+			
	Альдецин	+			
Флутиказон	Бенакорт		+ (пиклохалер)		
	Пульмикорт	+	+ (турбухалер)	+	
Флонизонид	Фликсотид	+			
Сальметерол	Ингакорт	+			
Сальметерол + флутиказон	Серевент	+	+ (ротохалер)		
Формотерол	Серетид мультидиск		+		
Формотерол + будесонид	Оксис		+ (турбухалер)		
Недокромил	Форадил		+ (аэролайзер)		
Кромоглицид	Симбикорт		+ (турбухалер)		
Амброксол	Тайлед	+		+	
	Интал	+		+	
	Лазольван				Нарушения секреции и транспорта мокроты
Фюзафлонжин	Биопарокс	+			Инфекции дыхательных путей
Беклометазона дипропионат	Альдецин	+			Терапия хронических ринитов
Флутиказон	Беконазе	+			
Мометазона фураат	Фликсоназе	+			
Занамивир	Назонекс	+			
	Реленза	+			Грипп

рецепторов);

- высокая эффективность;

- высокая безопасность (системные концентрации ЛС и как следствие выраженность НЛР невелики).

В виде ингаляций наиболее часто назначают препараты следующих фармакологических групп (табл. 19.7):

- бронхолитики ( $\beta_2$ -адреностимуляторы и м-холинолитики) для лечения бронхообструктивных заболеваний (БА, ХОБЛ);
- глюкокортикостероиды при лечении БА и аллергического ринита (в последнем случае глюкокортикостероиды назначают в виде впрыскиваний в нос);
- стабилизаторы мембран тучных клеток для лечения БА;
- муколитики;
- антибиотики (например, фюзафюнжин или гентамицин).

История применения различных устройств для ингаляций ЛС насчитывает уже около 100 лет. Основным требованием к подобным устройствам является оптимальный размер частиц аэрозоля, вдыхаемого больным. Диаметр таких частиц должен составлять 2-5 мкм, что обеспечивает их проникновение в крупные и средние бронхи. Очень крупные (более 5 мкм) частицы аэрозоля практически не поступают в бронхи, а их адсорбция в полости рта и глотки создает условия для всасывания ЛС в кровоток и появления системных эффектов. Очень мелкие частицы (менее 2 мкм) способны проникать в самые мелкие бронхи, что также сопровождается уменьшением клинического эффекта и увеличением всасывания этих ЛС в кровь.

Здоровый человек может вдыхать аэрозоль со сравнительно большой скоростью, обеспечивая тем самым активное поступление ЛС в бронхи, а у больных с бронхообструктивными заболеваниями воздушный поток чаще замедлен, частота дыхания увеличена. В связи с этим способность ингалятора обеспечивать адекватное поступление препарата в легкие у больных с широкими колебаниями объемной скорости дыхания становится еще одним важным требованием. Наконец, ингалятор должен быть прост в употреблении и по возможности компактен.

Современные ингаляторы ЛС можно разделить на несколько основных типов (табл. 19.8):

- аэрозольный дозированный ингалятор (АДИ);
- порошковый ингалятор (ПИ);
- небулайзер.

#### **Аэрозольный дозированный ингалятор**

АДИ — наиболее распространенная в настоящее время форма ингалятора (90,2% продаж ингаляторов в США). Позволяет распылить в виде аэрозоля широкий спектр ЛС (см. табл. 19.7). АДИ можно применять для доставки препаратов в легкие, носоглотку (фюзафюнжин) или полость носа (глюкокортикостероиды). Основным недостатком АДИ является необходимость координировать дыхательный маневр (интенсивный и равномерный вдох) с активацией ингалятора (нажатие пальцами на баллончик). Больного следует информировать о том, что:

- ингаляции с помощью АДИ следует проводить сидя или стоя (но не лежа);
- перед использованием необходимо встряхнуть ингалятор;
- при вдохе губы должны плотно обхватить мундштук ингалятора;
- после завершения вдоха следует задержать дыхание на 5-10 с, чтобы обеспечить лучшую адсорбцию аэрозоля.

**Таблица 19.8.** Основные системы доставки ингаляционных ЛС

Дозирующее устройство	Доля препарата, достигающая легких, %	Место хранения препарата	Преимущества	Недостатки
АДИ	15-20	Резервуар	Можно использовать со спейсером; ингалятор содержит много доз; хорошее соотношение стоимости и эффективности; эффективность мало зависит от скорости вдоха	Сложность в использовании (требуется координация вдоха и активации АДИ); невозможно применять у детей до 6 лет; эффект охлаждения при вдыхании (фреон); большая часть дозы попадает в полость рта и глотки; много нежелательных эффектов
Небулайзер	14 (до 40)	Небулы	Эффективность не зависит от скорости вдоха	Высокая стоимость. Как правило, представляет собой стационарное устройство, зависит от источника электроэнергии
Спинхалер	9	Капсулы	Дозы однородны; неограниченный размер дозы	Требует частой перезарядки ингалятора, сложен в использовании
Аэролайзер	-			
Ротухалер	9			
Турбухалер	20-30	Резервуар	Содержит много доз; большая доля препарата достигает легких, немного нежелательных эффектов	Эффективность зависит от скорости вдоха (минимум 60 л/мин)
Аккухалер (дискус)	11-15	Блистеры, содержащие препараты	Эффективность мало зависит от скорости вдоха; высокая воспроизводимос	Эффективность зависит от скорости вдоха
Дискхалер	11-15%			Сложность использования

		т	ть; содержит МНОГО ДОЗ	
--	--	---	---------------------------	--

Правильная техника ингаляций обеспечивает проникновение в бронхи около 15—20% дозы препарата. При ошибках в использовании этого АДИ доля препарата, попавшего в бронхи, становится существенно меньше.

Дети, пожилые, лица со сниженным интеллектом или неврологическими нарушениями испытывают трудности при использовании АДИ, разрешить которые можно, применяя спейсер (рис. 19.1) или ингалятор «легкое дыхание». Последний представляет собой АДИ, который автоматически активируется при вдохе больного.

### Спейсер

Спейсер (см. рис. 19.1) представляет собой емкость различного объема и позволяет аккумулировать ЛС перед использованием. При этом нет необходимости в координации вдоха и активизации ингалятора. Очень крупные частицы аэрозоля адсорбируются на поверхности спейсера, благодаря чему не попадают

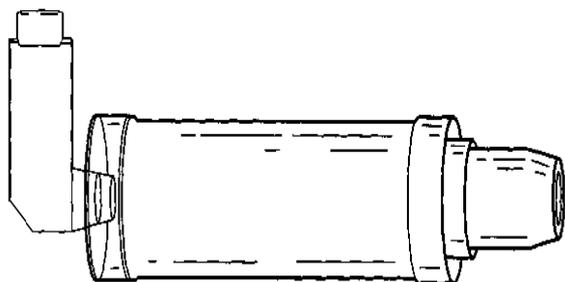


Рис. 19.1. Спейсер АэроЧамбер.

в полость рта и не всасываются в системный кровоток. ЛС с выраженными НЛР (например, глюкокортикостероиды) лучше назначать через спейсер.

Спейсер позволяет проводить ингаляции у больных с резким ограничением скорости воздушного потока (например, при приступе БА). В последнем случае клиническая

эффективность бронхорасширяющих ЛС значительно выше, чем при использовании АДИ. Спейсер с лицевой маской используют для ингаляций у детей.

Для лечения больных с тяжелой бронхообструкцией применяют спейсеры большого (более 0,75 л) объема. Некоторые ингаляторы выпускают с небольшими спейсерами, основная функция которых заключается в адсорбции крупных частиц аэрозоля.

### Порошковые ингаляторы

Первые ПИ (рис. 19.2) появились в начале 1970-х годов. Преимуществом этих средств доставки являются простота использования (ингалятор не нуждается в активации = в процессе вдоха + ЛС в виде порошка пассивно поступает в бронхи с потоком воздуха), отсутствие охлаждения дыхательных путей (связанного с использованием фреона в АДИ). Однако для активации большинства ПИ требуется высокая скорость вдоха, при низкой скорости вдоха уменьшается доля препарата, поступающего в легкие. Тем не менее клинические исследования у больных БА показали, что эффективность ЛС, вводимых с помощью ПИ, примерно равна их эффективности при использовании АДИ.

Ряд ПИ представляют собой устройства многократного использования (спинхалер, ротохалер, аэролайзер). Больные могут отдельно приобретать капсулы препарата, что снижает стоимость ингаляций, но ингалятор требует ухода и перезарядки. Одноразовые устройства проще в использовании, но обходятся дороже

(дискус, турбухалер).



**Рис. 19.2.** Основные виды ПИ.

Эффективность использования ПИ зависит от условий хранения ЛС (низкая влажность воздуха), поэтому ПИ часто снабжены поглотителями дополнительной влаги. Из дополнительных конструктивных особенностей ПИ следует упомянуть микротурбину (турбухалер), благодаря которой препарат распространяется по спиральной траектории, что увеличивает долю ЛС, поступающего в легкие (20—30% при использовании турбухалера по сравнению с 11—15% при применении других ПИ).

Интерес к ПИ значительно увеличился в последние годы, поскольку классические АДИ содержат фреон, разрушающий озоновый слой атмосферы. Использование АДИ должно быть ограничено согласно международным соглашениям по защите окружающей среды.

### Небулайзер

Небулайзер представляет собой стационарное устройство для ингаляций. Применение небулайзера требует источника электроэнергии (ряд моделей небулайзеров способны работать от автомобильного аккумулятора).

Аэрозоль в небулайзере образуется непрерывно, поэтому во время выдоха больного часть ЛС теряется. Чтобы избежать этого, ряд моделей небулайзеров снабдили прерывателем — больной сам регулирует образование аэрозоля. Некоторые модели небулайзеров способны согреть аэрозоль.

Существуют небулайзеры, выполняющие ингаляции ЛС за небольшие (10-12 мин) промежутки времени, и ингаляторы для длительных (1 ч и более) ингаляций.

Основные достоинства небулайзеров:

- независимость качества ингаляций от дыхательного маневра больного и скорости воздушного потока;
- возможность применения у детей, пожилых, лиц с неврологическими нарушениями;

- проведение ингаляций не требует контроля со стороны больного и медицинского персонала;
- возможность введения очень больших доз ЛС;
- возможность применения различных Л С через одно ингаляционное устройство.

Вместе с тем небулайзеры нуждаются в уходе и периодической дезинфекции. Области применения небулайзеров:

- ингаляционная терапия у детей, пожилых;
- острый приступ БА;
- тяжелые случаи ХОБЛ, при которых скорость воздушного потока резко ограничена;
- постоянная ингаляционная терапия (бронхоэктатическая болезнь, хронический обструктивный бронхит).

#### **Выбор средства доставки**

Выбор средства доставки Л С зависит от способности больного адекватно применять ингалятор. Большинство больных с хроническими заболеваниями легких могут успешно применять наиболее простой и сравнительно дешевый вид ингалятора — АДИ. Детям и пожилым людям можно рекомендовать АДИ со спенсером или АДИ «легкое дыхание». Наконец, в последние годы широкое распространение получают ПИ и небулайзеры. Небулайзеры особенно показаны для ингаляционной терапии у детей дошкольного возраста, стариков и пациентов с выраженным ограничением воздушного потока.

### **19.11. Инфекционные заболевания легких и плевры**

#### **Пневмония**

Пневмония — острое инфекционное заболевание с очаговым поражением респираторных отделов легких и внутриальвеолярной экссудацией<sup>25</sup>, выявляемое при объективном и рентгенологическом обследовании, протекающее с выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

**Этиология.** Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии являются пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), который может вызывать как нетяжелые, так и тяжелые пневмонии с высокой летальностью, и так называемые атипичные возбудители — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydi pneumoniae*. Атипичные возбудители чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста, вызывают нетяжелое заболевание. Возможны вспышки инфекции в организованных коллективах (воинские подразделения, школы). Реже пневмонии вызывают *Legionella pneumophila* (тяжелое заболевание с высокой летальностью), *Haemophilus influenzae* (обычно у курильщиков и/или на фоне хронического бронхита), представители семейства *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* (у пациентов пожилого возраста, у больных сахарным диабетом, при декомпенсации хронической сердечной недостаточности и др.), *Staphylococcus*

---

<sup>25</sup> При пневмонии воспаление нижних отделов респираторных (дыхательных) путей приводит к повышению проницаемости капилляров и накоплению экссудата (воспалительной жидкости) в конечных отделах дыхательных путей (альвеолах). В обычных условиях в альвеолах происходит газообмен.

*aureus* (у пациентов пожилого возраста, после перенесенного гриппа).

В этиологии нозокомиальной пневмонии основную роль играют грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus* (в том числе метициллинрезистентные штаммы — MRS A).

**Симптомы пневмонии.** По клинической и рентгенологической картине невозможно достоверно судить о возбудителе, вызвавшем пневмонию, тем более что во многих случаях в этиологии заболевания имеют значение ассоциации возбудителей (например, *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae* + *H. influenzae*).

Клиническая картина пневмонии включает в себя как общие симптомы: повышение температуры тела, озноб, тахикардию, недомогание, слабость, потливость, потерю аппетита и др., так и специфические: кашель, боль в грудной клетке, усиливающуюся при глубоком вдохе и кашле, появление гнойной мокроты, иногда «ржавой» или с прожилками крови, появление или усиление одышки. При объективном обследовании выявляются признаки инфильтрации легочной ткани<sup>261</sup>: усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука, при аускультации ослабление везикулярного дыхания, крепитация. Присутствие мокроты в бронхах приводит к появлению влажных хрипов. При вовлечении в процесс листков плевры выслушивается шум трения плевры.

Для пневмонии характерны такие лабораторные синдромы, как нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, гиперглобул и немия, а также нарушения кислотно-основного равновесия и газового состава крови.

Основным рентгенологическим признаком пневмонии являются инфильтраты в легких. При появлении очагов деструкции на фоне инфильтрации появляются участки просветления.

**Диагностика пневмонии.** Заподозрить у больного пневмонию можно на основании клиники и данных объективного осмотра, но диагноз подтверждается только при обнаружении рентгенологических изменений.

**Этиологическая диагностика<sup>2</sup>.** Для определения этиологии пневмонии используют бактериологическое исследование крови и материала, полученного из дыхательных путей (мокрота, транстрахеальный аспират, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже). Серологические методы позволяют диагностировать этиологию пневмонии ретроспективно и обычно используются только в научных и эпидемиологических исследованиях.

Наиболее частым методом этиологической диагностики пневмонии является бактериологическое исследование мокроты. Сначала проводят бактериоскопию мазков мокроты, окрашенных по Граму. Выделить возбудитель пневмонии можно только из мокроты с большим количеством лейкоцитов, без клеток плоского

<sup>26</sup> Развитие пневмонии приводит к уплотнению легочной ткани и снижению ее воздушности (место воздуха в альвеолах занимает экссудат) В связи с этим над пораженным участком лучше передается вибрация, возникающая при произнесении отдельных слов (усиление голосового дрожания), при постукивании (перкуссия) определяется притупление звука, а при выслушивании (аускультация) - ослабление нормального (везикулярного) дыхания Причина появления крепитации и влажных хрипов заключается в перемещении экссудата в нижних дыхательных путях. Воспаление листков плевры вызывает отложение на их поверхности фибрина, в результате при трении листков плевры друг о друга выслушивается шум трения плевры

<sup>2</sup> Диагностика, направленная на выявление возбудителя заболевания

эпителия или с их малым содержанием. В мокроте, контаминированной слюной, лейкоцитов мало или нет, но много клеток плоского эпителия. Такая мокрота непригодна для дальнейшего бактериологического исследования.

**Течение и тяжесть заболевания.** Тяжесть пневмонии может быть различной и во многом определяется возбудителем. Наиболее тяжелое течение (с высокой частотой осложнений и летальностью) свойственно пневмонии, вызванной *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллин-резистентными штаммами *S. aureus*. Вместе с тем тяжесть течения зависит и от своевременности начала антибактериальной терапии. По данным клинических исследований, раннее применение антибактериальных ЛС уменьшает летальность. Наконец, более тяжелое течение пневмонии наблюдается у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, тяжелой сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, а также у злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. Летальность пневмонии у больных старше 75 лет в 10—15 раз выше, чем в целом в популяции.

Применение антибиотиков привело к значительному снижению летальности, например в Италии в 1900—1936 гг. летальность при пневмонии составляла 200-250 на 100 000 населения, а с началом широкого применения антибактериальных средств к 1951-1961 гг. этот показатель уменьшился до 40-70 на 100 000 населения. Однако и сегодня пневмония занимает 6-е место среди всех причин смерти и 1-е место в структуре смертности от внутрибольничных инфекций.

От 0,5 до 1,0% больных, поступающих в стационары, заболевают госпитальными (нозокомиальными) пневмониями. В России заболеваемость нозокомиальными пневмониями составляет 1,1% всех госпитализированных пациентов. Примерно  $\frac{2}{3}$  случаев госпитальных пневмоний приходится на долю пациентов отделений интенсивной терапии, а смертность этой категории больных колеблется от 50 до 70%.

**К осложнениям пневмонии** относят парапневмонический плеврит, эмпиему плевры, абсцедирование.

При своевременном начале адекватной эмпирической<sup>1</sup> терапии у большинства больных уже на 2-3-й день снижается температура и ослабевают симптомы заболевания, но полное выздоровление даже при эффективном лечении наступает спустя 2—3 нед.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения пневмонии** (сведения об антибактериальных ЛС приведены в главе 31)

Чаще всего лечение пневмонии остается эмпирическим, так как от начала лечения до получения данных из лаборатории проходит 2—3 сут, кроме того, примерно в 50% случаев выявить возбудитель не удастся. На практике возбудители выявляются не более чем в 20—25% случаев. Таким образом, в реальных условиях антибактериальная терапия практически всегда эмпирическая, по крайней мере в первые дни болезни.

В табл. 19.9 приводятся подходы к выбору антибактериальных средств при лечении пневмонии амбулаторно и в условиях стационара. При амбулаторном лечении и нетяжелых формах заболевания следует отдавать предпочтение

**Таблица 19.9.** Выбор антибактериальных препаратов у больных внебольничной пневмонией

Категория больных	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда
Больные, не требующие госпитализации независимо от возраста	Азитромицин (внутрь) или амоксициллин (внутрь)	Моксифлоксацин (внутрь), или левофлоксацин (внутрь), или кларитромицин (внутрь)
Госпитализированные пациенты без сопутствующих заболеваний и факторов риска	Цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с эритромицином или азитромицином (внутривенно)	Моксифлоксацин (внутривенно) или левофлоксацин (внутривенно)
Больные, проживающие в интернатах и домах престарелых		Цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с доксициклином (внутривенно), или моксифлоксацин (внутривенно), или левофлоксацин (внутривенно)
Пожилые лица, страдающие хроническим алкоголизмом		Цефотаксим (внутривенно) в сочетании с эритромицином (внутривенно) или левофлоксацин (внутривенно)
Больные тяжелой пневмонией, вызванной пневмококком, резистентным к пенициллину, цефалоспорином и макролидам	Цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с левофлоксацином (внутривенно) или моксифлоксацин (внутривенно)	Ванкомицин (внутривенно) в сочетании с азитромицином (внутривенно)
Больные тяжелой пневмонией на фоне бронхоэктатической болезни	Цефипим (внутривенно) в сочетании с левофлоксацином (внутривенно) и аминогликозидами (внутривенно) или ципрофлоксацин (внутривенно) в сочетании с аминогликозидами (внутривенно) и азитромицином (внутривенно)	Ципрофлоксацин (внутривенно) в сочетании с цефипимом (внутривенно) и азитромицином (внутривенно) или карбапенемы (внутривенно) в сочетании с аминогликозидами (внутривенно) и азитромицином (внутривенно)
Больные аспирационной пневмонией	Цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с азитромицином (внутривенно) и клиндамицином (внутривенно)	Левофлоксацин (внутривенно) в сочетании с клиндамицином (внутривенно) или левофлоксацин (внутривенно) в сочетании с метронидазолом (внутривенно)
Больные с недавними госпитализациями или проживающие в районах с высоким распространением метициллинустойчивых штаммов <i>S. aureus</i>	Ципрофлоксацин (внутривенно) в сочетании с ванкомицином (внутривенно)	Ципрофлоксацин (внутривенно) или левофлоксацин (внутривенно)
Больные тяжелыми пневмониями, требующие лечения в условиях отделений интенсивной терапии	Цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с левофлоксацином (внутривенно) и аминогликозидами (внутривенно). При подозрении на пневмонию, вызванную <i>P. aeruginosa</i> цефтриаксон (внутривенно) в сочетании с азитромицином (внутривенно) и препаратами с антипсевдомоназной активностью	Ципрофлоксацин (внутривенно) в сочетании с аминогликозидами (внутривенно) и азитромицином (внутривенно)

антибактериальным ЛС для приема внутрь, больные тяжелой пневмонией должны получать антибиотики внутривенно. При улучшении состояния можно перейти с внутривенного введения на прием внутрь (так называемая ступенчатая терапия). Общая продолжительность лечения, как правило, составляет 7-10 дней (препарат отменяют через несколько дней после нормализации температуры тела), но лечение микоплазменной или легионеллезной пневмонии занимает 2—3 нед. В более длительном лечении нуждаются больные с осложнениями пневмонии — абсцедированием или плевритом (табл. 19.10).

Помимо антибактериальных ЛС, при пневмонии применяют инфузионную терапию (восполнение дефицита жидкости) и симптоматические средства (НПВС).

**Контроль эффективности лечения.** Универсальных критериев эффективности антибактериальной терапии при пневмонии не существует. Эффективность лечения рекомендуется оценивать через 48 ч после его начала. Снижение температуры тела и уменьшение выраженности симптомов заболевания позволяют считать лечение эффективным. Через 10—14 сут от начала лечения следует оценить его эффективность по данным рентгенологического исследования (уменьшение инфильтрации или восстановление прозрачности легочных полей). Дополнительно оценить эффективность лечения можно по результатам повторного бактериологического исследования, динамике лабораторных показателей.

### **Абсцесс легких**

**Этиология.** Абсцесс легких представляет собой ограниченную полость в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Наиболее часто абсцессы легких возникают при пневмонии после аспирации содержимого ротоглотки (в бессознательном состоянии при алкогольном опьянении, при заболеваниях ЦНС, передозировке седативных ЛС) и вызываются грамотрицательными палочками из семейства энтеробактерий или анаэробными бактериями (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* и др.), нередко в сочетании с энтеробактериями.

**Симптомы.** Абсцесс легких обычно формируется на фоне пневмонии, поэтому специфических клинических признаков у абсцедирования нет. Несмотря на антибактериальную терапию, динамики в течении заболевания нет или состояние пациента ухудшается, отмечаются постоянная лихорадка и обильное выделение гнойной мокроты. Признаком анаэробной инфекции является зловонный запах мокроты. При физикальном<sup>1</sup> исследовании обычно определяют только симптомы пневмонии, специфические признаки абсцесса (например, амфорическое дыхание при аускультации) в большинстве случаев не выявляются. При рентгенографии обнаруживают участки просветления на фоне пневмонической инфильтрации (в стадии формирования абсцесса) либо сформировавшуюся полость в легких с уровнем жидкости.

**Выбор ЛС** (сведения об антибактериальных ЛС приведены в главе 31). Препаратами выбора при лечении абсцесса легких являются амоксициллин/клавуланат, β-лактамы антибиотики в сочетании с метронидазолом или клиндамицином.

### **Парапневмонический плеврит**

Парапневмонический плеврит — это накопление экссудата в плевральной полости на фоне пневмонии. Наряду с сохранением признаков пневмонии выявляется отставание пораженной половины грудной клетки при дыхании, голосовое дрожание не проводится на пораженной стороне, при перкуссии отмечается зона абсолютной тупости, при аускультации дыхание не выслушивается. Однако при объеме плеврального выпота менее 300 мл все эти признаки могут отсутствовать. При скоплении большого количества жидкости возникают признаки смещения средостения в здоровую сторону.

**Таблица 19.10.** Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии у больных пневмонией

Особенности пневмонии	Сроки лечения, сут
Нетяжелая пневмония, лечение в амбулаторных условиях	7
Нетяжелая пневмония, лечение в условиях стационара	7
Тяжелая пневмония, лечение в условиях стационара	10
Пневмония, вызванная <i>Legionella</i> spp	14-21
Пневмония, вызванная атипичной инфекцией	14
Пневмония, вызванная <i>S pneumoniae</i> (неосложненная)	7
Пневмония, вызванная <i>S aureus</i>	14-21
Пневмония, вызванная грамотрицательными энтеробактериями	14-21

При обычном рентгенологическом исследовании в прямой проекции признаки плеврита обнаруживаются при объеме выпота более 250 мл. Меньшие объемы жидкости в плевральной полости можно обнаружить только при использовании компьютерной томографии.

Важное значение для подтверждения диагноза плеврита, определения его этиологии и дальнейшей лечебной тактики имеет плевральная пункция. Анализ плевральной жидкости (внешний вид, клеточный состав, биохимическое и бактериологическое исследования) позволяет разграничить неосложненный Парапневмонический плеврит (экссудативный плеврит) и эмпиему плевры.

**Выбор ЛС** (сведения об антибактериальных ЛС приведены в главе 31). Лечение пневмонии, осложненной плевритом, обычно не отличается от терапии неосложненной пневмонии.

Неосложненный Парапневмонический плеврит (экссудативный плеврит) обычно разрешается на фоне антибактериальной терапии пневмонии без дополнительных вмешательств. При относительно большом количестве жидкости в плевральной полости может потребоваться одна или несколько плевральных пункций для ее эвакуации, чтобы предотвратить развитие гнойного плеврита и спаечного процесса в плевральной полости.

#### **Эмпиема плевры**

Эмпиема плевры (гнойный плеврит, пиоторакс) — скопление гноя в плевральной полости. Выпот при эмпиеме содержит большое количество лейкоцитов (более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ), причем более 75% составляют нейтрофилы.

Основными возбудителями эмпиемы плевры на фоне пневмонии (с абсцессом легкого или без него) являются анаэробы, при гнойном плеврите, развившемся в результате травмы или оперативного вмешательства, - грамотрицательные аэробные бактерии или *Staphylococcus aureus*. Лечение эмпиемы плевры включает дренирование плевральной полости с помощью дренажной трубки и назначение антибактериальных препаратов.

**Выбор ЛС** (сведения об антибактериальных ЛС приведены в главе 31). Лечение при эмпиеме плевры хирургическое: удаление выпота из плевральной полости и создание условий для ее дренирования. Выбор ЛС зависит от данных микробиологического исследования.

### **Туберкулез**

Туберкулез — хроническая системная бактериальная инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, с образованием специфических гранул в пораженных тканях и выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью. Заболевание, как правило, поражает легкие, но в процесс могут вовлекаться и другие органы (лимфатические узлы, кости, суставы, органы мочеполовой системы, оболочки мозга, перикард и др.). Без эффективного лечения обычно происходит постепенное хроническое прогрессирование болезни, в большинстве случаев со смертельным исходом.

**Этиология и патогенез.** Возбудитель инфекции передается от человека к человеку аэрогенным путем, другие пути передачи инфекции существенного значения не имеют. Обычно туберкулез развивается у ослабленных людей, у пациентов с нарушениями иммунитета, при длительном контакте с бактерио-выделителем, чаще болезнь поражает молодых людей.

Первоначальное внедрение возбудителя туберкулеза в легкие ранее не инфицированного человека вызывает острую неспецифическую реакцию, которая редко бывает выраженной и обычно остается бессимптомной. Для инфицирования достаточно попадания в альвеолы легких 1-3 клеток *M. tuberculosis*. Микобактерии захватываются макрофагами и переносятся в регионарные лимфатические узлы. Если распространение микобактерий не ограничивается регионарными лимфатическими узлами, возбудитель проникает в системный кровоток и происходит диссеминация инфекции.

В участках заражения формируются специфические гранулемы<sup>1</sup>. Микобактерии могут персистировать в гранулемах, хотя их дальнейшее размножение и распространение ограничены. Затем большинство первичных очагов туберкулеза заживают, часто с последующей кальцификацией гранул, хотя они остаются потенциальными источниками реактивации в дальнейшем. Комбинация кальцифицированного периферического очага в легких и кальцифицированного лимфатического узла в корне легкого иногда видна на рентгенограмме органов грудной клетки и известна как очаг Гона.

У большинства людей первичные туберкулезные очаги подвергаются полному заживлению без развития заболевания в дальнейшем. Иногда полного заживления первичного очага не происходит. Туберкулез как клинически выраженное заболевание развивается у тех, чей организм не в состоянии справиться с первичной инфекцией. У некоторых больных туберкулез развивается в течение нескольких недель с момента внедрения первичной инфекции. У большинства пациентов возбудитель многие годы сохраняется в латентном состоянии, пока активное

размножение микобактерий не приведет к возникновению болезни. Таким образом, выделяют 3 стадии туберкулеза: первичное инфицирование, латентную, или скрытую, инфекцию, рецидивирующий туберкулез.

Первичная туберкулезная инфекция обычно бессимптомна. В нижних и средних долях легких в типичных случаях развивается неспецифический пневмонит. Обычно наблюдается увеличение лимфатических узлов в корнях легких, а у детей оно иногда выражено настолько сильно, что вызывает обструкцию бронхов. Иногда первичная инфекция может непосредственно приводить к развитию клинически выраженного заболевания с симптомами, характерными для реактивации.

Туберкулезная реактивация — хроническое заболевание, клинические проявления которого у пациентов с туберкулезом легких включают общие симптомы (похудание, невысокая лихорадка, обильное потоотделение по ночам) и симптомы поражения легких (кашель с прогрессирующим увеличением количества мокроты, одышка, кровохарканье и т.д.).

Наиболее частая локализация туберкулезных очагов в легких — апикальные (верхушечные) задние сегменты верхних долей и верхние сегменты нижних долей легких. Тяжесть заболевания может варьировать от минимальной (небольшие инфильтраты, не вызывающие клинических проявлений) до выраженной (с образованием каверн<sup>1</sup>). Без эффективной терапии туберкулез легких приобретает хроническое и прогрессирующее течение. Длительные периоды стабилизации состояния сменяются периодами прогрессирования с вовлечением в процесс все больших участков легких.

По мере прогрессирования туберкулеза патологические очаги в легких подвергаются центральному некрозу с признаками казеоза<sup>2</sup>. Некротизированная ткань может удаляться через бронхи, приводя к образованию полостей (каверн) на месте бывших узлов. Каверны могут служить источником массивного кровохарканья. Трансбронхиально обсеменяются другие участки легких с образованием в них инфильтративных очагов.

**Симптомокомплекс туберкулеза.** Важнейшим методом исследования при туберкулезе является рентгенография органов грудной клетки. *Типичным рентгенологическим признаком активного туберкулеза легких* являются множественные узловые инфильтраты в апикальных задних сегментах верхних долей легких и верхних сегментах нижних долей легких. Часто обнаруживаются каверны на фоне инфильтративных теней. Иногда выявляется плевральный выпот. Когда туберкулезный процесс становится неактивным или излечивается, на рентгенограммах появляются фиброзные рубцы, пораженные верхние доли легких уменьшаются в объеме. Фиброзные очаги кальцифицируются.

**Методы обследования и диагностика.** Для диагностики туберкулеза все клинические лабораторные исследования, за исключением бактериологических, малоинформативны.

**Бактериологическое исследование** является единственным методом, позволяющим достоверно установить диагноз туберкулеза. При туберкулезе легких наиболее информативно исследование мокроты. При бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных специальными методами (например, по Цилю—Нильсену), можно обнаружить кислотоустойчивые бактерии. Культуральное исследование позволяет провести специфическую идентификацию кислотоустойчивых бактерий и

определить их чувствительность к противотуберкулезным препаратам. *M. tuberculosis* - медленно растущий микроорганизм, и первичное выделение возбудителя из клинического материала на классических питательных средах занимает от 4 до 8 нед.

Надежным способом распознавания первичной туберкулезной инфекции остается **внутрикожная туберкулиновая проба** (проба Манту). Туберкулиновая гиперчувствительность проявляется большой папулой и свидетельствует об инфицировании или о заболевании туберкулезом. Однако при нарушениях иммунного статуса, иногда при туберкулезе в активной стадии, при милиарном туберкулезе и туберкулезном плеврите бывает парадоксальное отсутствие кожной туберкулиновой реактивности — анергия.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения туберкулеза** (сведения об антибактериальных ЛС приведены в главе 31). Для лечения туберкулеза используют стандартные режимы терапии, рекомендованные ВОЗ, длительностью от 6 до 9 мес, включающие комбинации 2—5 противотуберкулезных препаратов. Пациенты должны принимать препараты под наблюдением медицинского персонала. Эти режимы терапии подтвердили свою высокую эффективность и предупреждают формирование лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis*.

**Оценка эффективности и безопасности лечения** проводится на основании клинических и инструментальных данных, среди которых центральное место отводится рентгенологическим исследованиям. Безопасность применения противотуберкулезных ЛС изложена в главе 31.

# ГЛАВА 20

## АНЕМИИ И НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Кровь — это внутренняя среда организма с многообразными функциями. Кровь состоит из **форменных элементов** (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты; табл. 20.1) и **плазмы**, в состав которой входят электролиты, белки, ферменты и ряд других веществ.

Кровь является **универсальной транспортной средой**, с помощью которой в организме происходят перемещение газов, питательных веществ, факторов защиты организма и передача информации между отдельными клетками и органами.

Благодаря крови поддерживается **единство внутренней среды организма** в самых различных аспектах (температура, осмотическое и онкотическое давление, кислотно-основное равновесие, химический состав). Плазма и форменные элементы крови (тромбоциты) участвуют в процессах **гемостаза**. Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.

### 20.1. Анемии

Анемии — ряд заболеваний со снижением количества эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови, приводящих к нарушению транспорта кислорода в организме.

**Этиология и патогенез.** К анемии может привести ряд патологических состояний:

- кровопотеря острая и хроническая, обуславливающая утрату форменных элементов крови **постгеморрагическая анемия**;
- усиленное разрушение эритроцитов (**гемолиз**) в

организме (гемолитические анемии);

**Таблица 20.1.** Характеристика форменных элементов крови

Форменные элементы крови	Основная функция	Количество форменных элементов в норме	Продолжительность жизни, сут
Эритроциты*	Транспорт газов, поддержание тканевого дыхания	Женщины 4,0-5,0-Ш1 V, мужчины 4,5-5, 5-1012/л~'	120
Лейкоциты	Иммунитет клеточный и гуморальный, воспаление, аллергические реакции	3,8-9,8 10%-'	Различная
Тромбоциты	Участие в процессах гемостаза	170-350 109/л~'	7-10

Примечание Нормальный уровень гемоглобина для женщин 120-160 г/л, для мужчин 140-180 г/л

- нарушение процесса эритропоэза<sup>1</sup>: - связанное с недостатком железа (**железодефицитная анемия**),

- связанное с дефицитом в организме витамина В<sub>12</sub> (**В<sub>12</sub>-дефицитная анемия** или мегалобластная анемия) или недостатком фолиевой кислоты (**фолиеводефицитная анемия**),

- связанное с угнетением деятельности костного мозга (**апластические анемии**).

Наиболее распространены железодефицитная и витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемии.

**Железодефицитная анемия.** Железо является необходимым компонентом гемоглобина. Его недостаток в организме приводит к снижению содержания гемоглобина в эритроцитах и к развитию анемии (общее число эритроцитов при этом часто не изменяется).

Общее содержание железа в организме составляет около 4—5 г, <sup>2</sup>/<sub>3</sub> железа в организме находится в эритроцитах в составе гемоглобина, запасы железа имеются в печени, мышцах и костном мозге. Около 30 мг железа постоянно циркулирует в плазме, где оно частично связано с белками-переносчиками<sup>2</sup>.

Средняя суточная потребность в железе составляет 15 мг у женщин и 10 мг у мужчин. Из пищи реально всасывается в кровь только 1—1,5 мг, примерно столько же железа организм ежедневно теряет с калом, мочой и потом. Всасывание железа зависит от того, в каком виде оно поступает в организм. Лучше всасывается железо, содержащееся в пище в форме тема<sup>3</sup> (в мясе и рыбе), при этом из мясных продуктов (содержащих железо в составе ферритина) железо усваивается лучше, чем из рыбы или печени, содержащей железо в виде гемо-сидерина. Из растительной пищи,

богатой железом, оно практически не усваивается, так как в растениях этот элемент содержится в ионизированном виде.

Напротив, в виде солей железо усваивается организмом в 15-20 раз интенсивнее. Кислотность желудочного сока не влияет на всасывание железа. Единственный широко распространенный компонент пищи, улучшающий всасывание железа, — аскорбиновая кислота.

Существует несколько основных механизмов, приводящих к дефициту железа в организме и как следствие к анемии.

**Кровопотеря.** Наиболее частой причиной железодефицитной анемии является хроническая кровопотеря при обильных менструациях. Другими причинами кровопотери могут быть кровотечения из эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, из расширенных геморроидальных вен, а также кровотечения при хронических заболеваниях матки (эндометриоз, миома).

**Недостаточное поступление железа с пищей или нарушение его всасывания** отмечается у больных, перенесших гастрэктомию<sup>1</sup>, и при синдроме мальаб-сорбции<sup>2</sup>. Дефицит железа нередко возникает у вегетарианцев.

**Повышенная потребность организма в железе** бывает при беременности и лактации. Потребность организма в железе повышается и при хронических инфекционных заболеваниях и опухолях, а также в период усиленного роста (в нашей стране дефицит железа испытывают примерно 1/3 детей).

#### **Мегалобластная анемия**

Витамин В<sub>12</sub>-дефицитная и фолиеводефицитная анемии относятся к мегалобластным анемиям. При этих анемиях изменена морфология клеток костного мозга и эритроцитов вследствие нарушения синтеза ДНК.

В 90% случаев межобластная анемия вызвана дефицитом фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>. Причиной остальных случаев является прием ЛС (чаще всего противоопухолевых или иммунодепрессивных), влияющих на синтез ДНК.

Витамин В<sub>12</sub> содержится в мясе и других белковых продуктах животного происхождения (печень, почки, яичный желток, рыба, молочные продукты) и в бобовых растениях, в которых он синтезируется микроорганизмами. Для всасывания витамина В<sub>12</sub> (в концевом отделе подвздошной кишки) необходимо присутствие **гастромукопротеина** (внутреннего **фактора Кастла**), выделяемого клетками слизистой оболочки желудка. При некоторых заболеваниях (резекция желудка, атрофический гастрит<sup>3</sup>, опухоли желудка, хронический алкоголизм) продукция **фактора Кастла** уменьшается и всасывание витамина В резко снижается.

Запасов витамина В<sub>12</sub> в организме нет.

Фолиевая кислота, недостаток которой также может вызывать мегалобластную анемию, всасывается в двенадцатиперстной и подвздошной кишках, ее запасов в организме хватает на 4 мес. Алкоголь нарушает метаболизм и всасывание фолиевой кислоты. Противосудорожные препараты, оральные контрацептивы способны снизить всасывание фолатов, антиметаболиты (метотрексат) или антимикробные препараты (триметоприм/сульфаметоксазол) нарушают их метаболизм. Потребность в фолиевой кислоте возрастает во время беременности и лактации.

**Распространенность.** Наиболее распространена железодефицитная анемия.

По данным ВОЗ, этим заболеванием страдает более 800 млн жителей планеты. Заболеваемость женщин в 2—8 раз выше, чем мужчин. Другие виды анемии встречаются значительно реже.

**Симптомокомплекс анемии.** Симптомы анемии можно условно разделить на две группы: 1-я — симптомы, связанные с недостаточностью гемоглобина и сниженным поступлением кислорода к органам и тканям. Эти симптомы общие для анемии любого происхождения и объединяются под названием «анемический<sup>1</sup> синдром». Выраженность анемического синдрома зависит от тяжести анемии; 2-я — симптомы, связанные с особенностями той или иной формы анемии.

**Анемический синдром.** Жалобы больных сводятся к слабости, повышенной утомляемости, головокружению, шуму в ушах, одышке и сердцебиению, особенно при физической нагрузке. Характерна бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Отмечаются тахикардия, болевые ощущения в области сердца. При тяжелой анемии возможно развитие недостаточности кровообращения.

У больных анемией возможен ряд других симптомов (табл. 20.2).

**Таблица 20.2.** Симптомы анемии

Признаки	Вид анемии				
	железо-дефицитная	витамин В12-дефицитная	фолиеводефицитная	гемолитическая	апластическая
Анемический синдром	+	+	+	+	+
Поражение эпителиальных тканей	+	-	-	-	-
Поражение желудочно-кишечного тракта	-	+	+	-	-
Неврологические нарушения	-	+	-	-	-
Повышение билирубина и желтуха	-	-	-	+	-
Увеличение печени и селезенки	-	-	-	+	-
Цветовой показатель	↓	↑	↑	N	N или ↓
Диаметр эритроцитов	↓	↑	↑	Встречаются деформированные	N или ↓

				эритроциты	
Мегалобласты в костном мозге	-	+	+	-	-
Связь с приемом ЛС	-	-	-/+	+/-	+/-

Примечание — нет, + есть, ↑ увеличен, ↓ уменьшен, N — норма.

Другое название - «циркуляторно-гипоксический синдром».

**Методы обследования и диагностика.** Заподозрить у больного анемию можно на основании соответствующих жалоб. Окончательное суждение о диагнозе можно сделать по результатам клинического анализа крови. Общепринятые критерии анемии — снижение гемоглобина менее 120 г/л (гематокрит<sup>1</sup> менее 36%) у женщин и снижение гемоглобина менее 140 г/л (гематокрит менее 42%) у мужчин. Дополнительную диагностическую информацию дает исследование морфологии эритроцитов (см. табл. 20.2). Диагностике помогают результаты пункции костного мозга, исследования уровня железа в плазме, витамина В<sub>12</sub> и билирубина. Особую важность представляет поиск возможных источников кровотечения и/или злокачественных новообразований, которые часто вызывают анемию. Нередко анемия у больного может быть вызвана несколькими причинами, например бывает сочетанная железо- и витамин В<sub>12</sub>-дефицитная анемия.

#### **Клинико-фармакологические подходы к лечению анемии**

Принципы лечения железодефицитной анемии:

- лечение не следует начинать до окончательного установления диагноза;
- для лечения железодефицитной анемии используют препараты железа. Диета с высоким содержанием железа не дает желаемого эффекта;
- лечение должно быть длительным (месяцы) и продолжаться после нормализации уровня гемоглобина (в течение 2-3 мес), так как необходимо восполнение запасов железа в организме;
- терапевтическая доза железа составляет 100—120 мг/сут;
- предпочтение отдают ЛС для приема внутрь;
- ЛС для парентерального введения используют при заболеваниях с нарушением всасывания железа и при необходимости срочного устранения анемии (например, при подготовке больного к хирургической операции или родам).

Принципы лечения витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии:

- лечение нельзя начинать до окончательного установления диагноза. Даже однократная инъекция витамина В<sub>12</sub> вызывает исчезновение мегалобластов из периферической крови, что значительно затрудняет диагностику;
- для лечения делают инъекции цианокобаламина по 400—500 мкг первые 7 дней ежедневно, затем 1 раз в 5—7 дней или оксикобаламина по 500 мкг/сут. Основной курс продолжается 4—6 нед, после чего лечение продолжают еще 6—8 нед (при этом цианокобаламин вводят 1 раз в неделю);

- после завершения лечения (если причина анемии не устранена) большинство больных нуждаются в проведении профилактических курсов по 15—20 инъекций в год;
- введение фолиевой кислоты (вместо витамина В<sub>12</sub>) больным с дефицитом витамина В<sub>12</sub> противопоказано, так как может резко ухудшить неврологический статус;
- больным витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемией часто необходим прием железа внутрь, так как у 1/3 таких больных одновременно имеется дефицит железа, часто приводящий к неэффективности лечения.

Терапию **фолиеводефицитной анемии** проводят в основном так же, как и витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии (лечебный курс и поддерживающая терапия), при этом суточная доза фолиевой кислоты равна 15 мг (по 5 мг в 3 приема).

**Контроль эффективности проводимого лечения** складывается из оценки симптомов заболевания (при успешном лечении симптомы быстро исчезают, например больные В<sub>12</sub>-дефицитной анемией отмечают улучшение самочувствия уже через несколько дней лечения), но основным показателем эффективности остается восстановление должного уровня гемоглобина в крови. Реакция на прием препаратов железа внутрь считается удовлетворительной, если уровень гемоглобина повышается на 1% в день (метод Сали) и на 10% (15 г/л) в течение 3 нед.

При витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии на 5—8-й день лечения резко увеличивается количество ретикулоцитов<sup>1</sup> в крови, что свидетельствует о правильном диагнозе и эффективности лечения.

Дополнительную оценку эффективности лечения железodefицитных анемий проводят по содержанию железа в крови и величине общей железосвязывающей способности сыворотки.

**Контроль безопасности проводимого лечения.** Терапия витамином В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой, как правило, не нуждается в оценке безопасности. При лечении препаратами железа следует помнить о частых аллергических реакциях при их парентеральном введении и опасности передозировки (чаще у детей). Для профилактики этого осложнения можно использовать повторные анализы ОЖСС.

## 20.2. Клиническая фармакология препаратов железа

Для парентерального введения используется **декстран железа (имферон)**, который представляет собой стабильный комплекс гидроксида железа и низкомолекулярного железа и содержит 50 мг элементарного железа в 1 мл раствора.

Взрослому человеку с железodefицитной анемией требуется 1-2 г заместительного железа.

Кроме декстрана железа, для парентерального введения используют фер-рум Лек, феррлецит, ферковен, фербитол и фетофер.

Препараты железа для приема внутрь представлены в табл. 20.3.

**Фармакодинамика.** Препараты этой группы (табл. 20.3) используются для лечения железodefицитной анемии и ее профилактики у лиц с повышенной потребностью в железе (дети, беременные, при обильных менструациях, доноры,

лица, перенесшие гастрэктомию). Эффекты этих ЛС связаны с восполнением дефицита железа и увеличением синтеза гемоглобина. Механизмы восстановления уровня гемоглобина не зависят от путей введения железа. Эффект препаратов железа при приеме в терапевтических дозах начинает проявляться спустя несколько недель лечения и становится максимальным через 2—3 мес.

**Таблица 20.3.** Характеристика препаратов железа

Соединение железа	Торговое название ЛС	Количество препарата в 1 таблетке, мг	Количество железа в 1 таблетке, мг	Примечание
Железа сульфат	Актиферрин капсулы	113,85	34,5	—
	Актиферрин сироп	5 мл сиропа - 171 мг	34,5	—
	Актиферрин композитум	113,85	34,5	1 капсула содержит железа сульфат, фолиевой кислоты 500 мкг, цианокобаламина 300 мкг
	Гемофер пролангату м	325	105	—
	Ферроградумет	325	105	Является препаратом продленного действия, в желудке растворяется лишь незначительная часть железа, основная часть его высвобождается в кишечнике
	Феррофольгамма	100	37	1 капсула содержит железа сульфат, фолиевой кислоты 5 мг, цианокобаламина 10 мкг
	Ферроплекс	50	10	1 драже содержит железа сульфат, аскорбиновой кислоты 30 мг
	Фенюльс	150	45	1 капсула содержит железа сульфат, аскорбиновой кислоты 50 мг, рибофлавина 2 мг, тиамин мононитрата 2 мг, пиридоксина гидрохлорида 1 мг и пантотеновой кислоты 2,5 мг
	Сорбифер дурулес	320	100	Лекарственная форма с медленным высвобождением препарата, наряду с железом содержит 60 мг

				аскорбиновой кислоты
Железа глюконат	Ферронал	300	35	—
Железа фумарат	Ви-фер	175	57,5	1 капсула препарата, помимо железа фумарата содержит цианокобаламина 30 мкг, фолиевой кислоты 20 мг, аскорбиновой кислоты 75 мг, тиамин моногидрата и рибофлавина по 3,5 мг, никоти-намида 1 5 мг, пиридоксина гидрохлорида 2 мг, пантоте-ната кальция 5 мг
	Хеферол	350	100	-
	Ферретаб	154	50	-
Железа хлорид	Гемофер	1 мл сиропа - 157мг	45	—

**Фармакокинетика.** Пища и антацидные вещества существенно снижают всасывание железа. Использование препаратов пролонгированного действия и препаратов для растворения в кишечнике требует дальнейшего исследования, так как железо преимущественно всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки.

**НЛР.** На фоне терапии препаратами железа приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения - запоры, спазмы кишечника, понос, тошнота. НЛР можно уменьшить, назначая их в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. При использовании микстур железо может образовывать комплексы с сульфидными ионами в полости рта, в результате чего чернеют зубы. Этого можно избежать, если пить микстуру через соломинку. Лечение препаратами железа сопровождается окрашиванием кала в черный цвет, что не имеет клинического значения, но может затруднить постановку диагноза желудочно-кишечного кровотечения<sup>1</sup>. НЛР при парентеральном введении железа включают местную болезненность, коричневое окрашивание тканей в месте инъекции, головную боль, головокружение, боль в спине, лихорадку, артралгии, тошноту, рвоту, крапивницу, бронхоспазм и редко анафилактическую реакцию.

**Взаимодействие с другими ЛС и пищей.** Железо образует с тетрациклинами плохо всасывающиеся хелатные соединения, поэтому препараты железа нарушают всасывание тетрациклинов (их следует назначать с интервалом не менее 2 ч до или после приема препаратов железа). Антацидные средства, содержащие соли алюминия, магния и кальция, ухудшают всасывание железа. Алкоголь в больших количествах и при длительном употреблении увеличивает вероятность

интоксикации препаратами железа. Левомецетин ослабляет терапевтическое действие препаратов железа. Аскорбиновая кислота при одновременном приеме с препаратами, содержащими двухвалентное железо, препятствует его окислению в трехвалентное и увеличивает всасывание. Препараты железа не рекомендуется запивать чаем, так как при взаимодействии с танином образуются плохо всасываемые соединения. Хлеб, молоко и молочные продукты, яйца, овощи, богатые оксалатами, снижают всасывание препаратов железа

Острое отравление железом у взрослых встречается редко, но у детей и младенцев сульфат железа в дозе более 1 г может оказаться токсичным. Поступление в организм больших количеств железа сопровождается сильным раздражением желудочно-кишечного тракта с кровавой рвотой, диареей, шоком, метаболическим ацидозом, комой.

### **20.3. Клиническая фармакология препаратов витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты**

Имеются два препарата витамина В<sub>12</sub> - цианокобаламин и оксикобаламин. **Цианокобаламин.** Применение цианокобаламина противопоказано при гиперчувствительности к препарату, гиперкоагуляции (в том числе при тромбозах), при эритроцитозах, эритемии. С осторожностью и в меньших дозах применяют при стенокардии. Аллергические реакции встречаются редко.

Цианокобаламин нельзя вводить в одном шприце с растворами витаминов В<sub>12</sub> В<sub>6</sub>, так как ион кобальта способствует их разрушению.

Курсовое лечение витамином В<sub>12</sub> нередко приходится проводить пожизненно, если не удастся скорректировать патофизиологические механизмы, приведшие к его дефициту.

**Оксикобаламин** лучше связывается с белками плазмы и меньше выделяется с мочой. В связи с этим возможно применение меньших доз препарата с большими интервалами.

**Фолиевая кислота** применяется для лечения мегалобластных анемий, обусловленных ее дефицитом. Применение фолиевой кислоты необходимо при фолиеводефицитной анемии алиментарного происхождения, вследствие возросшей потребности в фолатах при беременности, хронических инфекционных заболеваниях, гемолитических анемиях, при снижении всасывания фолиевой кислоты, при алкоголизме.

Совместное использование с анальгетиками, противосудорожными препаратами, антацидами, сульфаниламидами, антибиотиками, цитостатиками снижает эффект лечения.

НЛР при применении фолиевой кислоты очень редки.

### **20.4. Система гемостаза**

Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.

Нормальное состояние крови, необходимое для поддержания адекватного кровообращения, обеспечивается благодаря динамическому равновесию между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами.

Гемостаз осуществляется путем взаимодействия между стенкой кровеносных сосудов, клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликре-ин-кининовой).

### **Свертывающая система крови**

**Эндотелий сосудов.** Кровь циркулирует в организме, оставаясь в жидком состоянии до тех пор, пока она соприкасается только с эндотелием. Уникальное строение клеточных мембран внутреннего слоя кровеносных сосудов препятствует свертыванию крови. Кроме того, эндотелий продуцирует ряд активных веществ, обладающих противосвертывающими свойствами и вызывающих дилатацию сосудов (простаглицлин<sup>2</sup>, окись азота, тромбомодулин).

При повреждении эндотелия сосудов кровь вступает в контакт с белками субэндотелиального слоя — коллагеновыми и эластиновыми волокнами, фибробластами, мышечными клетками и базальной мембраной сосуда. Кроме того, в субэндотелиальном слое накапливается стимулятор адгезии тромбоцитов - фактор Виллебранда.

**Тромбоцитарный (первичный) гемостаз.** Первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты. Фактор Виллебранда, находящийся в обнаженном субэндотелиальном слое, соединяется с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что обеспечивает их **адгезию** (прикрепление) к субэндотелию. **Агрегация тромбоцитов** происходит локально (в месте повреждения эндотелия), так как в других участках сосуда сохранный эндотелий препятствует тромбообразованию.

**Плазменный гемостаз.** Одновременно с тромбоцитами активируются плазменные факторы свертывания. Большинство из них — циркулирующие в плазме протеазы, которые отщепляют часть молекулы от следующего фактора, приводя его в активное состояние. Каскад реакций, заключающихся в последовательной активации факторов свертывания, в конечном счете, приводит к образованию плотных и нерастворимых нитей фибрина, которые скрепляют тромбоцитарный сгусток, превращая его в тромб. В плазменном гемостазе выделяют:

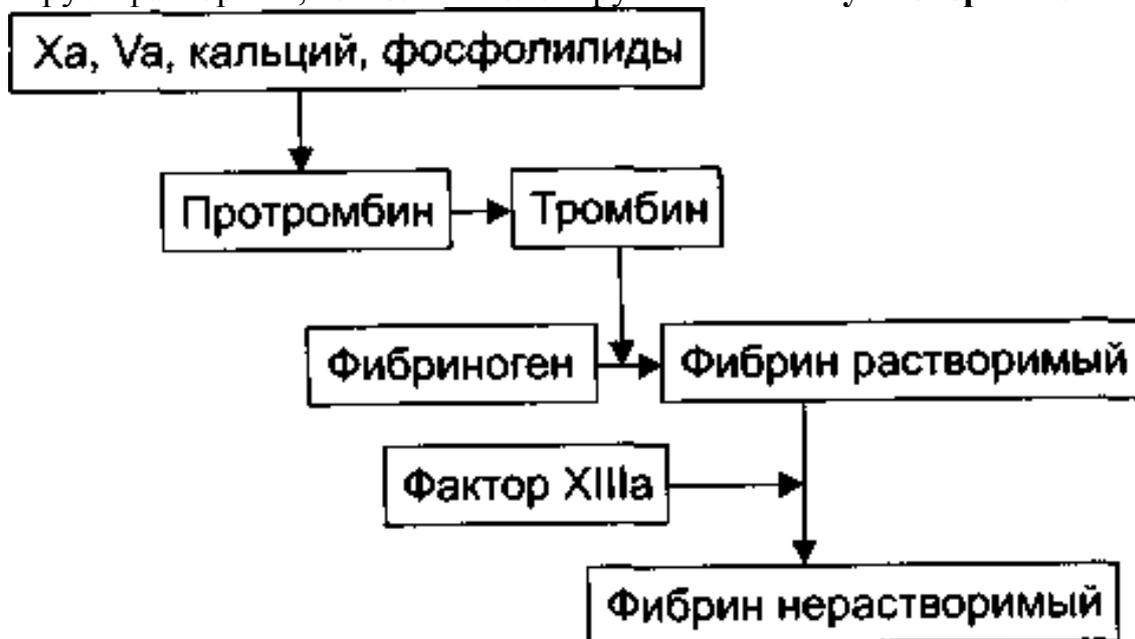
- **внутренний путь**, запускается после контакта XII фактора свертывания с любой чужеродной поверхностью, например с коллагеновыми волокнами субэндотелиального слоя сосудов. Каскад реакций внешнего пути заключается в последовательной активации XII, XI, IX и (при участии фактора VIII и ионов кальция) X факторов свертывания.

- **внешний путь** свертывания значительно короче внутреннего (тканевый тромбопластин, факторы VII и X) и активируется при массивных травмах, когда в кровь в больших количествах поступает тканевый тромбопластин.

Конечный этап свертывания (с момента активации фактора X до образования

нерастворимого фибрина) — общий для обоих путей (рис. 20.1).

**Противосвертывающая система крови** призвана ограничивать свертывание непосредственно участком повреждения сосуда, предотвращая неограниченное тромбообразование. Первым компонентом этой системы является фактор свертывания X, который в комплексе с липопротеинсвязанным ингибитором инактивирует фактор VII, тем самым блокируя **внешний путь свертывания**.



**Рис. 20.1.** Конечный этап свертывания крови.

Протеазы внутреннего пути свертывания (факторы XII, XI, X и IX) блокируются **антитромбином III**, который является кофактором **гепарина**. Факторы VIII и V блокируются **протеином С** (кофактор — протеин S). Оба эти белка синтезируются в печени при участии **витамина К**. Наконец, на поверхности эндотелия содержится белок **тромбомодулин**, способный инактивировать тромбин.

**Фибринолитическая система** расщепляет фибрин, восстанавливая проходимость сосудов. Основной компонент этой системы — **плазмин** образуется из неактивного предшественника плазминогена под воздействием факторов, образующихся в клетках эндотелия (**тканевый активатор плазминогена и урокина-за**). Плазмин расщепляет фибрин на отдельные мелкие фрагменты - так называемые **продукты деградации фибрина**. Активность фибринолиза в свою очередь регулируется системой ингибиторов, важнейшими из которых являются **ингибитор тканевого активатора плазминогена и а,-антиплазмин**.

## 20.5. Тромбофилии

Тромбофилии — наследственные или приобретенные изменения в системе гемостаза, которые создают высокий риск развития и рецидивирования *тромбозов*, *тромбоэмболии*, приводящих к *ишемии* и *инфарктам* внутренних органов. Опасность тромбообразования повышена при:

- **атеросклерозе коронарных артерий**. Образование тромба в коронарных артериях является практически единственной причиной инфаркта миокарда и

нестабильной стенокардии. К тромбозам в данном случае приводит разрыв атеросклеротических бляшек и отложение в субэндотелиальном слое холестерина, липидов и кальция. При повреждении эндотелия контакт крови с компонентами бляшки инициирует развитие тромбов (подробно см. главу 14). **Расширение камер сердца** (при сердечной недостаточности) предрасполагает к образованию пристеночных тромбов. К тромбозам камер сердца приводят также длительно существующее *нарушение сердечного ритма*, состояние после *оперативных вмешательств на сердце и имплантации искусственных клапанов сердца*;

- **болезнях вен;**
- **гиподинамии** (у лежачих больных), **иммобилизации конечностей и туловища или замедлении периферического кровотока** (у больных с сердечной недостаточностью);
- **злокачественных новообразованиях**, когда рост опухоли сопровождается ее распадом и выделением в кровь большого количества тканевого тромбопластина;
- **сепсисе, тяжелых инфекциях;**
- **аутоиммунных заболеваниях** (антифосфолипидный синдром);
- **внезапной отмене прямых антикоагулянтов.**

**Симптомы тромбозов и тромбоэмболии.** Тромбофилия не является заболеванием, но представляет собой звено патогенеза многих болезней человека. Симптомы тромбозов очень разнообразны и определяются тем, в каких органах они возникают. Можно выделить несколько наиболее частых симптомов:

- **тромбозы коронарных артерий** (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; см. главу 14) сопровождаются болями, нарушением сердечного ритма и проводимости, развитием сердечной недостаточности и могут привести к смерти больного;
- тромбозы и **тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА)** сопровождаются внезапным появлением одышки, потерей сознания, аритмиями и могут привести к смерти больного;
- тромбозы и тромбоэмболии **артерий головного мозга** (ишемический инсульт, см. главу 30) сопровождаются разнообразными неврологическими нарушениями;
- **тромбозы вен нижних конечностей** часто возникают на фоне варикозной болезни вен нижних конечностей, у больных с гиподинамией, иммобилизацией конечностей после хирургических операций у лиц с сердечной недостаточностью. Тромбоз вен нижних конечностей вызывает боли, отек и припухлость конечности, а при сопутствующей инфекции отмечаются гиперемия и повышение местной температуры. Тромбы в нижних конечностях могут отрываться и мигрировать вместе с током крови, приводя к ТЭЛА.

**Методы обследования и диагностика.** На практике иногда трудно различить тромбоз и другое заболевание сосудов — атеросклероз. При атеросклерозе проходимость сосудов нарушается постепенно и симптомы недостаточного кровоснабжения органов длительно прогрессируют. При тромбозе или тромбоэмболии эти симптомы развиваются внезапно и быстро.

Для уточнения диагноза тромбоза крупных вен и артерий применяют ультразвуковое сканирование и ультразвуковую доплерографию. Нарушение

кровоснабжения сердца, почек и головного мозга можно диагностировать на основании данных ангиографии<sup>5</sup>. Однако обычно диагноз основан на вторичных признаках, свидетельствующих о гибели тканей. Например, повышение в крови уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы свидетельствует о гибели клеток миокарда при инфаркте, а внезапный паралич конечностей — об инсульте.

Для диагностики и лечения тромбозов большое значение имеет исследование гемостаза. Лабораторные исследования крови позволяют выявить несколько индикаторов состояния гемостаза, которые перечислены в табл. 20.4.

**Клинико-фармакологические подходы к лечению тромбозов и профилактике тромбофилии.** Выбор ЛС для лечения тромбозов представлен в табл. 20.5. Поскольку в образовании тромбов участвует несколько механизмов, для лечения подобных состояний обычно используют несколько препаратов с различным действием. Например, для терапии нестабильной стенокардии одновременно применяют дезагреганты и прямые антикоагулянты.

Из препаратов, влияющих на процессы свертывания, наиболее широко применяется **ацетилсалициловая кислота**. Ее назначают при поражении коронарных, мозговых и периферических сосудов (стенокардия, острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, атеросклероз нижних конечностей и т.д.), мерцании предсердий, для уменьшения вероятности повторных тромбозов и тромбоэмболии после тромболитической терапии или хирургического вмешательства (протезирование клапанов сердца, АКШ).

**Таблица 20.4.** Лабораторная оценка показателей гемостаза

Показатель	Принцип оценки	Клиническое значение	Нормальная величина
Общее число тромбоцитов	Подсчет числа тромбоцитов в 1 мкл крови	Метод позволяет выявить тромбоцитопению, уменьшение числа тромбоцитов часто первым указывает на ДВС-синдром	170-350-10%
Активированное частичное тромбопластиновое время	К плазме крови добавляют каолин (белая глина) и кальций	Метод позволяет оценить состояние внутреннего пути свертывания (в ответ на стимуляцию контактом с чужеродной поверхностью). Основной метод контроля терапии гепарином	28-35 с
Протромбиновое время или протромб	К плазме добавляют тканевый тромбопластин и кальций	Метод позволяет оценить состояние внешнего пути свертывания (в ответ на стимуляцию тканевым тромбопластином). Основной	17-18 с

ино-вый индекс		метод контроля терапии непрямыми антикоагулянтами	
Тромбиновое время	К плазме добавляют тромбин, который вызывает переход фибриногена в фибрин	Метод позволяет оценить конечный путь активации гемостаза. Применяется для контроля за терапией гепарином	15-16 с
Этаноловый тест	Определение в крови комплексов фибрин-мономер	Положителен при ДВС-синдроме	Полуколичественный тест

**Тиклопидин (тиклид) и клопидогрель (плавике)** назначают для профилактики и лечения преходящего нарушения мозгового кровообращения, когда есть непереносимость аспирина или когда эпизоды нарушения мозгового кровообращения рецидивируют, несмотря на терапию аспирином. Кроме того, эти ЛС применяют для профилактики острого инфаркта миокарда, для лечения заболеваний сосудов, возникающих на фоне сахарного диабета (см. главу 27), при хронических облитерирующих заболеваниях артерий, для профилактики тромбозов сосудистых протезов, при гемодиализе (см. табл. 20.5).

В связи с более частыми побочными эффектами и более высокой стоимостью тиклопидина по сравнению с аспирином тиклопидин является препаратом второго ряда для лечения больных с нестабильной стенокардией и нарушением мозгового кровообращения. Его назначают при противопоказаниях к аспирину или в случае его неэффективности.

**Антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa** используют (в дополнение к аспирину и гепарину) при коронарной ангиопластике, особенно в случаях высокого риска тромбирования сосуда, при шунтировании коронарных артерий, а также при тромболизисе.

**Абциксимаб** применяют в комбинации с гепарином и ацетилсалициловой кислотой для предупреждения тромбозов при коронарной ангиопластике.

В целом блокаторы рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa действуют быстро, но их действие короткое, эти ингибиторы агрегации пригодны для кратковременной блокады функции тромбоцитов в критических ситуациях. Этим они отличаются от тиклопидина и клопидогреля, которые пригодны для длительного лечения и обладают значительным последействием. Больные могут длительно принимать их внутрь в таблетках.

**Производные простаглицлина** назначают при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей, при атеросклерозе, сахарном диабете, эндартериите, в том числе до и после реконструктивных операций на сосудах.

Для лечения функциональных и органических ишемических нарушений кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и др.) обычно применяют **пентоксифиллин**. Он эффективен также при трофических язвах, посттромбофлебитических

ческом синдроме, в лечении и профилактике некоторых форм тромбозов и эмболии (в сочетании с другими ЛС).

Гепарин применяют для профилактики и лечения тромбозов и тромбоемболии различной локализации, как венозных, так и артериальных. Препарат назначают при ТЭЛА, нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда, тромбозе глубоких вен нижних конечностей, при баллонной ангиопластике и протезировании клапанов сердца, при нарушениях мозгового кровообращения, при ДВС-синдроме, тромбоемболических заболеваниях у беременных (см. табл. 20.5).

Кроме того, гепарин включают в состав комплексной терапии и профилактики не только тромбозов, но и многих заболеваний сосудов -микротромбозов, васкулитов, гломерулонефрита и др.

В последние годы в клинической практике стали широко применять низкомолекулярные гепарины (которые отличаются меньшей частотой НЛР и не требуют мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени).

**Непрямые антикоагулянты** (аценокумарол, варфарин, фенилин) используют для длительного поддержания гипокоагуляции (многие месяцы и даже годы) либо тогда, когда гепарины недостаточно эффективны (например, при дефиците или аномалиях антитромбина III). Непрямые антикоагулянты назначают больным с имплантированными искусственными клапанами сердца, при угрозе тромбоемболии при мерцательной аритмии и повторном проведении кар-диоверсии, при рецидивирующих сосудистых тромбозах. Непрямые антикоагулянты используют и при необходимости длительной поддерживающей антикоагулянтной терапии вслед за применением гепарина.

**Таблица 20.5.** Клинико-фармакологические подходы к назначению дезагрегантов и антикоагулянтов

<b>Заболевания</b>	<b>Выбор препаратов</b>	<b>Примечание</b>
Острый инфаркт миокарда	Гепарин	-
	Аспирин	-
	Абциксимаб	Применяется в дополнение к аспирину и гепарину при проведении ангиопластики и тромболизиса
	Низкомолекулярные гепарины	-
	Фибринолитики	-
ТЭЛА	Гепарин	-
	Фибринолитики	-
Нестабильная стенокардия	Аспирин	-
	Гепарин	-

	Тиклопидин Клопидогрель	Показаны при непереносимости или неэффективности аспирина
	Низкомолекулярные гепарины	-
Стенокардия	Аспирин	-
	Тиклопидин Клопидогрель	Показаны при непереносимости или неэффективности аспирина
Нарушения мозгового кровообращения	Аспирин	-
	Тиклопидин Клопидогрель	Показаны при непереносимости или неэффективности аспирина
	Пентоксифиллин	-
	Гепарин	-
	Фибринолитики	-
Состояние после имплантации искусственных клапанов сердца или АКШ	Аспирин	-
	Тиклопидин Клопидогрель	Показаны при непереносимости или неэффективности аспирина
	Непрямые антикоагулянты	-
Мерцательная аритмия	Аспирин	-
	Гепарин	При подготовке к кардиоверсии (восстановление ритма)
	Низкомолекулярные гепарины	-
	Непрямые антикоагулянты	-
Атеросклероз магистральных сосудов	Аспирин	-
	Тиклопидин Клопидогрель	Показаны при непереносимости или неэффективности аспирина

	Простациклин	Не назначается в раннем периоде после инфаркта миокарда (сосудорасширяющее действие)
	Пентоксифиллин	-
Нарушения микроциркуляции	Аспирин	-
	Пентоксифиллин	-
	Никотиновая кислота	-
	Фибринолитики	-
Тромбоз вен нижних конечностей	Гепарин	-
	Аспирин	—

Показаниями к проведению **тромболитической терапии** являются тромбозы коронарных артерий сердца и острые инфаркты миокарда с подъемом сегмента *ST* и патологическим зубцом *Q* на ЭКГ, тромбоэмболия легочной артерии.

#### **Контроль эффективности и безопасности лечения**

При использовании препаратов, влияющих на процессы гемостаза, необходимо следить за возможными симптомами кровотечения:

- оценить длительность кровотечения из мест инъекций;
- отслеживать появление подкожных кровоизлияний;
- кровоточивость десен;
- изменение цвета кала и мочи.

Большое значение для оценки эффективности и безопасности лечения отводится лабораторным методам контроля за показателями гемостаза (см. табл. 20.4).

Эффективную и безопасную дозу гепарина подбирают, ориентируясь на величину активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Для лечения большинства видов тромбозов используют дозы гепарина, которые обеспечивают увеличение величины АЧТВ в 1,5—2,5 раза выше, чем до начала лечения. Повышение уровня АЧТВ более чем в 2,5 раза требует уменьшения дозы. При передозировке прямых антикоагулянтов и угрозе кровотечения назначается протамина сульфат.

При терапии гепарином также необходимо периодически оценивать количество тромбоцитов в крови, так как длительное использование прямых антикоагулянтов может привести к тромбоцитопении.

Лечение непрямыми антикоагулянтами проводят под контролем протромбинового времени (ПВ). Величина ПВ может существенно изменяться в зависимости от характеристик используемого в тесте тромбопластина. Поэтому для

оценки терапии непрямыми антикоагулянтами чаще используется величина, обозначаемая как *международное нормализованное отношение* (International Normalized Ratio или сокращенно INR).

$$INR = \left[ \frac{\text{ПВ пациента}}{\text{нормальное среднее значение ПВ}} \right] \times ISI,$$

где ISI- международный индекс чувствительности тромбопластина.

Величину INR у больного, получающего непрямые антикоагулянты, следует измерять начиная со второго дня лечения. При терапии венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии и заболеваний клапанов сердца уровень INR следует поддерживать на уровне 2,0—3,0. Лечение артериальной тромбоэмболии, рецидивирующих системных эмболии и профилактика тромбозов у больных с искусственными клапанами сердца требуют поддержания более высокого значения INR — 3,0—4,5.

Повышение величины INR более 4,5 требует уменьшения дозы непрямых антикоагулянтов. При передозировке последних больному назначают витамин К, этамзилат и свежзамороженную плазму.

Об эффективности тромболитических средств свидетельствует восстановление кровотока в зоне тромбоза. Применение этих ЛС сопровождается увеличением тромбинового времени (см. табл. 20.4) в 2-4 раза по сравнению с исходным и снижением концентрации фибриногена в 2—3 раза. При кровотечениях, вызванных применением тромболитических средств, применяют ап-ротин, высокие дозы е-аминокапроновой кислоты и фибриногена.

Контроль безопасности лечения при использовании тиклопидина заключается в проведении через каждые 10 дней общего анализа крови (для предупреждения развития лейко- и нейтропении).

## **20.6. Применение ингибиторов циклооксигеназы в фармакотерапии тромбофилий** (клиническая фармакология ингибиторов циклооксигеназы подробно рассмотрена в главе 24)

**Ацетилсалициловая кислота** (аспирин) — антитромбоцитарный препарат, наиболее часто применяемый при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

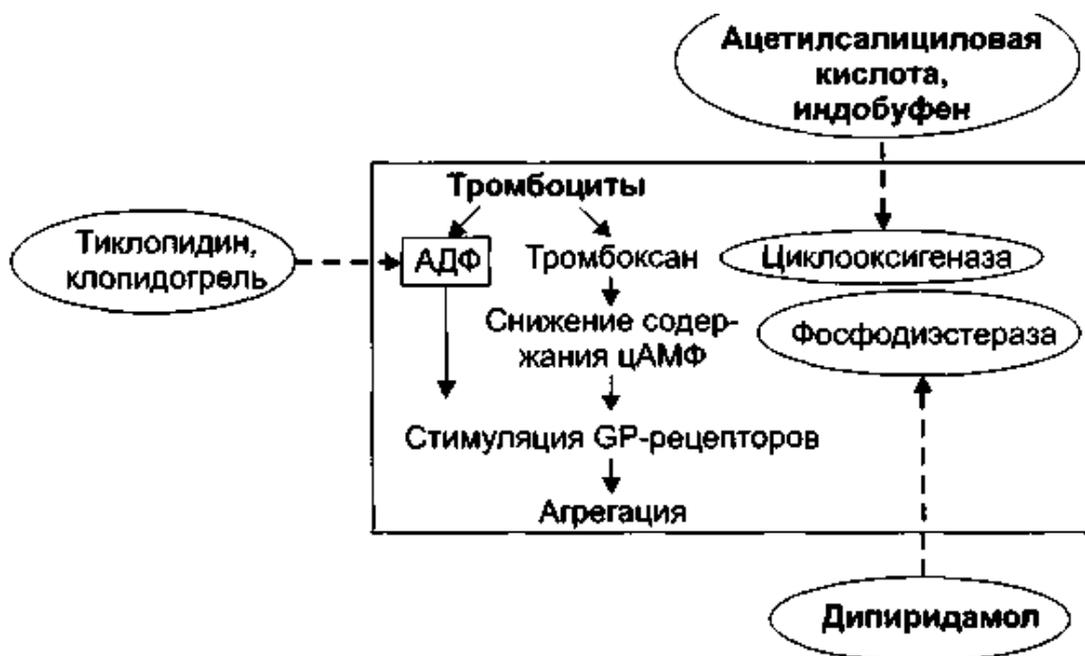
**Фармакодинамика.** Механизм действия ацетилсалициловой кислоты заключается в торможении агрегации тромбоцитов путем необратимого подавления активности циклооксигеназы, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана (рис. 20.2). Большие дозы подавляют образование простаглицлина. Благодаря необратимому торможению тромбоцитарной оксигеназы антиагрегантный эффект аспирина сохраняется в течение 5-7 дней после однократного приема. По мере увеличения концентрации препарата в крови последовательно развиваются антиагрегантный эффект, затем жаропонижающий и анальгезирующий, а далее

урикозурический<sup>1</sup> и противовоспалительный эффекты.

В дозе 1000-1500 мг/сут препарат уже через 1—3 ч подавляет функции тромбоцитов на 3-7 дней, что соответствует продолжительности жизни тромбоцитов. В суточной дозе 2—3 г ацетилсалициловая кислота незначительно усиливает фибринолитическую активность и снижает синтез фибриногена. В больших дозах ацетилсалициловая кислота уменьшает синтез витамин К-зависимых факторов свертывания в печени. Вопрос о минимальной эффективной дозе аспирина в качестве антиагрегантного средства остается спорным. Большие дозы препарата оказывают ингибирующее действие не только на образование тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах (положительный эффект), но и на синтез простаглицлина (простаглицдина) в эндотелии сосудов, чем снижается антиагрегантный эффект препарата.

**Фармакокинетика.** Ацетилсалициловая кислота быстро и полно всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 20-30 мин. Связывание с белками зависит от концентрации и составляет 49-70%. Метаболизируется на 50% при первом прохождении через печень с образованием метаболитов - салициловой, гентизиновой кислот и др. Выводится в основном почками в виде метаболитов,  $T_{1/2}$  зависит от дозы и составляет для салициловой кислоты 2, 4 и 20 ч для доз 0,5, 1 и 5 г соответственно.

**НЛР.** Самыми частыми НЛР ацетилсалициловой кислоты являются желудочно-кишечные расстройства, связанные с раздражающим действием препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Серьезные кровотечения и геморрагические инсульты при приеме малых доз аспирина встречаются довольно редко. Кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты могут возникать у больных с нераспознанной язвенной болезнью, другими заболеваниями с повышенной склонностью к кровотечениям или при применении ацетилсалициловой кислоты в комбинации с другими противосвертывающими препаратами (гепарином, тромболитическими ЛС). Возможны аллергические реакции (сыпь, анафилактический шок), бронхоспазм (у больных с аспириновым вариантом бронхиальной астмы).



**Рис. 20.2.** Точки приложения действия антитромбоцитарных препаратов

**Взаимодействие с другими препаратами.** Антиагрегантное действие усиливается при совместном применении с гепарином, непрямыми антикоагулянтами, другими антиагрегантами, но при этом увеличивается риск побочных эффектов. Глюкокортикостероиды усиливают ulcerогенное действие<sup>1</sup>, ацетилсалициловая кислота уменьшает эффект спиронолактона и урикозурических средств.

**Ацетилсалицилат лизина.** Благодаря соединению с лизином ацетилсалициловая кислота приобретает некоторые особые фармакокинетические свойства: возможность парентерального введения (внутримышечно, внутривенно струйно или капельно), высокую биодоступность при приеме внутрь, меньшее число побочных эффектов.

**Индobufен** подавляет агрегацию тромбоцитов путем угнетения циклооксигеназы и тромбосансинтетазы (см. рис. 20.2).

**Фармакокинетика.** Быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч. Связь с белками плазмы составляет 99%. Выводится преимущественно с мочой, в основном в виде метаболитов.  $T_{1/2}$  8 ч.

**НЛР** индobufена включают в себя диспепсические явления, обострение язвенной болезни, желудочно-кишечные кровотечения, кровоточивость десен, гематурию. Индobufен не назначают при геморрагических диатезах, эрозивных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, беременности, повышенной чувствительности к препарату.

## 20.7. Клиническая фармакология блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa

**Тиклопидин** (тиклид) является производным тиенопиридина.

**Фармакодинамика.** Тиклопидин является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ и большинством других индукторов (коллаген, тромбин, арахидоновая кислота, серотонин и др.). Тиклопидин тормозит также

реакцию высвобождения тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов и вязкость цельной крови. Под действием тиклопидина уменьшается связывание фибриногена со специфическими мембранными рецепторами -гликопротеиновых комплексами (GP) IIb/IIIa<sup>1</sup>.

Антиагрегантный эффект тиклопидина обычно проявляется через 24—48 ч после приема внутрь и достигает максимума через 3-5 дней. Значительная антиагрегантная активность тиклопидина сохраняется в течение 72 ч после отмены препарата, а индуцируемая АДФ агрегация тромбоцитов возвращается к исходным значениям через 4-8 дней после отмены препарата. Для получения быстрого антиагрегантного эффекта лечение часто начинают с одновременного приема аспирина, дающего немедленный эффект, и тиклопидина, нарушающего функцию тромбоцитов позже и в более широком диапазоне. После совместного приема в течение 6—7 дней переходят на длительную терапию только тиклопидином.

**Фармакокинетика.** Быстро абсорбируется после приема внутрь, достигая максимальной концентрации в крови через 2 ч, биодоступность составляет 80—90% (увеличивается при приеме после еды). Связывается с белками крови на 98%. Метаболизируется в печени с образованием метаболитов, один из которых фармакологически активен.  $T_{1/2}$  после однократного приема внутрь составляет 7-8 ч, а последствие сохраняется в течение 5-7 дней после отмены препарата. Экскретируется с мочой в основном в виде метаболитов.

**НЛР.** Тиклопидин у 5—7% больных вызывает тошноту, понос и другие диспепсические явления, а также кожную сыпь, повышение уровня печеночных ферментов. Самым серьезным, хотя и нечастым, осложнением терапии является развитие лейкопении и нейтропении, достигающей в отдельных случаях до агранулоцитоза. При назначении тиклопидина следует проводить систематический контроль картины крови. Желудочно-кишечные кровотечения встречаются реже, чем при лечении аспирином. Тиклопидин отменяют за 10-14 дней до оперативного вмешательства, чтобы уменьшить риск кровотечения.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания крови, при которых увеличено время кровотечения, лейкопения, тромбоцитопения, тяжелые нарушения функции печени, беременность, лактация.

Клопидогрель (плавике), как и Тиклопидин, является производным тиенопиридина.

**Фармакодинамика.** Механизм антиагрегантного действия клопидогреля и тиклопидина, по-видимому, одинаков, но выраженность этого действия больше у клопидогреля. Клопидогрель преимущественно подавляет АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (см. рис. 20.2) и, вероятнее всего, влияет на рецепторы GP IIb/ IIIa.

Торможение агрегации тромбоцитов развивается через 2 ч после приема. Терапевтическое антиагрегантное действие стабилизируется через 3-7 дней от начала терапии и продолжается 1 нед (время обновления тромбоцитов) после прекращения лечения.

Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов в значительно меньших дозах, чем тиклопидин, лучше переносится больными, реже дает побочные эффекты и, что

особенно важно, почти никогда не вызывает лейкопении и нейтропении. Это позволяет применять его достаточно длительно.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь Клопидогрель быстро всасывается, связь с белками крови составляет 94-98%, метаболизируется в печени с образованием метаболитов, выводится с мочой и фекалиями.  $T_{1/2}$  основного метаболита 8 ч.

## 20.8. Клиническая фармакология антагонистов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa

Заключительный этап агрегации - связывание тромбоцитов друг с другом — осуществляется через их гликопротеиновые рецепторы GP IIb/IIIa и фибриноген. Блокада этих рецепторов нарушает агрегацию тромбоцитов независимо от вызвавшей ее причины.

В отличие от тиклопидина и клопидогреля препараты этой группы являются мощными немедленно действующими ингибиторами всех видов агрегации тромбоцитов, поэтому их используют в неотложных случаях. Кроме того, они потенцируют и пролонгируют действие тромболитических препаратов. Этим определяются основные сферы применения указанной группы ингибиторов GP IIb/IIIa.

**Абциксимаб** (ReoPro) представляет собой Fab-фрагмент химерных моноклональных антител мыши/человека 7E3.

**Фармакодинамика.** Препарат связывается с интактным гликопротеиновым рецептором GP IIb/IIIa. Ингибирует агрегацию тромбоцитов, так как предупреждает связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул с рецепторным участком GP IIb/IIIa на активированных тромбоцитах.

**Фармакокинетика.** После внутривенного болюсного введения концентрация свободного абциксимаба в плазме быстро снижается. Внутривенное болюсное введение препарата в дозе 250 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 10 мкг/мин создает примерно постоянный уровень свободного препарата в плазме на протяжении всей инфузии. По окончании инфузии концентрация в плазме быстро уменьшается в течение примерно 6 ч, а затем снижается более медленно. Исходный  $T_{1/2}$  менее 10 мин, а  $T$  второй фазы — около 30 мин. Функция тромбоцитов обычно восстанавливается в течение 48 ч, хотя абциксимаб сохраняется в крови в связанном с тромбоцитами состоянии до 10 дней.

**НЛР.** При применении абциксимаба возможны кровотечения различной локализации и тяжести, аллергические и иммунопатологические реакции, артериальная гипотензия, нарушения ритма и проводимости, тошнота, рвота, диарея или запор, миопатия, миалгия, инфекции мочевых путей, задержка мочи, нарушение функции почек.

**Противопоказания.** Кровотечение, нарушения мозгового кровообращения, геморрагический диатез, тромбоцитопения, прием пероральных антикоагулянтов, недавняя обширная хирургическая операция или травма, тяжелая артериальная гипертензия, гиперчувствительность к компонентам препарата. Препарат может применять только опытный врач, располагающий достаточными диагностическими

и терапевтическими возможностями, и только у больных с высоким риском острого тромбоза коронарных артерий.

## 20.9. Клиническая фармакология производных простаглицлина

**Простаглицлин** - очень мощный, но вместе с тем короткоживущий (секунды) физиологический антиагрегант и вазодилататор. Его более стабильные аналоги и производные оказывают сложное действие на клетки крови, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, на систему гемостаза, микроциркуляцию крови и гемодинамику.

Связываясь с мембранными рецепторами тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, они подавляют агрегацию этих клеток, в том числе за счет повышения в них содержания цАМФ и снижения уровня кальция, препятствуют скоплению тромбоцитов в местах повреждения эндотелия и разрушения липидных бляшек, ослабляют адгезию этих клеток к субэндотелию и фибрину, подавляют активацию нейтрофилов и макрофагов, ослабляя тем самым повреждающее действие их протеаз на эндотелий и субэндотелий, повышают способность эритроцитов к деформации и текучести.

Эти препараты оказывают также сосудорасширяющее действие и ослабляют эффекты адреналина, из-за чего не только ослабляется тромбообразование, но и реализуется вазопротекторный эффект. Повышается оксигенация тканей, стимулируется аэробное дыхание, создаются условия для репарации тканей и заживления трофических язв. Препараты препятствуют прогрессированию атеросклеротического процесса, снижают выработку коллагена, при этом уменьшаются фиброз и утолщение стенки артерий, ослабляются спастические реакции. Производные простаглицлина стимулируют фибринолиз, что связано с их способностью значительно усиливать выброс из стенок сосудов в кровь тканевого активатора плазминогена.

Производные простаглицлина вводят внутривенно, реже внутриартериально под контролем АД, которое они снижают (кроме препарата для орального приема беропроста). Из-за выраженного гемодинамического эффекта производные простаглицлина не следует применять при острой ишемии миокарда и в раннем постинфарктном периоде.

Алпростадил (вазапростан) является препаратом простаглицлина E<sub>1</sub>. Вводят внутривенно и внутриартериально путем длительной инфузии.

**Фармакокинетика.** Алпростадил распадается в растворе с образованием простаглицлина E<sub>1</sub>. При прохождении через печень быстро метаболизируется на 60—80% с образованием активных метаболитов.

**НЛР:** сердцебиение, артериальная гипотензия, головная боль, диспепсические явления, повышение активности печеночных трансаминаз. В редких случаях возможно учащение приступов стенокардии, развитие отека легких, сердечной недостаточности.

**Противопоказания.** Инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, выраженная сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, нарушения функции печени, гиперчувствительность к препарату.

## 20.10. Клиническая фармакология ЛС, улучшающих микроциркуляцию крови

В эту группу входят разные по химической структуре и биологическим эффектам препараты, оказывающие комплексное антитромботическое действие, а также влияющие на микро- и макроциркуляцию крови, на функцию эндотелия и метаболизм стенок сосудов и тканей.

**Пентоксифиллин** (трентал, агапурин) — производное метилксантина.

Режим дозирования зависит от тяжести нарушения кровообращения, массы тела и переносимости терапии.

**Фармакодинамика.** Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивая содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, различных органах и тканях, форменных элементах крови. Препарат тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, увеличивает их деформируемость, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость. Усиливает фибринолиз и снижает уровень фибриногена плазмы. Пентоксифиллин оказывает слабое сосудорасширяющее и положительное инотропное действие, незначительно увеличивает ударный объем сердца, несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, существенно не меняя ЧСС и АД. Препарат слабо влияет на коллатеральное кровообращение. Благоприятный эффект пентоксифиллина при нарушении периферического кровообращения, обусловленном стенозом, в большей степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно усиливает кровоток в почках, что приводит к незначительному увеличению диуреза и натрийуреза. В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС. Препарат также незначительно расширяет коронарные сосуды.

**Фармакокинетика.** Пентоксифиллин быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Полностью метаболизируется с образованием активного метаболита.  $T_{1/2}$  около 1 ч. Независимо от пути введения практически полностью выделяется через почки.

**Противопоказания.** Не следует применять Пентоксифиллин при остром инфаркте миокарда, кровоизлиянии в мозг, сетчатку, при массивном кровотечении, гиперчувствительности к препарату. Следует соблюдать осторожность

при назначении пациентам с выраженным атеросклерозом церебральных или коронарных сосудов, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма, так как возможны приступы стенокардии, аритмии, артериальная гипотензия. У больных с хронической сердечной недостаточностью перед применением препарата должна быть достигнута компенсация кровообращения.

**НЛР.** Пентоксифиллин хорошо переносится даже при длительном приеме. Увеличивая желудочную секрецию, препарат может вызвать диспепсические расстройства. Большие дозы способствуют возникновению или усилению кровотечений у больных с предрасположенностью к ним. Введение пентоксифиллина пожилым больным и больным с сердечной недостаточностью без предшествующей компенсации может способствовать декомпенсации состояния.

При внутривенном введении возможны общая слабость, головокружение, чувство давления и прилива к голове, потливость, тошнота, рвота, чувство жара в конечностях. Кратковременная, нерезко выраженная гиперемия кожных покровов лица, туловища иногда с кожным зудом обычно не связана с гиперчувствительностью и объясняется действием пентоксифиллина на сосуды кожи.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Пентоксифиллин потенцирует противосвертывающее действие гепарина, фибринолитических препаратов, усиливает действие ряда антигипертензивных (ганглиоблокаторов и симпатолитиков) и ги-погликемизирующих средств (инсулина, пероральных сахароснижающих препаратов). Пентоксифиллин может усиливать диуретический, противовоспалительный и антибактериальный эффекты различных ЛС, облегчая доставку действующего вещества и улучшая микроциркуляцию.

**Дипиридамо́л** (курантил)

**Фармакодинамика.** Дипиридамо́л является конкурентным ингибитором фосфодиэстеразы и аденозиндезамина, повышает концентрацию аденозина и цАМФ в тканях, умеренно потенцирует активность простаглицина. Увеличивает срок жизни тромбоцитов (при их ускоренном разрушении), уменьшает их агрегацию. Эффективен в качестве средства, предотвращающего образование тромбов. По эффективности снижения ишемических транзиторных атак, инсультов и летальности при цереброваскулярной патологии курантил близок к аспирину, при их совместном применении результативность лечения повышается.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь быстро всасывается, после приема 100 мг максимальная концентрация в крови наблюдается через 1,5—2 ч. Метаболизируется в печени до моноглюкуронида и выделяется с калом.

**НЛР.** Головная боль, головокружение, тошнота, дискомфорт и боли в эпигастриальной области, сыпь. При тяжелом стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и значительном количестве коллатералей возможно развитие синдрома обкрадывания.

**Противопоказано** назначение дипиридамо́ла при повышенной чувствительности к препарату, относительными противопоказаниями являются острый коронарный синдром, инфаркт миокарда.

**Никотиновая кислота** — витамин РР.

**Фармакодинамика.** Никотиновые коферменты (НАД, НАДО) участвуют в окислительно-восстановительных процессах (являются переносчиками электронов). Никотиновая кислота оказывает сосудорасширяющее, антисклеротическое действие.

**НЛР.** Возможны покраснение лица и верхней половины туловища, ощущение покалывания и жжения, прилива крови к голове, головокружение. Возможны снижение АД, преходящее ощущение тепла, покраснение кожных покровов, слабость, головокружение. У больных с тяжелыми органическими поражениями коронарных артерий возможно развитие синдрома обкрадывания.

**Ксантинола никотинат** (компламин, садамин) сочетает в себе свойства лекарственных средств группы теофиллина и никотиновой кислоты. Присоединение никотиновой кислоты к теофиллину смягчает его действие на сосуды, ослабляет диуретический и бронхорасширяющий эффекты. Ксантинола никотинат активизирует

фибринолиз, высвобождает гистамин, уменьшает вязкость крови, ингибирует агрегацию тромбоцитов, расширяет периферические сосуды, улучшает микроциркуляцию, усиливает мозговое кровообращение, снижает периферическое сосудистое сопротивление. Препарат оказывает несколько большее сосудорасширяющее действие, чем Пентоксифиллин, сильнее влияет на коллатеральное кровообращение. Снижает уровень холестерина и триглицеридов крови.

Препарат усиливает антикоагулянтный эффект гепарина, стрептокиназы.

## 20.11. Клиническая фармакология прямых антикоагулянтов

Антикоагулянты прямого действия — антитромботические препараты, непосредственно влияющие на активность циркулирующих в крови факторов свертывания.

Общим свойством применяемых в настоящее время прямых антикоагулянтов является их способность тормозить ферментную активность тромбина (или фактора Па), который играет ключевую роль в тромбообразовании. По основному механизму антитромботического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина.

**Гепарин** — естественный прямой антикоагулянт, состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. От длины цепей зависят биологические эффекты гепарина. Различают следующие группы этих цепей:

- фракции, состоящие из ди- и тетрасахаридов, которые лишены средства к антиромбину III и поэтому не оказывают антикоагулянтного действия, но влияют на некоторые другие процессы;
- фракции с молекулярной массой 1700—5400 Д, в комплексе с антиромбином III активно инактивируют фактор Ха и в более слабой степени - тромбин, что сближает эти фракции с **низкомолекулярными гепаринами**;
- крупномолекулярные фракции (молекулярная масса от 5400 до 24 000 Д), в комплексе с антиромбином III оказывающие преимущественно антиромбиновое и антикоагулянтное действие, но значительно слабее ингибирующие фактор Ха. В большинстве препаратов средне- и крупномолекулярные фракции преобладают, поэтому препараты оказывают преимущественно анти-Ха и антикоагулянтное действие.

Гепарин вырабатывается в основном тучными клетками во всех тканях организма, его наибольшая концентрация наблюдается в легких и печени. Для клинического применения гепарин получают из слизистых оболочек свиньи и легких крупного рогатого скота. Наиболее широко используют натриевую и кальциевую (кальципарин, гепарибене) соли гепарина. Кальциевые соли гепарина вводят только подкожно. В связи с тем, что препараты гепарина различаются по происхождению и степени очистки, их дозы выражают не в миллиграммах, а в международных единицах (МЕ).

Гепарин обычно вводят путем длительной внутривенной инфузии, которую при необходимости достижения быстрой гипокоагуляции (острые или массивные

тромбоэмболии) можно начинать с болюсного введения препарата. Дозу гепарина подбирают по активированному частичному тромбопластино-вому времени. При лечении большинства видов тромбозов вводят такие дозы гепарина, при которых время свертывания поддерживается на уровне в 1,5-2 раза выше, чем в контроле.

С профилактической целью малые дозы гепарина вводят подкожно (в область живота). К внутримышечным введениям гепарина прибегать не следует, так как в богато васкуляризованной мышечной ткани в местах инъекций быстро образуются не всегда выявляемые, но легкоинфицирующиеся гематомы, из которых гепарин плохо резорбируется в кровь. В результате возможны непредсказуемые перепады антикоагулянтного действия препарата.

Гепарин применяют местно в виде мази, геля, которые 2—3 раза в сутки наносят тонким слоем на поврежденные участки (тромбофлебит поверхностных вен, постинъекционные флебиты, тромбоз геморроидальных вен) и по возможности осторожно втирают.

**Фармакодинамика.** Гепарин связывается с антитромбином III и образует комплекс, который в первую очередь инактивирует тромбин (фактор IIa). Препарат подавляет также Xa, IXa, VIIa и другие факторы свертывания крови (см. рис. 20.1). Ингибирование тромбина сопровождается снижением коагуляции (подавляется переход фибриногена в фибрин и увеличивается активированное частичное тромбопластиновое время).

Ингибирование протромбиназы (фактор Xa) в основном проявляется анти-тромботическим действием. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает слабое противовоспалительное действие.

**Фармакокинетика.** Гепарин практически не абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, хорошо всасывается при подкожном введении. Не проникает через плаценту и в молоко. В значительной степени связывается с липо-протеидами, меньше - с фибриногеном, глобулинами, незначительно - с альбуминами плазмы. Препарат метаболизируется в печени и почках до низкомолекулярных фрагментов. В неизменном виде элиминируется почками лишь при внутривенном введении в больших дозах. Общий клиренс (0,5—2,0 мл/мин) и  $T_{1/2}$  (90-150 мин) зависят от дозы.  $T_{1/2}$  укорачивается у курильщиков, резко уменьшается при тромбоэмболии легочной артерии и незначительно — при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функции почек, печени.

**Противопоказания.** Внутреннее кровотечение, геморрагический диатез, геморрагический инсульт или хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге, органах мочеполовой системы в последние 2 мес, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, варикозное расширение вен пищевода, подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, острый перикардит.

**НЛР.** Самое частое осложнение гепаринотерапии — кровотечение. Частота кровотечений при лечении гепарином колеблется в широких пределах и зависит от дозы препарата, способа его введения и некоторых других факторов. Риск возникновения кровотечений повышен у пожилых лиц, больных с почечной или печеночной недостаточностью и при одновременном назначении с аспирином или

тромболитическими препаратами, а также у лиц в состоянии хронической гипоксии.

При применении гепарина возможно развитие тромбоцитопении. Ранняя тромбоцитопения, возникающая в первые 3—4 дня применения препарата, бывает, как правило, умеренной (число тромбоцитов редко снижается менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ), чаще всего остается бессимптомной и не дает осложнений. Значительно более серьезным осложнением становится отсроченная иммунная тромбоцитопения (на 6—12-й день) с более выраженным и стабильным снижением количества тромбоцитов, иногда осложняющимся гемorragиями и рикошетными тромбозами. Это состояние требует немедленного отказа от введения гепарина и перехода на другие методы антитромботической профилактики и терапии.

Из других осложнений гепаринотерапии следует отметить остеопороз, который становится диагностируемым при длительном применении препарата (более 2-4 нед), алопецию, аллергические реакции, повышение активности аминотрансфераз.

**Низкомолекулярные гепарины (НМГ)** получают путем деполимеризации обычного гепарина, в них преобладают фракции с молекулярной массой менее 5400 Д и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные компоненты (более 12 000 Д), преобладающие в обычном гепарине.

НМГ ингибируют преимущественно фактор Ха (анти-Ха-активность), а не тромбин (анти-Па-активность). По ряду свойств НМГ и обычный гепарин не различаются. Препараты не проникают трансплацентарно в плод, стимулируют фибринолиз, главным образом путем усиления выброса из эндотелия в кровь тканевого активатора плазминогена.

Механизмы и пути клиренса обычного гепарина и НМГ различны. Выведение НМГ происходит медленнее и равномернее, чем обычного гепарина. НМГ выводится в основном почками. При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  НМГ значительно увеличивается.

НМГ вводят подкожно в область живота кнаружи от краев прямых мышц ниже пупка. Из подкожной клетчатки НМГ хорошо и быстро всасываются в кровь. Внутримышечное введение НМГ, как и обычного гепарина, противопоказано. Внутривенное введение НМГ вполне допустимо (натриевые соли), но применяется редко для получения немедленного антитромботического эффекта (например, при тромбоэмболии легочной артерии, остром инфаркте миокарда).

Дозы НМГ измеряют в МЕ анти-Ха. Единицы обычного гепарина и НМГ не соответствуют друг другу, их нельзя переводить одни в другие.

Противопоказания к назначению НМГ такие же, как у обычного гепарина.

**Дальтепарин натрия** (фрагмин, тедельпарин) имеет среднюю молекулярную массу 5700 Д, получается из нефракционированного свиного гепарина методом деполимеризации азотной кислотой. Фрагмин можно применять не только подкожно, но и внутривенно благодаря дополнительной очистке.

**Фармакокинетика.** Биодоступность препарата около 90%,  $T$  после подкожной инъекции 3—4 ч, после внутривенного введения 2 ч. Выводится преимущественно почками.

Применяется при остром тромбозе глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии.

**Надропарин кальция** (фраксипарин) - низкомолекулярный гепарин, получаемый из нефракционированного гепарина методом деполимеризации. Максимальная концентрация достигается через 3 ч после введения препарата. 98% препарата присутствует в крови в биологически активной форме.  $T_{1/2}$  3,5 ч при подкожном введении, но анти-Ха-активность проявляется в течение 18 ч после инъекции.

**Эноксапарин натрия** (клексан, ловенокс) - низкомолекулярный гепарин (молекулярная масса 4500 Д), получаемый из стандартного гепарина методом деполимеризации.

При подкожном введении быстро и практически полностью поступает в кровь. Пик анти-Ха-активности в плазме крови достигается через 3—5 ч. Препарат в незначительной степени метаболизируется в печени с образованием малоактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  около 4 ч. Анти-Ха-активность в плазме определяется в течение 24 ч после однократной инъекции. Выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.

Назначают подкожно. При гемодиализе препарат вводят в артериальную линию.

Применяется для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболии.

## 20.12. Клиническая фармакология непрямых антикоагулянтов

Антикоагулянтами непрямого действия называют антитромботические препараты, которые нарушают образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза предшественников протромбина и некоторых других факторов свертывания (факторы VII, IX, X). По механизму действия непрямые антикоагулянты являются конкурентными антагонистами витамина К.

Основным преимуществом этих препаратов является возможность приема внутрь, что делает удобным их длительное использование как с лечебной целью, так и для профилактики тромбозов.

Непрямые антикоагулянты назначают внутрь в 2—3 приема в день, причем дозы разных препаратов неодинаковы и подбираются индивидуально [150-500 мг/сут для пелентана (неодикумарина), 12—16 мг/сут для синкумара и 2-4 мг/сут для варфарина]. Препараты индандиона (фенилин) из-за высокой токсичности в настоящее время применяются редко.

**Фармакодинамика.** Непрямые антикоагулянты блокируют в гепатоцитах конечный этап образования витамин К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX, X) — карбоксилирование, в результате чего возникает гипо-коагуляция, препятствующая появлению и прогрессированию тромбозов.

Эффекты различных препаратов различаются по скорости возникновения и динамике развития гипокоагуляции, а также по срокам ее сохранения после отмены препарата. Эти различия связаны с разной биодоступностью и продолжительностью последствия — разной скоростью выведения из организма.

Непрямые антикоагулянты значительно различаются и по силе ингибирующего действия на карбоксилирование факторов свертывания крови, в связи с чем очень различаются их суточные дозы (табл. 20.6).

**Фармакокинетика.** Непрямые антикоагулянты на 80—90% абсорбируются при приеме внутрь, связываются с альбуминами плазмы на 90% и более, метаболизируются микросомальными ферментами печени. Метаболиты экскретируются с желчью в кишечник, повторно всасываются в кровь и вновь выделяются почками и частично кишечником. Препараты проникают через плаценту и могут вызвать геморрагические нарушения и аномалии развития плода (изменения лицевого черепа, провалившийся нос и др.).

**Взаимодействие с другими ЛС.** На эффективность не прямых антикоагулянтов влияют различные факторы. Усиливают их действие алкоголь, уксус, ацетилсалициловая кислота, НПВС, кордарон, пенициллин, ампициллин, тетра-циклины, левомицетин, статины, тироксин, трициклические антидепрессанты и др. Ослабляют действие не прямых антикоагулянтов барбитураты, галопери-дол, холестирамин, глюкокортикостероиды, рифампицин, витамины группы К, поливитамины.

Анти коагулянты непрямого действия могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфаниламочевины, токсические эффекты дифенина, ulcerogennyy эффект глюкокортикостероидов.

**Противопоказания.** Непрямые анти коагулянты не назначают лицам преклонного возраста (старше 75-80 лет), беременным и новорожденным, а также больным высокой артериальной гипертензией, тиреотоксикозом, с мозговыми инсультами в ближайшем анамнезе, с заболеваниями, которые могут осложниться тяжелыми кровотечениями (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, язвенный колит, геморрагические диатезы и др.), при серьезных заболеваниях печени, обширных травмах и хирургических вмешательствах.

**НЛР.** При применении не прямых антикоагулянтов достаточно часто развиваются геморрагические осложнения. В целом геморрагические осложнения составляют от 3 до 24%, причем опасные для жизни кровотечения наблюдаются с частотой от 0,5 до 3% и более. Кумариновые не прямые антикоагулянты снижают активность не только факторов свертывания крови II, VII, IX, X но и двух важнейших физиологических антикоагулянтов — протеинов С и S. Дефицит этих антикоагулянтов способствует развитию тромбофилических состояний, поэтому при терапии кумаринами возможны рикошетные тромбозы.

**Таблица 20.6.** Характеристика некоторых антикоагулянтов непрямого действия

Непрямой антикоагулянт	Суточная доза, г	Начало действия, ч	Время развития максимального эффекта, ч	T <sub>1/2</sub> > Ч	Полное выведение из организма, сут
Ацено кума-рол	0,006-0,016	8-12	24-48	7-10	2-6
Этилбискум-	0,3-0,6	2-3	12-24	5-7	1,5-2

ацетат					
Фенилин	0,09-015	12-15	24-36	5-10	2-2,5

**Аценокумарол** (синкумар). Дозу препарата подбирают, исходя из изменения протромбинового времени. Суточную дозу синкумара следует принимать в один прием в одно и то же время.

**Варфарин** (кумарин). После приема внутрь препарат всасывается почти полностью, максимальное содержание в крови регистрируется через 2—12 ч. Через 36 ч после введения начальной дозы 40—50 мг достигается терапевтический уровень протромбина, эффект сохраняется еще в течение 36 ч. Около 96% препарата связано с плазменным альбумином. Уровень варфарина в плазме более стабилен в период лечения по сравнению с другими непрямыми анти коагулянтами. После отмены препарата протромбиновое время возвращается к норме через 3 сут.

Препарат обладает кумулятивными свойствами, и при его отмене необходимо постепенное уменьшение дозы.

**Фениндион** (фенилин) дает более выраженные побочные эффекты по сравнению с кумаринами; эффект непродолжительный, развивается быстро. После приема терапевтической дозы действие развивается через 24 ч. При прекращении лечения протромбиновое время возвращается к норме через 48—72 ч. Кумуляция выражена сильнее, чем у кумаринов. Может вызывать аллергические реакции и угнетать кроветворение. Иногда ладони окрашиваются в оранжевый цвет, моча — в розовый, что опасно и не требует отмены препарата.

### 20.13. Клиническая фармакология тромболитических средств

В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба и восстановлении кровотока в соответствующем органе или его части.

Для этого необходимо повысить фибринолитическую активность крови больного введением активированного плазмина, увеличивая тем самым его содержание в крови, или введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.

Наиболее употребляемые в настоящее время тромболитические препараты по механизму действия являются активаторами эндогенного плазминогена (табл. 20.7):

- **стрептокиназа** — гетерогенный активатор плазминогена, получаемый из некоторых штаммов стрептококков или рекомбинантно;
- **стрептодеказа** — модифицированная стрептокиназа;
- **урокиназа** - фермент, который непосредственно превращает плазмино-ген в плазмин; **проурокиназа** (одноцепочечная урокиназа);

**Таблица 20.7.** Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатели	Стрептоки наза	Урокиназа	АПСАК (анистрепл аза)	ТАП (альте- плаза)
Молекулярная масса, Д	47000	33 000-54 000	131 000	70000
T, /2, МИН	15-25	15-20	70-120	4-8
Связывание плазминогеном	Непрямое	Прямое	Непрямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальн ая	Умеренная	Минимальн ая	Умеренная
Антигенные свойства	+	-	+	-
Риск развития гипотензии	+	+	+	+
Кровотечение как главный побочный эффект	+	+	+	+

- **тканевый (эндотелиальный) активатор плазминогена (ТАП, альтеплаза);**
- ацилированный комплекс стрептокиназы с плазминогеном (АПСАК, анистреплаза).

**Противопоказаниями** к проведению тромболитической терапии являются продолжающееся кровотечение, недавнее (последние 10 дней) кровотечение, хирургическое вмешательство или травма, состояния, при которых высока вероятность кровоизлияния в мозг (диагностированная опухоль мозга, первые 3 мес после геморрагического инсульта, черепно-мозговой травмы или нейрохирургического вмешательства), геморрагический диатез, расслаивающая аневризма аорты.

**Стрептокиназа** — прямой активатор плазминогена. Это одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 47 000 Д, который вырабатывается из культуры β-гемолитического стрептококка группы С либо рекомбинантно.

Стрептокиназу вводят внутриартериально, внутривенно, применяют мест-но (интракоронарно, эндоплеврально). Для проведения тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда средняя доза стрептокиназы составляет 1 500 000 МЕ. Существуют различные схемы назначения стрептокиназы. Одновременно назначают аспирин и гепарин или низкомолекулярные гепарины. Лечение проводят под контролем АД и ЭКГ.

**Фармакодинамика.** Стрептокиназа стимулирует превращение эндогенного плазминогена в плазмин, причем она приблизительно в одинаковой степени активирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободные, циркулирующие в крови молекулы плазминогена.

Действие стрептокиназы начинается через 30—60 мин после внутривенного введения, быстро достигая максимума. После прекращения введения снижение концентрации фибриногена, повышение содержания продуктов деградации фибрина, усиление тромболитической активности отмечают еще в течение 4—12 ч.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь стрептокиназа разрушается в

желудочно-кишечном тракте. Стрептокиназа метаболизируется путем гидролиза,  $T_{1/2}$  около 23 мин.

Стрептокиназу получают из культуры бактерий, поэтому она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела к стрептокиназе, что связано с большой распространенностью стрептококковой инфекции. Часть стрептокиназы связывается с антистрептокиназами, инактивируется ими, образующиеся комплексы частично выводятся с мочой, а частично разрушаются в печени и селезенке. У больных с заболеваниями печени клиренс стрептокиназы снижается. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после ее введения, через несколько недель достигают пика и долго остаются повышенными.

**НЛР.** В связи с антигенными свойствами стрептокиназы возможны аллергические реакции: повышение температуры тела, крапивница, бронхоспазм, реже анафилактический шок. Из-за динамики антистрептокиназных антител не рекомендуется повторное введение стрептокиназы после проведенного лечения, а также сразу после перенесенной стрептококковой инфекции. Для профилактики аллергических реакций возможно применение глюкокортико-стероидов или антигистаминных препаратов перед введением стрептокиназы.

Со стороны системы гемостаза возможны осложнения в виде кровотечений различной тяжести. В отдельных случаях бывают реперфузионные аритмии (при остром инфаркте миокарда), отек легких (преимущественно при интракоронарном введении препарата больным с обширным инфарктом миокарда), снижение АД при быстром введении.

**Стрептодеказа** — препарат стрептокиназы из группы иммобилизованных ферментов, получен путем нанесения стрептокиназы (ее иммобилизации) на водорастворимую полисахаридную матрицу. В связи с этим стрептодеказа длительно циркулирует в крови, оказывая пролонгированное тромболитическое действие. Активность стрептодеказы измеряется в фибринолитических единицах (ФЕ). Введение 1 средней терапевтической дозы стрептодеказы вызывает повышение фибринолитической активности крови в течение 48—72 ч.

По действию, показаниям, противопоказаниям стрептодеказа аналогична стрептокиназе.

При применении стрептодеказы геморрагический синдром возникает реже, а общие аллергические реакции аналогичны таковым при введении стрептокиназы. Геморрагические осложнения, как правило, отмечаются при факторах риска, а также при сочетании стрептодеказы и гепарина.

**Урокиназа** — фермент, который непосредственно превращает плазминоген в плазмин. Впервые обнаруженный в моче человека и ошибочно принятый за киназу, этот фермент был назван урокиназой. Однако поскольку он обнаруживается также в крови, его правильнее называть активатором плазминогена урокиназного типа. В настоящее время препарат урокиназы производится ре-комби нантным путем.

$T_{1/2}$  урокиназы 15—20 мин. Основной путь элиминации — разрушение и выведение печенью.

Урокиназа активна только *in vivo* в контакте с фибрином (тромбом), но очень слабо действует на фибриноген, т.е. является более избирательным тромболити-ком

и реже вызывает геморрагические осложнения. В отличие от стрептокиназы урокиназа лишена антигенных свойств, ее можно назначать повторными курсами, она реже вызывает аллергические реакции, лучше переносится больными.

**Проурокиназа** (саруплаза) является предшественником урокиназы. Активатор плазминогена урокиназного типа секретируется в форме профермента, названного проурокиназой. Это одноцепочечный гликопротеид с молекулярной массой 54 000 Д, который под действием плазмина и других сериновых протеаз легко превращается в двухцепочечную форму (урокиназу). По сравнению со стрептокиназой и урокиназой проурокиназа высокоспецифична в отношении связанного с фибрином плазминогена и имеет более продолжительный T. Существуют две формы рекомбинантной проурокиназы — негликозилированная (саруплаза) и гликозилированная.

**ТАЛ (альтеплаза)** представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72 000 Д, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов.

ТАП избирательно действует в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба.

ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику, пирогенные и аллергические реакции на введение ТАП встречаются редко.

В последние годы ТАП для клинического применения получают ДНК-рекомбинантным методом. Препарат одноцепочечного ТАП, полученного рекомбинантным методом, получил название «альтеплаза». T<sub>1/2</sub> альтеплазы 4—8 мин.

В случае кровотечения для нейтрализации действия ТАП внутривенно вводят неспецифический ингибитор сериновой протеазы аprotинин (контрикал, трасилол).

## 20.14. Геморрагический синдром

**Геморрагический синдром** встречается при различных состояниях, сопровождающихся нарушениями гемостаза, и проявляется повышенной кровоточивостью. Ряд заболеваний сопровождается геморрагическим синдромом.

- **Наследственная недостаточность отдельных факторов свертывания.** Например, **гемофилия А** - редкое (1:50 000 новорожденных), сцепленное с полом<sup>1</sup> заболевание, связанное с отсутствием в крови больных фактора свертывания VIII. Клинически проявляется подкожными гематомами и длительными кровотечениями после порезов. **Гемофилия В** связана с недостаточностью фактора IX, а **гемофилия С** — с отсутствием фактора XI.

Нарушение функции эндотелия и синтеза фактора VIII называется **болезнью Виллебранда**.

- **Аутоиммунная тромбоцитопения** - хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с повышенным разрушением тромбоцитов (число тромбоцитов менее 50 · 10<sup>9</sup>/л). Проявляется подкожными кровоизлияниями, кровотечениями из слизистых оболочек.

- **Геморрагические васкулиты** - группа заболеваний с тромбозами и гемор-

рагиями мелких сосудов, вызванными повреждением эндотелия иммунными комплексами.

Кровотечения могут быть осложнением язвенной болезни. Нередко причиной кровотечения является распад раковой опухоли или аномалии сосудистой стенки (носовые кровотечения).

Нередкой причиной геморрагического синдрома является **передозировка антикоагулянтов, дезагрегантов или активаторов фибринолиза**. Геморрагический синдром может возникать у больных с **наследственной патологией соединительной ткани** (нарушения строения сосудистой стенки). Тяжелые заболевания печени (**цирроз печени**) сопровождаются недостаточностью факторов свертывания, синтезируемых в печени.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)** - это состояние, при котором тромбообразование в силу ряда причин не ограничивается поврежденными участками сосудов, а разворачивается диффузно во всем организме. Быстро развивается дефицит тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, что приводит к повышенной кровоточивости. Без лечения ДВС-синдром сопровождается недостаточностью различных органов, в которых произошли тромбозы и может обусловить опасные для жизни кровотечения. Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома являются тяжелые инфекции, сепсис, травмы, шок.

**Основные симптомы геморрагических состояний** очень разнообразны и зависят от характера и тяжести заболевания:

- образование гематом — болезненных, напряженных кровоизлияний в мягкие ткани или в суставы (типично для гемофилии А и В);
- образование **петехий** - точечных кровоизлияний при тромбоцитопениях и наследственном дефиците факторов II, VII и X;
- одновременное появление у больных гематом и петехий при болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков;
- геморрагии в виде сыпи или эритемы (на коже) с гематурией и кишечными кровотечениями при инфекционных и иммунных васкулитах;
- кровотечения различных локализаций при заболеваниях с разрушением (деструкцией) органов и тканей, в первую очередь при злокачественных новообразованиях (кровь в каловых массах нередко бывает первым симптомом опухолей желудочно-кишечного тракта) и инфекциях (например, легочные кровотечения при туберкулезе).

**Диагностика геморрагического синдрома** заключается в установлении первичного заболевания, приводящего к кровоточивости и оценке состояния гемостаза (см. табл. 20.4) .

**Клинико-фармакологический подход к выбору ЛС для лечения кровотечений** (табл. 20.8) Для остановки кровотечения при гемофилии А в пред- и операционном периодах применяют антигемофильную плазму, криопреципитат, концентрат фактора VIII.

При гемофилии В внутривенно струйно вливают замороженную плазму в дозе 15-20 мг/кг 1 раз в сутки, стремясь к увеличению концентрации фактора IX в крови на 10-15%. Применяют концентрат фактора IX, в том числе с целью профилактики

кровотечений.

**Таблица 20.8.** Клинико-фармакологические подходы к лечению кровотечений

<b>Заболевания</b>	<b>Препараты</b>
Дефицит факторов свертывания, синтезируемых при участии витамина К	Витамин К
Врожденный дефицит факторов свертывания (гемофилии, болезнь Виллебранда и др.)	Препараты факторов свертывания, свежемороженая плазма
Острый панкреатит	Апротинин
Кровотечения, связанные с нарушениями функции или уменьшением числа тромбоцитов	Тромбоцитная масса, этамзилат
Профилактика и лечение послеоперационных кровотечений	Этамзилат, аминокaproновая кислота, апротин, фибриноген
Кровотечения на фоне онкологических и деструктивных заболеваний - легочные, желудочно-кишечные и маточные. Кровотечения, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки	Этамзилат, аминокaproновая кислота
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия	Витамин К, этамзилат, свежемороженая плазма
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов прямого действия	Протамина сульфат
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой тромболитических средств	Апротин, аминокaproновая кислота, фибриноген
Кровотечения из мелких сосудов (носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зуба и т.п.)	Местные средства, аминокaproновая кислота
ДВС-синдром	Фибриноген, свежемороженая плазма

При болезни Виллебранда для лечения и профилактики кровотечений, подготовки и проведения операций используют криопреципитат или свежую плазму.

Для профилактики и ограничения менструальных кровотечений применяют гормональные контрацептивы.

При кровотечениях, связанных с дефицитом витамина К, назначают препараты витамина К. При передозировке непрямым антикоагулянтам больным показаны инъекции витамина К или викасол, возможно назначение трансфузии свежемороженой плазмы.

При геморрагиях, связанных с нарушением проницаемости сосудистой стенки, используют этамзилат (дицинон). Этот препарат применяют при

гинекологических операциях, так как он ограничивает кровопотерю, в урологической практике до и во время простатэктомии, в стоматологической хирургии (экстракция зубов и т.д.), для лечения кровоизлияний на глазном дне. Кроме того, препарат способствует остановке желудочно-кишечных, легочных кровотечений, эффективен при передозировке кумариновых препаратов.

Для лечения передозировки гепарина и связанных с этим кровотечений используют протамина сульфата.

При передозировке тромболитиков для остановки кровотечения применяют неспецифический ингибитор сериновой протеазы апротинин (трасил-лол, контрикал), е-аминокапроновую кислоту, фибриноген, донорскую кровь.

## 20.15. Клиническая фармакология препаратов витамина К

**Фармакодинамика.** Как известно, многие факторы свертывания крови синтезируются в печени. От витамина К зависит синтез протромбина, факторов VII, IX, X, а также двух антикоагулянтных белков (протеина С и S). Витамин К служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования, в результате которой эти факторы превращаются в активные белки.

**Витамин К** содержится в большом количестве в листьях шпината, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зеленых томатах. Поступает в организм главным образом с пищей. Витамин К хорошо всасывается при приеме внутрь с участием желчи, хорошо растворим в жирах, плохо — в воде, выводится с желчью, частично с мочой.

**Менадиона натрия бисульфит** (викасол) является синтетическим препаратом витамина К. Викасол растворим в воде, его всасывание при приеме внутрь несколько меньше, чем витамина К. При приеме внутрь эффект развивается через 12—24 ч, а при внутримышечном введении — через 2—3 ч. При внутривенном введении 15 мг викасола протромбиновый индекс увеличивается на 10—30% уже через 30 мин. Длительность латентного периода зависит от активности синтеза факторов свертывания в печени.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, повышенная свертываемость крови, тромбозы, эмболии, гемолитическая болезнь новорожденных.

**НЛР.** Повышение свертываемости крови, тромбоэмболические осложнения.

## 20.16. Клиническая фармакология ингибиторов фибринолиза

### Ингибиторы протеиназ плазмы

**Фармакодинамика.** Основное действие препаратов этой группы заключается в подавлении активности протеаз плазмы крови (трипсина, плазмина, калликреина и др.), что приводит к снижению активности фактора Хагемана и ингибированию перехода калликреиногена в калликреин. Кроме того, ингибиторы фибринолиза подавляют образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина) в тканях, вызывающих нарушение микроциркуляции, вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов.

**Апротинин** (контрикал, гордокс, трасилол) вводят внутривенно струйно (медленно) или капельно, возможны введение подкожно каждые 2—3 ч, местное применение пропитанных раствором марлевых повязок. Активность ап-ротинина выражается в калликреининактивирующих единицах (КИЕ), а также в антитрипсиновых единицах (АТрЕ).

**Фармакодинамика.** Апротинин подавляет активность протеиназ плазмы крови, в том числе пламина, трипсина, химотрипсина, калликреина, клеток крови, а также тканей; способен взаимодействовать как со свободными, так и со связанными молекулами ферментов.

Апротинин оказывает терапевтическое действие при остром панкреатите, некрозе поджелудочной железы, а также при других заболеваниях, сопровождающихся высокой концентрацией калликреина и других протеиназ в плазме и тканях.

**Фармакокинетика.** При внутривенном введении апротинин быстро распределяется во внеклеточной жидкости, что сопровождается быстрым снижением его концентрации в плазме крови.  $T_{1/2}$  23 мин. Содержание в легких, селезенке, поджелудочной железе находится на уровне концентрации в сыворотке крови. Апротинин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, выводится почками в течение 48 ч в основном в виде неактивных метаболитов, накапливается в почках и в меньшей степени в хрящевой ткани.

**Противопоказания.** ДВС-синдром, повышенная чувствительность к препарату.

**НЛР.** При применении апротинина возможны артериальная гипотензия, тахикардия, аллергические реакции вплоть до развития анафилактического шока.

## 20.17. Клиническая фармакология ингибиторов перехода пламиногена в плазмин

Препараты этой группы угнетают фибринолиз, препятствуя лизированию сформировавшегося фибринового сгустка.

### **ε-Аминокапроновая кислота**

**Фармакодинамика.** Механизм действия ε-аминокапроновой кислоты связан с торможением физиологической секреции урокиназы или со снижением уровня эндогенного пламина. При кровотечениях, первично связанных с повышением фибринолитической активности крови и тканей, ε-аминокапроно-вая кислота не вызывает резкой гиперкоагуляции, а лишь нормализует уровень фибриногена, время свертывания и тромбиновое время, не влияя на протромбиновый индекс. Гемостатический эффект ε-аминокапроновой кислоты при нормальной или сниженной фибринолитической активности крови и тканей связан с умеренным усилением адгезии и агрегации тромбоцитов. ε-Аминокапроновая кислота ингибирует высвобождение кининов, подавляет химотрипсин, что определяет ее десенсибилизирующую и противовоспалительную активность.

**Фармакокинетика.** ε-Аминокапроновая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (60% и более). Максимальная концентрация в крови наблюдается через 1—2 ч после приема внутрь.  $T_{1/2}$  при приеме внутрь 2 ч. Препарат

практически не связывается с белками плазмы. Через 2 ч после приема внутрь 40—60%  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты выделяется почками в неизмененном виде, в последующие 12 ч — только 2—4%. При внутривенном введении максимальная концентрация достигается через 10—15 мин,  $T_{1/2}$  1 ч. При нормальной функции почек за 4 ч выводится практически весь препарат.

**Противопоказания.** Склонность к тромбозам и эмболиям, заболевания почек с нарушением их функции, беременность, повышенная чувствительность к препарату. С осторожностью применяются при нарушениях мозгового кровообращения, остром инфаркте миокарда. Не рекомендуется назначать  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту при ДВС-синдроме, если повышение фибринолитической активности носит вторичный характер. Нецелесообразно применять при гематурии из-за опасности развития острой почечной недостаточности.

**НЛР.** Препарат малотоксичен. Риск передозировки увеличивается при назначении высоких доз больным с нарушением функции почек. Возможны аллергические реакции в виде сыпи, покраснения глаз, заложенности носа, катаральных явлений в верхних дыхательных путях. При приеме внутрь возможны тошнота, диарея. Быстрое внутривенное введение может сопровождаться головокружением, брадикардией, аритмиями, снижением АД. Совместное применение  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты и ингибиторов протеаз может вызывать массивное тромбообразование. Аминометилбензойная кислота (памба, амбен, гумбикс) относится к группе производных  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты.

**Фармакодинамика.** Оказывает гемостатическое действие путем конкурентного ингибирования различных киназ (плазменных, тканевых, стрептокиназ), активирующих переход плазминогена в плазмин, тем самым прерывая процесс растворения тромба. В 3—7 раз более активна, чем  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь максимальная концентрация достигается через 3 ч, после внутримышечного введения препарат быстро реабсорбируется, достигая максимума в крови через 30-60 мин. Выводится почками в основном в неизмененном виде.

Транексамовая кислота (трансамча) сходна по свойствам с  $\epsilon$ -аминокапроновой и аминометилбензойной кислотами, но ее действие более выражено. Ингибирует переход плазминогена в плазмин. Гемостатическое действие проявляется при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. Оказывает гемостатическое, противоаллергическое, противовоспалительное действие (подавляет образование кининов и других активных пептидов).

Гемостатический эффект развивается через 30 мин после инъекции препарата. Выводится почками в неизмененном виде.

## **20.18. Клиническая фармакология активаторов образования тромбопластина**

Этамзилат (дицинон)

**Фармакодинамика.** Препарат активирует образование фактора III свертывания крови (тромбопластина), способствует ускорению образования первичного тромба в

пораженном сосуде и усилению его ретракции. Этамзилат увеличивает содержание мукополисахаридов в сосудистой стенке, уменьшая ее проницаемость, повышая резистентность капилляров. Стимулирует образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и их выход из депо.

При внутривенном введении гемостатический эффект проявляется через 5—15 мин, достигая максимума через 1—2 ч, сохраняясь на достаточном терапевтическом уровне 4—6 ч, постепенно ослабевает и прекращается через 24 ч. При внутримышечном введении действие начинается несколько позже. При приеме внутрь максимальный эффект отмечается через 3 ч. В диапазоне от 2 до 10 мг/кг действие препарата пропорционально дозе. Дальнейшее увеличение дозы незначительно изменяет терапевтический эффект. При повторном введении эффект усиливается.

**Фармакокинетика.** Этамзилат хорошо абсорбируется как при внутримышечном введении, так и при приеме внутрь. Его эффективная концентрация в крови 0,05—0,02 мг/мл. Равномерно распределяется в органах и тканях, слабо связывается с белками и клетками крови, быстро выводится из организма, в основном в неизмененном виде. Через 5 мин после внутривенного введения почками выделяется 20—30% поступившей дозы, а полностью из организма элиминируется через 4 ч.

**НЛР.** Этамзилат, как правило, хорошо переносится. Препарат не обладает гиперкоагуляционными свойствами и не повышает склонность к тромбозам, не оказывает тератогенного действия. Возможны головная боль, артериальная гипотензия, головокружение при назначении больших доз препарата.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Этамзилат нельзя смешивать с другими препаратами в одном шприце. При лечении геморрагического синдрома этамзилат можно комбинировать с е-аминокапроновой кислотой, викасолом, хлоридом кальция.

## 20.19. Клиническая фармакология антидотов гепарина

**Протамина сульфат.** Основным антагонистом антикоагулянтов прямого действия является протамина сульфат — препарат белкового происхождения, содержащий аргинин, аланин, серии и другие аминокислоты.

**Фармакодинамика.** Протамина сульфат нейтрализует действие гепаринов в результате образования с ними неактивных комплексов. Препарат вводят внутривенно. При других путях парентерального введения абсорбция протамина сульфата незначительна, при приеме внутрь он разрушается. Действие начинается через 1—2 мин после внутривенного введения, эффект продолжается не более 2 ч. Протамина сульфат применяют при необходимости нейтрализовать избыток гепарина (при кровотечениях, связанных с передозировкой гепарина, или при неадекватной реакции на него, после операций с экстракорпоральным кровообращением).

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, выраженная артериальная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

**НЛР.** В больших дозах протамина сульфат сам способен оказывать антико-

агулянтное действие. Возможно развитие артериальной гипотензии, бради-кардии, анафилактических реакций. Активность протамина сульфата определяется по способности нейтрализовать *in vitro* гепарин. В 1 мл 1% раствора содержится не менее 750 ЕД протамина сульфата, 1 мг (75 ЕД) нейтрализует 85-100 ЕД гепарина.

Вводят внутривенно медленно не более 50 мг.

## **20.20. Клиническая фармакология препаратов местного действия для остановки кровотечений**

Местные средства представляют собой губку или другой пористый материал, который накладывают на кровоточащую поверхность. Материал может быть пропитан прокоагулянтами или веществами, активирующими местный гемостаз. Препараты способствуют локальному образованию фибриновых и смешанных тромбов в артериолах, венах и капиллярах.

Тахокомб представляет собой абсорбирующее раневое покрытие, состоящее из коллагеновой пластины, покрытой фибриногеном, готовой к немедленному применению. В состав тахокомба входят конский коллаген, человеческий фибриноген, бычий тромбин, апротинин, рибофлавин. При контакте с кровоточащей поверхностью или жидкостями организма высвобождаются содержащиеся в покрытии факторы свертывания, они связывают коллагеновую пластинку с раневой поверхностью. Тромбин превращает фибриноген в мономер фибрина, который полимеризуется в нити фибрина, образуя липкий и эластичный сгусток. Апротинин ингибирует фибринолиз и стабилизирует сгусток фибрина, коллагеновая пластинка стимулирует агрегацию тромбоцитов и препятствует смыванию активных свертывающих частей при кровотечении.

Тахокомб применяют для гемостаза при поверхностных кровотечениях из кожи, ЛОР-органов, при паренхиматозных кровотечениях из печени, селезенки, поджелудочной железы, в хирургии костей, сосудов и др.

**Берипласт ХС** представляет собой фибриновый клей. При наложении на раневую поверхность создает условия для регенерации тканей, оказывает обезболивающее, кровоостанавливающее действие, предохраняет от механического повреждения и проникновения инфекции.

Комплект из 4 флаконов содержит концентрат фибриногена, апротинина, тромбина, раствор хлорида кальция. Содержимое флаконов смешивают.

**Феракрил** содержит неполную соль полиакриловой кислоты. Гемостатическое средство для местного применения, обладает также бактерицидной и бактериостатической активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, дает местный обезболивающий эффект.

## **20.21. Клиническая фармакология препаратов крови**

Препараты крови предназначены для заместительной терапии. Эти препараты содержат факторы свертывания крови, что позволяет компенсировать их недостаточность и восстановить нормальные процессы свертывания.

Для оптимального использования препаратов крови необходимы установление

специфического диагноза дефицита фактора и определение его активности в плазме.

Препараты крови применяют при наследственных коагулопатиях (гемофилии), при приобретенном дефиците плазменных факторов, обусловленном снижением их синтеза или потерей (кровопотеря, цирроз печени, гиповитаминоз К, передозировка антикоагулянтов непрямого действия и др.).

При применении препаратов крови возможны аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, внутрисосудистый гемолиз, гиперфибриногенемия.

Препараты крови не содержат вируса гепатита В, С, ВИЧ, хотя теоретически при их использовании не исключена опасность заражения инфекционными заболеваниями.

**Свежезамороженная плазма** содержит почти все факторы свертывания крови в концентрации, близкой к нормальной. При необходимости проведения заместительной терапии и без специальных показаний предпочтительно применять свежезамороженную плазму. В одной упаковке содержится 200-250 мл плазмы. Свежезамороженную плазму хранят при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ , после размораживания используют в течение 6 ч.

**Тромбоцитная масса** содержит приблизительно  $5-10 \cdot 10^9$  тромбоцитов в 50 мл. Тромбоцитная масса показана в случае резкого (менее  $50-10^9/\text{л}$ ) снижения числа тромбоцитов либо нарушения их функции.

**Препараты, содержащие фактор свертывания крови VIII** (криопреципитат) применяют для профилактики и купирования кровотечений при его недостаточности в крови, в том числе при гемофилии А, синдроме Виллебранда-Юргенса с недостаточностью фактора VIII, нарушениях гемостаза, вызванных антителами к фактору VIII. Концентраты фактора VIII и криопреципитат не используют для коррекции дефицита витамин К-зависимых факторов.

**Криопреципитат** - фракция белков плазмы, получаемая из цельной крови.

**Лиофильные концентраты фактора VIII** готовят из большого объема плазмы, полученной от разных доноров. Риск заражения вирусными заболеваниями (гепатит В, С, ВИЧ) снижается или полностью снимается пастеризацией и экстракцией плазмы растворителями и детергентами. Ультрафиолетовое облучение уменьшает вероятность заражения ВИЧ. Ультраочищенный концентрат фактора VIII, приготовленный с помощью моноклональных антител и технологии рекомбинантной ДНК, стоит очень дорого. Коммерческие замороженные и высушенные концентраты не всегда подходят для лечения болезни Виллебранда, так как полимерная структура фактора VIII, которая поддерживает адгезию тромбоцитов, может быть утеряна в процессе приготовления.

Препараты, содержащие фактор VIII, вводят внутривенно медленно со скоростью 2-3 мл/мин, дозу подбирают индивидуально в зависимости от степени выраженности недостаточности фактора VIII, тяжести и локализации кровотечения.

**Препараты содержащие фактор свертывания крови IX** (фактор IX, агемфил В, иммунин, октанайн) применяют для профилактики и лечения кровотечений при гемофилии В (врожденная недостаточность фактора IX), приобретенной недостаточности фактора свертывания IX.

Препараты не применяют при ДВС-синдроме, остром тромбозе, инфаркте миокарда.

# ГЛАВА 21

## БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

### 21.1. ГАСТРИТ

**Гастрит** - воспаление слизистой оболочки желудка, клинически проявляющееся диспепсией и/или болевым синдромом.

Выделяют:

- **острый гастрит** — остро возникшее повреждение слизистой оболочки желудка, обычно с образованием эрозий (эрозивный гастрит) и кровотечением;

- **хронический гастрит** - хроническое воспаление слизистой оболочки желудка с нарушением физиологической регенерации (восстановления) эпителиального слоя желудка, атрофией, расстройством моторной и нередко инкреторной (способность к продукции желудочного сока) функций желудка.

**Этиология и патогенез.** Гастрит является полиэтиологическим заболеванием, его вызывает ряд факторов. В частности, причинами острого гастрита могут быть прием ЛС (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды), стресс (тяжелые заболевания, обширные ожоги, сепсис, инфаркт миокарда), употребление пищи, способной вызывать повреждение слизистой оболочки желудка (кислоты, перец). В любом случае при остром гастрите речь идет о прямом или опосредованном повреждающем действии внешних факторов.

Хронический гастрит разделяют на 3 типа в зависимости от основного этиологического фактора:

• **тип А** — аутоиммунный гастрит, типичное хроническое аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются антитела к париетальным клеткам и G-клеткам слизистой оболочки желудка. Эта форма гастрита сопровождается атрофией слизистой оболочки, нарушением секреторной функции желудка и часто (в 90% случаев) приводит к анемии (см. главу 20) вследствие нарушения всасывания веществ, принимающих участие в синтезе эритроцитов. На долю гастрита типа А приходится около 5% всех случаев гастрита, при гастрите этого типа риск развития рака желудка увеличивается в 3—10 раз;

• **тип В** — гастрит, вызываемый бактериями — *Helicobacter pylori*. Этот тип гастрита, как правило, сопровождается гиперсекрецией желудочного сока и часто сочетается с язвенной болезнью.

*Helicobacter pylori* — спиралевидная анаэробная палочка, имеющая жгутик. В отличие от других микроорганизмов *Я. pylori* способен обитать в кислой среде — в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, где эта палочка обнаруживается у 80% взрослых людей. В процессе жизнедеятельности *Я. pylori* вырабатывает ряд биологически активных веществ, повреждающих эпителий (уреаза, липополисахариды и цитотоксин) и вызывающих воспаление окружающей ткани. У большинства инфицированных заболевание остается бессимптомным, у части больных возникает диспепсия, а примерно в 5% случаев — язвенная болезнь. Кроме того, Международное агентство по изучению рака при ВОЗ считает *Я. pylori* канцерогенным для человека. По данным этой организации, инфекция является причиной как минимум 327 000 новых случаев заболевания раком желудка в год;

• **тип С** — гастрит, вызываемый длительным воздействием агрессивных химических веществ, желчи или ЛС (НПВС).

**Эпидемиология.** Частота хронического гастрита во взрослой популяции составляет примерно 5%.

**Симптомокомплекс острого гастрита.** Острый гастрит чаще всего возникает на фоне тяжелого стресса, при этом жалобы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, обычно отходят на второй план. Наиболее часто острый гастрит проявляется рвотой с примесью крови или появлением крови в аспирате, полученном по желудочному зонду.

**Симптомокомплекс хронического гастрита.** Специфического комплекса симптомов, позволяющего четко диагностировать хронический гастрит, не существует. Во-первых, у многих больных с выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка жалобы, связанные с заболеванием, могут отсутствовать. Во-вторых, жалобы больных хроническим гастритом неспецифичны: эти же жалобы могут предьявлять больные язвенной болезнью, рефлюксной болезнью (см. ниже) или с функциональными (невоспалительными) заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто беспокоят боли, тяжесть в эпигастральной области, нарушение аппетита, отрыжка, изжога.

**Течение заболевания.** Острый гастрит возникает на 2—5-е сутки после перенесенного стресса, его симптомы быстро исчезают на фоне лечения.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз острого гастрита обычно устанавливается при эндоскопическом исследовании, когда определяют эрозии и кровоизлияния на поверхности слизистой оболочки желудка.

Диагноз хронического гастрита морфологический. Для подтверждения диагноза необходимо исследование биоптатов слизистой оболочки из 5 различных участков желудка. Большая роль в диагностике хронического гастрита отводится выявлению инфекции *Helicobacter pylori*.

**Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*.** Идентифицировать этот возбудитель позволяют:

- исследование специально окрашенных гистологических препаратов слизистой оболочки желудка (чувствительность метода 93-96%, специфичность 98—99%);

- дыхательный уреазный тест — выявление продукта жизнедеятельности *Helicobacter pylori* — уреазы в выдыхаемом воздухе (чувствительность 90-96%, специфичность 88-98%);

- серологические методы — выявление в сыворотке крови антител классов М, G, А к антигенам бактерий (чувствительность 88—94%, специфичность 74—88%).

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС при лечении острого гастрита.** Для терапии острого гастрита применяют ингибиторы протонной помпы или блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Важнейшее значение имеет лечение основного заболевания и особенно гипоксии.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС при лечении хронического гастрита.** Терапия хронического гастрита заключается в устранении повреждающих факторов (нестероидные противовоспалительные средства, алкоголь), назначении диетического (щадящего) питания. При повышенной кислотности желудочного содержимого применяют ингибиторы протонной помпы или блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. В качестве симптоматических средств для лечения диспепсии используют антациды и сорбенты. Инфекция, вызываемая *Я. pylori*, требует соответствующей терапии.

**Антихеликобактерная терапия.** Основой лечения хронического гастрита, обусловленного инфекцией *Я. pylori*, является антихеликобактерная терапия. Обычно для этого применяют комбинацию 2—4 антибактериальных препаратов, антисекреторного препарата (ингибитор протонной помпы, H<sub>2</sub>-гистаминоблокатор) и/или препаратов коллоидного висмута. *Я. pylori* высокоустойчив к действию антибактериальных ЛС, лечение нередко оказывается неэффективным. Согласно основным положениям итоговых документов Второй согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *Я. pylori* (2000), антихеликобактерная терапия проводится в два этапа:

- терапия первой линии проводится по схеме (минимум в течение 7 дней): ингибитор протонной помпы (или ранитидин, висмута цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день (или метронидазол 500 мг 2 раза в день). Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом;

- при отсутствии эффекта второй этап заключается в использовании резервной схемы (терапия второй линии — квадротерапия минимум в течение 7 дней): ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день.

**Контроль эффективности проводимого лечения** состоит в повторных эндоскопических исследованиях и повторных исследованиях на *Y. pylori*.

## 21.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод (рефлюкс).

**Этиология и патогенез.** В основе ГЭРБ лежит нарушение моторики пищевода и желудка. Ведущее место в патогенезе отводится снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и структурным изменениям в области перехода пищевода в желудок. Другими звеньями патогенеза ГЭРБ являются повышенная агрессивность желудочного сока (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, инфекция *Helicobacter pylori*.

Симптомы ГЭРБ могут усиливаться при приеме ЛС, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов, эуфил-лин, м-холиноблокаторы).

**Эпидемиология.** Распространенность ГЭРБ, по данным эндоскопических исследований, составляет 6-12%.

**Симптомокомплекс ГЭРБ.** Наиболее характерным симптомом ГЭРБ является изжога, возникающая при контакте кислого желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Изжога усиливается при приеме алкоголя и газированных напитков, а также при наклонах туловища вперед и в горизонтальном положении. Другими частыми симптомами являются отрыжка, срыгивание, боли в эпигастральной области, возникающие вскоре после еды и усиливающиеся при наклонах.

**Течение заболевания** хроническое, медленно прогрессирующее. Состояние ухудшается при погрешностях в диете и физической нагрузке.

**Методы обследования и диагностика.** Стандартом диагностики ГЭРБ является эндоскопическое исследование, позволяющее выявить у больных гиперемию и отек слизистой оболочки, эрозии и язвы пищевода. Рентгенологическое исследование пищевода дает дополнительную информацию о грыже пищеводного отверстия диафрагмы (при этом заболевании часть желудка может перемещаться в грудную полость через диафрагмальное отверстие, особенно при повышении давления в брюшной полости).

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС при лечении ГЭРБ.** Лечение больных ГЭРБ направлено на предотвращение рефлюкса и уменьшение повреждающего действия содержимого желудка, попадающего в пищевод. Рекомендуется изменить образ жизни (прекращение курения, употребления спиртных и газированных напитков), отказаться от острой, горячей или очень холодной пищи, продуктов, усиливающих газообразование, а также от чеснока, перца, жиров и шоколада. Больные должны избегать переедания. При ожирении необходимо стремиться к нормализации массы тела.

Частота гастроэзофагеального рефлюкса уменьшается при подъеме головного конца кровати (на 15—20 см).

В качестве симптоматических средств для купирования болей и изжоги применяют антациды, частота приема которых определяется выраженностью симптомов.

Для терапии нарушений моторики пищевода и желудка назначают прокинетики. Для снижения кислотности содержимого желудка применяют H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы (ранитидин, фамотидин) и блокаторы протонной помпы.

Для лечения ГЭРБ предложен ступенчатый подход. Так, при начальных признаках, на 1-м этапе заболевания, больному следует рекомендовать изменение образа жизни и назначить антацидные препараты. Если симптомы ГЭРБ сохраняются, в качестве 2-го этапа лечения применяют прокинетики или комбинацию H<sub>2</sub>-блокаторов и прокинетиков. При неэффективности в качестве 3-го этапа используют блокаторы протонной помпы или их комбинацию с прокинетиками.

Больным с инфекцией *H. pylori* показано соответствующее лечение (см. выше).

**Эффективность лечения** оценивают клинически и по данным эндоскопического исследования.

### 21.3. Язвенная болезнь

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание с нарушением целостности участков слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в тех участках, которые омываются желудочным соком (желудок и двенадцатиперстная кишка). Язвенная болезнь склонна к прогрессированию и развитию осложнений, угрожающих жизни больного.

**Этиология и патогенез.** Развитию и рецидивированию заболевания способствуют:

- генетическая предрасположенность;
- хронический гастрит<sup>27</sup>;
- хронический дуоденит<sup>2</sup>;
- нарушение режима питания;
- курение;
- злоупотребление кофе и крепкими алкогольными напитками;
- применение некоторых ЛС (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды);
- психоэмоциональные нагрузки.

Выделяют два основных патофизиологических механизма образования язв в желудке и двенадцатиперстной кишке:

- гиперсекреция соляной кислоты, которая обусловлена увеличением массы обкладочных клеток в слизистой оболочке желудка и повышением их

<sup>27</sup> Хронический гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, сопровождающееся нарушением физиологической регенерации (восстановления) эпителия и вследствие этого атрофией, расстройством моторной и нередко инкреторной (способность к продукции желудочного сока) функций желудка.

<sup>2</sup> Хронический дуоденит — хроническое воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

<sup>3</sup> Слизисто-эпителиальный барьер — гидрофобный слизистый гель, находящийся на поверхности эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки и обеспечивающий защиту от механических повреждений.

<sup>4</sup> Регенерация клеток эпителия - клеточное обновление, которое в норме длится 7-14 сут.

чувствительности к секреторным стимулам, увеличивающим продукцию желудочного сока (прием пищи, кофеин и т.п.);

- снижение резистентности слизистой оболочки вследствие:
- нарушения слизисто-эпителиального барьера<sup>3</sup>;
- недостаточного кровоснабжения стенки желудка;
- усиления процесса обратной диффузии ионов водорода;
- нарушения синтеза эндогенных факторов, защищающих стенку желудка от агрессивных воздействий;
- недостаточной регенерации клеток эпителия<sup>4</sup>.

Важным фактором образования язв является инфицирование стенки желудка микроорганизмом *Helicobacter pylori* (см. выше), которому отводится центральная роль в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни.

Действие того или иного фактора агрессии само по себе не может привести к развитию язвенного дефекта, но сущность патогенеза язвенной болезни можно сформулировать как несоответствие (дисбаланс) агрессивных факторов и защитных механизмов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Эпидемиология.** Язвенная болезнь остается чрезвычайно распространенным заболеванием в большинстве стран. В последние годы первичная заболеваемость, особенно среди молодых людей, неуклонно растет и данная патология во всем мире занимает значительное место в ряду заболеваний желудочно-кишечного тракта. Например, в США ежегодно регистрируется 350 000 новых случаев заболевания, а 100 000 человек подвергаются хирургическому лечению по поводу осложнений.

Мужчины болеют язвенной болезнью в 4—7 раз чаще, чем женщины. Язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки страдают в основном молодые люди (до 30—40 лет), язвы желудка отмечаются в более зрелом возрасте (50—60 лет).

Морфологическим субстратом заболевания в фазе обострения является язвенный дефект<sup>28</sup> — локальный некроз слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки и сопряженный с ним активный гастродуоденит. Размеры язв колеблются от нескольких миллиметров до 5—6 см. Язвы бывают одиночными, реже множественными. При заживлении язвы утраченные ткани не восстанавливаются, а замещаются рубцом, состоящим из коллагеновых волокон, вследствие чего развивается рубцовая деформация стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, которая может нарушать эвакуацию пищи (образование стеноза).

**Симптомокомплекс язвенной болезни.** Основным симптомом является боль в эпигастральной области. Боль, возникающая сразу после еды, свойственна язвенной болезни желудка, а боли, возникшие через 1,5—2 ч после приема пищи, ночные или «голодные» (т.е. возникающие натощак) — язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Возможна безболевая форма язвенной болезни.

При распространении процесса на соседние органы (пенетрирующая язва) боль может иррадиировать в правое подреберье, под лопатку справа, в околопупочную область и т.д.

---

<sup>28</sup> Язвы отличаются от более поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий) разрушением мышечной пластинки слизистой оболочки.

Другие симптомы имеют меньшее диагностическое значение. Могут наблюдаться:

- рвота, возникающая на высоте боли и приносящая облегчение;
- тошнота, отрыжка кислым;
- изжога, в ряде случаев как эквивалент болей;
- запоры у большинства больных в фазе обострения.

**Течение заболевания** хроническое, рецидивирующее. Обострения обычно сезонные (весна, осень). Частота обострений индивидуальна.

#### **Осложнения язвенной болезни**

*Кровотечение* при отсутствии болей может быть единственным внешним признаком обострения язвенной болезни. Возможные признаки кровотечения:

- *кровавая рвота* (наблюдается редко, при массивном кровотечении). Чаще рвотные массы окрашены солянокислым гематином, образующимся под действием соляной кислоты, и напоминают кофейную гущу;

- *мелена* — кашицеобразный черный как деготь кал. При массивном (более 200 мл) кровотечении рвоты может не быть, но кровь, попадающая в тонкую кишку, подвергается действию протеолитических ферментов, что и придает калу черный цвет;

- симптомы *острой постгеморрагической анемии* — бледность, тахикардия, внезапная слабость, головокружение, тошнота, потливость, шум в ушах, обморочное состояние, холодный липкий пот, снижение АД;

- *геморрагический шок* при значительной кровопотере.

*Пенетрация язвы* — распространение язвы за пределы стенки желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани и органы (в головку и тело поджелудочной железы, в желчные пути, печень, печеночно-желудочную и дуоденальную связки, в толстую кишку и ее брыжейку, малый сальник). При этом возникают симптомы, свойственные поражению органов, вовлеченных в пенетрацию. Например, при пенетрации язвы желудка в поджелудочную железу имеется клиника острого панкреатита.

*Перфорация язвы* в брюшную полость — сначала возникает резкая, ограниченная, «кинжальная» боль в эпигастральной области, а затем боль становится разлитой по всему животу. Быстро присоединяется раздражение париетального листка брюшины.

*Малигнизация* (злокачественное перерождение) *язвы*.

*Рубцовая деформация* — нарушение проходимости выходного отдела желудка или начального отдела двенадцатиперстной кишки (*рубцовый стеноз*). Рубцовая деформация возникает при рубцевании любой язвы, но на участках наибольшего физиологического сужения, особенно при частом рецидивировании болезни, просвет может значительно сужаться и эвакуация желудочного содержимого может нарушаться. Стеноз прогрессирует постепенно, его симптомы связаны с застоем пищи в желудке: тяжесть, давление в эпигастральной области после еды, потеря аппетита, рвота, приносящая облегчение.

**Методы обследования и диагностика.** Диагностика основывается на анамнезе заболевания, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования.

При сборе анамнеза выявляют характерные жалобы (особое внимание обращают на боли в эпигастральной области, связанные с приемом пищи) и особенности клинической картины заболевания.

При пальпации живота можно определить болезненность в области желудка и напряжение мышц передней стенки живота.

Основным стандартом диагностики язвенной болезни является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), позволяющая подтвердить или отвергнуть диагноз язвенной болезни и ее осложнений. ЭГДС позволяет получать материал для гистологического исследования, в ряде случаев при ЭГДС можно остановить кровотечение.

Рентгенологическое исследование с рентгеноконтрастным веществом (сульфат бария) также позволяет выявить язву в желудке или двенадцатиперстной кишке, которая имеет вид ниши, заполненной рентгеноконтрастным препаратом. По сравнению с ЭГДС рентгеноскопия желудка менее специфична. Недостатками метода являются относительно небольшая разрешающая способность (в 40% случаев дает ложноположительные результаты), отсутствие возможности диагностировать кровотечение, взять материал для гистологического исследования. Преимущества рентгенологической диагностики состоят в хорошей переносимости, что позволяет проводить исследование у больных с высоким эндоскопическим риском (например, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и большой ценности для диагностики стеноза. При подозрении на перфорацию язвы рентгенологическое исследование становится основным.

**Диагностика инфекции *Helicobacter pylori*** см. Хронический гастрит.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС при лечении язвенной болезни.** В качестве средств для быстрого купирования боли и изжоги при язвенной болезни применяются антациды, но они оказывают только симптоматическое действие и не могут быть средством монотерапии. Обязательным компонентом большинства лечебных схем при язвенной болезни являются блокаторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) или H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы второго и третьего поколения (ранитидин, фамотидин). Циметидин - препарат первого поколения — применять не рекомендуется, так как этот мощный ингибитор цитохрома P450 способен увеличивать концентрацию многих ЛС при совместном применении. Блокаторам м-холинорецепторов в настоящее время отводится второстепенная роль в терапии язвенной болезни.

Препараты коллоидного висмута и сукралфат назначают при дефектах слизистой оболочки (но не слизистой оболочки пищевода, так как в щелочной среде защитная пленка не образуется), особенно при инфекции *Helicobacter pylori*. Простагландины используют как защитные средства против ulcerogenного действия НПВС.

**Антихеликобактерная терапия.** Антихеликобактерные препараты рекомендуется назначать при язвенной болезни как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии, при язвенном кровотечении, хроническом гастрите и в раннем периоде после хирургического лечения рака желудка. Кроме того, применение антихеликобактерных ЛС желательно при функциональной диспепсии, длительном поддерживающем лечении рефлюкс-эзофагитов блокаторами протонной помпы,

планируемой и проводимой терапии НПВС, предстоящей операции по поводу пептической язвы. Выбор ЛС для антихеликобактерной терапии см. выше.

**Контроль эффективности проводимого лечения.** При оценке эффективности необходимо учитывать динамику болевого синдрома (купирование или ослабление болей) и других симптомов заболевания (тошнота, изжога, болезненность при пальпации живота). Обязательным условием эффективного лечения является отсутствие осложнений.

Контрольную ЭГДС (или рентгенологическое исследование) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки проводят через 2 нед, а при необходимости и через 4 нед после начала лечения. Сроки контрольной ЭГДС при язвенной болезни желудка 4 и 8 нед.

#### **21.4. Клиническая фармакология антацидных и антисекреторных ЛС**

Препараты этой группы дают антацидный эффект - связывание свободной соляной кислоты в просвете желудка и оказывают антисекреторное действие — торможение секреции соляной кислоты слизистой оболочкой желудка.

##### **Антациды**

Антациды — группа препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка в результате химического взаимодействия с соляной кислотой желудочного сока. Требования, предъявляемые к антацидам, сводятся к быстрому взаимодействию с кислотой, быстрому симптоматическому эффекту (купирование боли, изжоги), способности связывать большой объем кислоты для подавления протеазной активности желудочного сока и снижения кислотного сброса в двенадцатиперстную кишку.

Наиболее распространено деление антацидных ЛС на препараты системного и местного действия.

К препаратам **системного действия** относят всасывающиеся [гидрокарбонат натрия (сода), цитрат натрия], к препаратам **местного действия** - не всасывающиеся [кальция карбонат осажденный (мел осажденный), окись магния, гидроокись магния, магния карбонат основной, трисиликат магния, гидроокись алюминия].

**Фармакодинамика.** Действие антацидов начинается очень быстро, но продолжительность их эффекта невелика - около 30 мин для наиболее часто используемых алюминийсодержащих препаратов.

**Натрия гидрокарбонат.** Под действием натрия гидрокарбоната в желудке происходит необратимая реакция с образованием углекислоты. Достоинство препарата - мгновенная нейтрализация кислоты, но быстрый подъем рН до нейтральных значений в сочетании с раздражающим действием углекислоты может вызвать вторичное повышение секреции по механизму секреторной отдачи. К тому же натрия гидрокарбонат реагирует не полностью, а непрореагировавшая часть всасывается и увеличивает щелочной резерв плазмы, что и становится причиной системного действия этого антацида. Продолжительность защелачивания при использовании натрия гидрокарбоната зависит от резервов кислотопродукции (времени восстановления исходного количества соляной кислоты после ее нейтрализации содой).

**Трисиликат магния** переходит в желудке в гельобразное состояние, мгновенно нейтрализует соляную кислоту, адсорбирует значительное ее количество и имеющийся пепсин на своей большой поверхности.

**Гидроокись алюминия**, которая применяется в большей части гелеобразных лекарственных форм, обладает обволакивающими и адсорбирующими свойствами. В кишечнике образуются нерастворимые и невсасываемые фосфаты и карбонаты, а анион хлора реабсорбируется, поэтому не нарушается кислотно-основное состояние.

**НЛР.** Препараты кальция и алюминия вызывают запор, а препараты магния дают послабляющий эффект.

При длительном назначении алюминийсодержащих антацидов существует опасность их кумуляции (алюминиевая интоксикация с нарушением функции паращитовидных желез, деминерализацией костей вследствие гибели фибробластов и нефропатией). Кроме того, алюминий- и магнийсодержащие антациды нарушают всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте, при этом в качестве компенсаторной реакции повышается резорбция кальция и фосфора в костях, отмечаются анорексия, слабость, парестезии, судороги, остеомалация. В связи с этим алюминийсодержащие антациды рекомендуется применять не более 2 нед.

При назначении карбоната кальция всасывается около 10%, что может привести к гиперкальциемии. В ответ на гиперкальциемию снижается продукция паратгормона, вследствие чего задерживается экскреция фосфора, повышается растворимость фосфата кальция и возникает угроза кальцинации тканей и нефролитиаза.

При назначении активных нейтрализаторов наблюдается секреторная отдача: повышение рН в антральном отделе ведет к реактивной секреции соляной кислоты и пепсина.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Антациды снижают всасывание некоторых ЛС: диазепама, препаратов дигиталиса, глюкокортикостероидов и т.д.

## **21.5. Клиническая фармакология блокаторов $m_p$ -холинергических рецепторов**

Неселективные  $m$ -холиноблокаторы в настоящее время не применяются в клинической практике в связи с высокой частотой НЛР. В настоящем разделе рассматриваются препараты с селективным действием на  $m_3$ -подтип мускариновых рецепторов ( $m$ -холинорецепторы), которые расположены в нервных сплетениях и непосредственно на обкладочных клетках желудка.

**Фармакодинамика.** Атропиноподобные средства, блокируя холинорецепторы париетальных и гастринпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка, устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную, так и на стимулированную секрецию. Продукция желудочного сока снижается как по объему, так и по общему содержанию соляной кислоты, но кислотность сока изменяется меньше. Заметно изменяется и моторная функция желудочно-кишечного тракта: снижаются тонус, амплитуда и частота перистальтических сокращений, расслабляются сфинктеры. При совместном назначении действие антацидов усиливается и удлиняется. Объем и активность панкреатического сока также снижаются. Снижается секреция слизи и бикарбоната.

### **Пирензепин**

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь всасывается 20—30% принятой дозы. С белками плазмы связывается 10—12%. Максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 ч.  $T_{1/2}$  ч. Метаболизируется незначительно, около 10%

выводится в неизменном виде с мочой, остальное — с калом.

**НЛР.** При длительном назначении в высоких дозах могут появляться некоторые признаки холинергической блокады (сухость во рту, нарушения аккомодации). Препарат хорошо растворим в воде, но не в липидах, поэтому плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, и НЛР, связанные с его воздействием на ЦНС, встречаются редко.

## 21.6. Клиническая фармакология блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов

Желудочные секреторные реакции реализуются через H<sub>2</sub>-гистаминорецепторы. H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы — антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов, не допускают эндогенный гистамин к местам его связывания со своими рецепторами. Подавляются базальная кислотная продукция, ночная секреция соляной кислоты, секреция, стимулированная пищей, гистамином, инсулином. Курсовое применение препаратов этой группы повышает образование простагландина E<sub>2</sub> в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, обладающего цитопротективным свойством, снижает продукцию пепсина, но мало влияет на секрецию бикарбонатов. H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы мало влияют на моторику гастродуоденальной области и на панкреатическую секрецию. H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы оказывают не прямое действие на *Helicobacter pylori*, поскольку ощелачивание приводит к изменению среды обитания микроорганизма.

Выделяют 3 поколения H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов, которые различаются активностью: первое поколение — циметидин; второе поколение — ранитидин, третье поколение — фамотидин, низатидин, роксатидин.

Основное **показание** к назначению H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов — язвенные поражения гастродуоденальной зоны. Препараты оказывают выраженное симптоматическое действие и быстро купируют боли, диспепсические расстройства (изжога, отрыжка, тошнота, рвота). Значительно ускоряется рубцевание язв.

Перистальтика — волнообразное сокращение стенок желудочно-кишечного тракта, необходимое для перемешивания и продвижения пищи

Кроме язвенной болезни, показаниями к назначению H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов являются рефлюкс-эзофагит<sup>1</sup>, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, стойкие гастриты и дуодениты, а также другие заболевания, сопровождающиеся повышением кислотности. Кроме того, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы применяют для профилактики поражения слизистой оболочки, обусловленного приемом НПВС, глюкокортикостероидов и цитостатиков.

### Циметидин

**Фармакодинамика.** Продолжительность и выраженность антисекреторного эффекта H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов не зависят от T<sub>1/2</sub>. Суточную дозу циметидина делят на 1—4 приема, большую часть принимают перед сном. После однократного приема циметидина эффект наступает через 20 мин и сохраняется на протяжении 4—6 ч. При длительном приеме развиваются адаптивные реакции в виде изменения плотности рецепторов и их сродства к гистамину, поэтому резкая отмена препарата ведет к секреторной отдаче (синдром отмены, рикошета), что может обусловить рецидив заболевания. В связи с этим перед отменой препарата нужно постепенно снижать его дозу.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь циметидин всасывается полностью.

Максимальная концентрация достигается в течение 1-2 ч, препарат метаболизируется при первом прохождении через печень, биодоступность 60—70%, связь с белками плазмы 20%.  $T_{1/2}$  1,7-2,5 ч, увеличивается при нарушении функции почек. Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

**НЛР.** Диарея, боли в мышцах, аллергические реакции (кожные высыпания), головная боль, головокружение, депрессия. Все  $H_2$ -гистаминоблокаторы способны проникать через гематоэнцефалический барьер (иногда вызывают дезориентацию, спутанность сознания).  $H_2$ -гистаминоблокаторы могут вызывать диспепсические расстройства, повышение активности трансами-наз в плазме крови, циметидин — внутрипеченочный холестааз, желтуху, гепатит. Циметидин нарушает всасывание витамина  $B_{12}$ .  $H_2$ -гистаминорецепторы представлены и в других органах и тканях, поэтому существует и внежелудочное действие их блокаторов. Циметидин вытесняет тестостерон из мест его связывания и увеличивает концентрацию полового стероида в сыворотке (антиандрогенный эффект, уменьшение массы яичек и предстательной железы). При длительном применении в больших дозах наблюдаются нарушения либидо, потенции. Препарат может повышать уровень пролактина, вызывая гинекомастию. Циметидин противопоказан при беременности и кормлении грудью, больным с нарушениями функции печени и почек, детям до 14 лет. В больших дозах препарат блокирует  $H_2$ -гистаминорецепторы предсердий и может провоцировать аритмии, а также вызывать лейкопению, агранулоцитоз, тромбоцитопению.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Циметидин в гепатоцитах способен связываться с ферментами, содержащими цитохром P450, и угнетать функцию микросомальной окислительной системы, нарушая первую фазу биотрансформации в печени лекарств, которые взаимодействуют с печеночной микросомальной системой. В результате могут проявиться токсические эффекты непрямых антикоагулянтов, теofilлина, дифенина,  $\beta$ -адреноблокаторов и др. Следует с осторожностью применять циметидин с диазепамом, клозепидом, так как он удлиняет период их полураспада. Нельзя применять циметидин с цитостати-ками и другими препаратами, вызывающими нейтропению.

### **Ранитидин**

**Фармакодинамика.** Продолжительность фармакодинамического эффекта ранитидина примерно в 2 раза больше, чем у циметидина. Суточную дозу принимают однократно или делят на 2 приема.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро всасывается, прием пищи мало влияет на всасывание, биодоступность ранитидина 40-60%. Максимальная концентрация наблюдается через 1—3 ч, связь с белками плазмы 15%, есть эффект первого прохождения через печень.  $T_{1/2}$  2—3 ч, около 30% принятой дозы выводится в неизмененном виде почками, выведение замедляется при нарушении функции печени или почек.

**НЛР.** Ранитидин чаще всего вызывает головную боль, головокружение и кожную сыпь. При длительном применении в высоких дозах возможны изменения биохимических показателей, гинекомастия и гиперпролактинемия, импотенция.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Мало влияет на функциональное состояние системы микросомального окисления, не оказывает значительного воздействия на фармакокинетические параметры других ЛС.

### **Фамотидин**

**Фармакодинамика.** Продолжительность антисекреторного эффекта зависит от принятой дозы (например, при приеме 20, 40, 80 мг фамотидина антисекреторный эффект продолжается 12, 18, 24 ч соответственно). Препарат принимают однократно (на ночь) или суточную дозу разделяют на 2 приема.

**Фармакокинетика.** Биодоступность фамотидина 40-45%. После приема внутрь всасывается быстро. Максимальная концентрация достигается через 1-3,5 ч, связь с белками плазмы 15-20%,  $T_{1/2}$  2-3 ч и увеличивается у пациентов с нарушениями функции почек. Небольшая часть активного вещества метаболизируется в печени, выводится преимущественно с мочой в неизменном виде.

**НЛР.** Фамотидин может вызывать головную боль, головокружение и кожную сыпь.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Практически не влияет на функциональное состояние системы микросомального окисления, не изменяет фармакокинетические параметры других ЛС.

### **Низатидин**

**Фармакодинамика.** Продолжительность антисекреторного эффекта 24 ч. Препарат принимают однократно (на ночь) или суточную дозу разделяют на 2 приема.

**Фармакокинетика.** Биодоступность низатидина 75-100%. Максимальная концентрация достигается через 1-3 ч,  $T_{1/2}$  около 1,2 ч.

**НЛР.** Низатидин может вызывать повышение потоотделения, сонливость, тошноту, повышение трансаминаз в сыворотке крови, редко тромбоцитопению, аллергические реакции, тахикардию.

## **21.7. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы**

Мишенью этих ЛС является последнее, одинаковое при любом способе стимулирования кислотопродукции звено цепи рецептор-фермент-фермент  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФаза (протонная помпа<sup>29</sup>). Ингибиторы  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы более эффективно действуют на кислотопродуцирующую функцию желудка, чем  $H_2$ -гистаминоблокаторы и м-холиноблокаторы.

### **Омепразол**

**Фармакодинамика.** Омепразол угнетает как базальную и ночную, так и стимулированную пищей, гистамином, холиномиметиками и другими стимуляторами секрецию соляной кислоты.

Омепразол, как и все препараты этой группы, обладает эрадикационной активностью в отношении *Helicobacter pylori* благодаря бактериостатическому и антиуреазному действию. Монотерапия омепразолом приводит к супрессии, но не к уничтожению инфекционного агента. Блокаторы протонной помпы являются обязательными компонентами любой схемы антихеликобактерной терапии.

**Фармакокинетика.** Омепразол является пролекарством, которое преобразуется в активную форму лишь в секреторных канальцах обкладочных клеток желудка. Активируясь в непосредственной близости от фермента, препарат его необратимо связывает. Восстановление активности фермента происходит лишь

---

<sup>29</sup> 1 Протонная помпа - фермент, обменивающий ионы калия на ионы водорода с выделением последних в просвет желудка

при синтезе его новых молекул.

Биодоступность омепразола составляет 24—82%, что связано с индивидуальной выраженностью эффекта первого прохождения через печень. При приеме внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация в крови достигается примерно через 1-3 ч, связь с белками плазмы 95%.  $T_{1/2}$  30-60 мин, подвергается трансформации в печени. 72-80% выводится с мочой, остальное - с калом.

Омепразол подвергается биотрансформации с участием изоферментов 2C19, 3A4 системы цитохрома P450. У пациентов с хроническими заболеваниями печени  $T_{1/2}$  увеличивается до 3 ч.

**НЛР.** Наиболее частыми жалобами пациентов, длительно принимающих омепразол, являются головная боль, головокружение, сухость во рту, тошнота, диарея, запор, аллергические реакции, различная кожная сыпь.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Препарат замедляет выведение кумаринов, дифенина, бензодиазепинов.

#### **Лансопразол**

**Фармакодинамика.** По эффективности практически не отличается от омепразола. Механизм действия лансопразола, показания к назначению те же, что у омепразола.

**Фармакокинетика.** Биодоступность лансопразола 85—97%.  $T_{1/2}$  у здоровых людей колеблется от 1,3 до 2,1 ч.

**НЛР.** Те же, что и у омепразола. У одного и того же пациента возможно развитие перекрестной гиперчувствительности к разным ингибиторам протонной помпы.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Лансопразол может вызывать индукцию ферментных систем цитохрома P450, с осторожностью следует назначать препарат больным, принимающим теофиллин.

### **21.8. Клиническая фармакология гастропротективных ЛС**

Под гастропротекцией понимают повышение устойчивости клеток гастродуоденальной слизистой оболочки к агрессивным факторам, увеличение секреции защитной слизи, улучшение ее характеристик, усиление секреции бикарбоната, а также усиление микроциркуляции в слизистой оболочке.

К гастропротективным средствам относят **пленкообразующие ЛС** - препараты коллоидного висмута, сукралфат и **цитопротекторы** - препараты простаглан-динов, нестероидные стимуляторы метаболических процессов (солкосерил).

#### **Препараты коллоидного висмута**

В клинической практике применяют основной нитрат висмута, висмута субцитрат.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Препараты коллоидного висмута, растворяясь в желудочном соке, образуют коллоидный раствор, который реагирует с продуктами распада тканей в области язвы, в результате чего при  $pH < 5,0$  образуется прочная пленка, защищающая дефект от воздействия соляной кислоты и пепсина. Кроме того, препараты стимулируют продукцию простаглан-динов, секрецию слизи и бикарбонатов. Оказывают бактерицидное действие на *Helicobacter pylori*, хорошо saniруют слизистые оболочки и, как правило, хорошо переносятся.

**Фармакокинетика.** Биодоступность препаратов коллоидного висмута низкая. Всосавшаяся часть вещества выводится довольно медленно (при интоксикациях  $T_{1/2}$  висмута 4-5 сут) с мочой. Невсосавшаяся часть выводится с калом в форме сульфида.

В течение 30 мин до и после приема висмутсодержащих препаратов нельзя принимать антацидные средства и молоко.

**НЛР.** Препараты обычно хорошо переносятся, потому что оказывают преимущественно местное действие. Из-за образования в кишечнике сульфида висмута стул может темнеть. Изредка отмечаются головная боль, головокружение, диарея. При длительном лечении в высоких дозах возможны резорб-тивные эффекты (висмутовая энцефалопатия).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Препараты коллоидного висмута уменьшают всасывание тетрациклина, препаратов железа. Препараты с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противоподагрические средства, пероральные сахароснижающие препараты.

**Сукралфат** — комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Сукралфат в кислой среде (при  $pH < 4,0$ ) образует вязкий пастообразный полимер. При его реакции с кислотой постепенно расходуется гидроокись алюминия, пока остатки октасульфата сахарозы полностью не высвобождаются от иона алюминия. Образующийся полианион формирует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (особенно в некротизированных участках), создается прочный защитный слой.

**Фармакокинетика.** Препарат оказывает в основном местное действие и практически не всасывается (биодоступность примерно 2%).

**НЛР.** При приеме препарата возможны запоры.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При необходимости можно сочетать сукралфат с антацидами, но при связывании большего количества соляной кислоты сукралфат не образует защитной пленки. Не следует назначать сукралфат с тетрациклинами (нарушается всасывание тетрациклинов).

**Мизопростол** - синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Мизопростол повышает устойчивость слизистой оболочки, предупреждая ее некроз, что связано с увеличением продукции слизи в желудке, усиливает секрецию бикарбоната, способствует стабилизации слизистого барьера, улучшает микроциркуляцию, дает антисекреторный эффект (подавляет базальную, ночную и стимулированную секрецию). Мизопростол хорошо зарекомендовал себя как защитное средство при приеме ulcerогенных препаратов (НПВС).

**Фармакокинетика.** Препарат хорошо (более 80%) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Образуется кислый метаболит, являющийся действующим началом. Клиренс практически исключительно печеночный.

**НЛР.** При применении возможны тошнота, рвота, метеоризм, диарея, боли в желудке, редко кожная сыпь, отеки, сонливость, гипо- или гипертензия, кровотечения из половых путей.

# ГЛАВА 22

## БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

### 22.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

(острый гепатит см. главу 32)

Хронический гепатит — воспалительное заболевание печени различной этиологии продолжительностью более 6 мес, сопровождающееся некрозом гепатоцитов.

**Эпидемиология, этиология и патогенез.** Хронический гепатит обычно развивается как осложнение острого вирусного гепатита (см. главу 32). Переходу острого гепатита в хронический способствуют несвоевременная диагностика, недостаточное лечение, нарушение питания, злоупотребление алкоголем, раннее начало физической деятельности после перенесенного заболевания. Однако даже при исключении всех вышеперечисленных факторов вирусный гепатит в 5% случаев переходит в хронический.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом в разных странах составляет от 0,1 до 8%. Возбудителями заболевания являются вирусы гепатита разных типов (А, В, С, D, Е), чаще вирус гепатита В. Однако вызывать гепатит могут и другие виды вирусов (арбовирусы, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса, Коксаки).

Другим немаловажным фактором развития хронического гепатита является воздействие на печень токсичных веществ, в том числе алкоголя и некоторых ЛС. Это заболевание развивается у 50—80% злоупотребляющих алкоголем.

Наиболее тяжелые формы *лекарственных гепатитов* с некрозами печеночной паренхимы могут возникать в результате применения допегита, тубазида (изониазида), рифампицина, парацетамола, изафенина, ниаламида, метотрексата, фторотана, фурадонина и дифенина.

Менее тяжелые формы острых лекарственных гепатитов вызывают антибиотики (левомицетин, тетрациклин, гентамицин, цепорин), другие антибактериальные средства (сульфасалазин, бактрим), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (непрямые антикоагулянты, индерал, хинидин), салуретики (дихлотиазид, этакриновая кислота), психотропные средства (ими-зин, амитриптилин, клозепид, диазепам, карбамазепин), НПВС (индомета-цин, ацетилсалициловая кислота, бутадиион), противоязвенные препараты (ци-метидин, ранитидин), а также мерказолил, йодсодержащие контрастные вещества и другие ЛС.

**Классификация хронического гепатита** отражает активность его течения (персистирующий, активный), этиологию (вирусный, алкогольный) и особенности патогенеза (при холестатическом гепатите преобладают симптомы холестаза).

**Симптомокомплекс хронического гепатита.** В половине случаев хронический гепатит остается бессимптомным или имеет минимальную клиническую симптоматику. Наиболее типичные проявления хронического гепатита:

- *астеновегетативный синдром* (связан с нарушением дезинтоксикационной функции печени) — общая слабость, повышенная утомляемость, тахикардия, снижение памяти и интереса к окружающему;

- *диспепсический синдром* — снижение аппетита, изменение вкуса, горечь во рту, отрыжка, рвота, метеоризм, тупая ноющая боль в правом предреберье, диарея; при хроническом алкоголизме снижение толерантности к алкоголю;

- *холестатический синдром* — кожный зуд, желтуха, окрашивание мочи в темный цвет, обесцвечивание кала;

- *гепатомегалия, спленомегалия* (чаще при активной форме гепатита);

- изменения кожи: желтушность, кожный зуд, угри, крапивница, красноватые, так называемые печеночные ладони.

- цитолитический синдром и печеночно-клеточная недостаточность с изменением лабораторных показателей.

**Клиническое течение и тяжесть заболевания.** Хронический гепатит может быть персистирующим, непрерывнорецидивирующим, агрессивным и приводить к тяжелым нарушениям функции печени.

- У больных с **персистирующей формой гепатита** часто обнаруживается австралийский антиген. Вне обострения клинических проявлений может и не быть, кроме увеличения печени. Это доброкачественная форма, но больные являются вирусоносителями. Печеночные пробы (табл. 22.1) изменены незначительно, на поздних этапах изменяются белковые фракции крови.

- **Активный гепатит** может быть не связан с вирусным гепатитом, сопровождается яркой клинической картиной: лихорадкой, желтушностью, спленомегалией, тромбоцитопенией, повышением активности печеночных транса-миназ (см. табл. 22.1), повышением титра иммуноглобулинов.

**Таблица 22.1.** Лабораторные маркеры при заболеваниях печени

Название	Локализация и функция	Клиническое значение
----------	-----------------------	----------------------

Аспартатаминотранс-фераз (АСТ) Дланинаминотранс-фераз (АЛТ) Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Локализуются в цитоплазме гепатоцитов. Активно поступают в кровь при дистрофии и гибели гепатоцитов	Неспецифические маркеры повреждения гепатоцитов (цитоллиза). Значительное увеличение содержания этих ферментов в крови отмечается при остром гепатите и травмах печени, умеренное - при хроническом гепатите и циррозе печени, незначительное - при раке печени
γ-Глутаматтранспептидаза (ГГТП) Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Локализуются на поверхности мембран гепатоцитов	Маркер алкогольного гепатита Маркеры холестаза и рака печени
Иммуноглобулин G	Фактор гуморального иммунитета	Повышение уровня IgG отмечается при аутоиммунном хроническом гепатите
Билирубин	Продукт метаболизма тема	Уровень билирубина повышен при нарушении метаболизма в гепатоци-тах, холестазае, а также при некоторых формах анемии

**Методы обследования и диагностика.** Диагностическим стандартом хронического гепатита являются данные морфологического исследования прижизненной биопсии печени. Получить биоптат можно под местной анестезией при помощи иглы. Первоначальная диагностика хронического гепатита основывается на данных анамнеза заболевания, объективного обследования, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования.

При сборе анамнеза выявляют характерные жалобы, особое внимание уделяют этиологическим факторам (перенесенный ранее вирусный гепатит, злоупотребление алкоголем) и фармакологическому анамнезу.

Данные объективного обследования зависят от преобладающего симптомокомплекса, вида и тяжести хронического гепатита.

*При осмотре* отмечают печеночные знаки: «печеночные» ладони, желтушность кожи и слизистых оболочек, увеличение печени.

*Лабораторные методы исследования* включают в себя общий анализ крови (повышение СОЭ, лейкопения, тромбоцитопения, иногда анемия), биохимический анализ крови (см. табл. 22.1).

**Печеночно-клеточная недостаточность** развивается уже на фоне цирроза печени и проявляется снижением содержания альбумина и других белков плазмы крови (трансферрина, факторов свертывания крови, фибриногена) и ряда веществ, которые синтезируются в печени. У больных нарушаются свертывание крови, транспорт и метаболизм ряда ЛС.

Важную роль в диагностике играет иммунологическое определение сывороточных маркеров вирусного гепатита, например австралийского антигена.

Дополнительную информацию дают инструментальные методы исследования:

• **УЗИ печени** (при хроническом гепатите выявляются изменения размеров и плотности органа);

• **сцинтиграфия печени:** отчетливые изменения (увеличение печени, снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата, неравномерность его распределения в печени) регистрируются у 80% больных хроническим гепатитом;

• ЭГДС или рентгеноскопия пищевода: у 15% обнаруживают признаки язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и выходного отдела желудка.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения хронического гепатита.** Необходимо устранить повреждающий этиологический фактор -алкоголь, гепатотоксичные ЛС и обеспечить адекватную диету. При обострении показаны госпитализация, постельный режим.

Патогенетическая терапия зависит от стадии и активности болезни и включает применение глюкокортикостероидов и цитостатиков. Комбинированную терапию проводят несколько месяцев, дозы ЛС снижают медленно и через 2-3 мес переходят на поддерживающие дозы.

Больным хроническим гепатитом вирусной этиологии показана противовирусная терапия (см. главу 32): ведущая роль принадлежит  $\alpha$ -интерферону, который дает иммуномодулирующий и противовирусный эффекты. Показания к назначению противовирусной терапии:

- признаки репликации вирусов гепатита В, С, D;
- высокий уровень АЛТ (аланинаминотрансфераза);
- впервые выявленное заболевание;
- зрелый возраст больного, отсутствие цирроза печени.

Дозы и схемы лечения зависят от активности процесса и типа вируса. Наилучшего эффекта можно ожидать у женщин и у больных с коротким анамнезом болезни.

Холестатический синдром купируется назначением адсорбентов желчных кислот (холестирамин, билигнин), других адсорбентов (полифепан), а также препаратов желчных кислот (урсофальк, хенофальк), гемо- и плазмосорбцией'.

Симптоматическая терапия при развитии печеночной недостаточности включает введение белковых препаратов (альбумина), факторов свертывания крови (свежезамороженная плазма, криопреципитат), детоксикацию.

Терапия заболеваний печени предполагает также применение гепатопротекторов. Однако по вопросу обоснованности и эффективности ЛС этой группы существуют разные мнения.

## 22.2. Цирроз печени

Цирроз печени — хроническое заболевание с дистрофией и некрозом печеночной паренхимы, развитием усиленной регенерации с диффузным преобладанием стромы, прогрессирующим развитием соединительной ткани, перестройкой дольковой структуры, с нарушением микроциркуляции и постепенным формированием портальной гипертензии.

**Этиология и патогенез.** Цирроз печени — распространенное заболевание, в большинстве случаев развивается после хронического гепатита.

Причинами цирроза могут быть вирусный гепатит, хроническая алкогольная интоксикация, лекарственная интоксикация, холестаза, хронические инфекции (туберкулез, сифилис, бруцеллез). Происхождение заболевания связано с

длительным воздействием этиологического фактора на печень и нарушениями кровообращения в ней. Развитие соединительной ткани в виде тяжей и рубцов изменяет архитектонику печени, ведет к сдавлению ее сосудов, нарушению кровоснабжения печеночных клеток; гипоксия способствует дальнейшим нарушениям окислительно-восстановительных ферментных реакций в печеночной ткани, усиливает дистрофические изменения и, способствуя прогрессированию процесса, создает порочный круг.

**Классификация цирроза печени** отражает этиологию цирроза (вирусный, алкогольный, токсический) и морфологические признаки (размеры узлов регенерирующей ткани).

**Течение и тяжесть заболевания.** Цирроз печени обычно имеет тенденцию к прогрессированию. Иногда болезнь прогрессирует быстро и за несколько лет приводит больного к смерти (активный прогрессирующий процесс). Нередко периоды обострения (с большей выраженностью морфологических и биохимических изменений) чередуются с ремиссиями, когда самочувствие больного и многие лабораторные показатели значительно улучшаются. Возможно и замедленное течение болезни (десятки лет) с нерезко выраженными признаками активности (неактивный цирроз). Ремиссии могут быть очень длительными (годы), периоды обострения четко не дифференцируются или возникают редко (после значительных нарушений диеты, на фоне тяжелых инфекционных заболеваний и др.).

По клиническим проявлениям различают цирроз декомпенсированный и компенсированный. При компенсированном циррозе печени жалобы могут отсутствовать или есть незначительные симптомы, заболевание выявляют случайно при обследовании. При декомпенсированном циррозе быстро нарастают выраженность симптомов и изменения лабораторных показателей.

**Симптомокомплекс цирроза печени.** Клинические проявления зависят от вида цирроза, стадии болезни и активности патологического процесса.

Основные клинические признаки цирроза печени включают в себя увеличенную плотную печень и селезенку (в далеко зашедших случаях размеры печени могут быть меньше нормы), асцит<sup>30</sup> и другие симптомы портальной гипертензии.

Синдром портальной гипертензии — повышение давления в бассейне воротной вены, асцит, спленомегалия. Затруднение кровотока в воротной вене приводит к расширению ее анастомозов, возникает варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидального сплетения, расширяются поверхностные вены, расходящиеся в разные стороны от пупка (симптом «головой медузы»). Вследствие застоя крови, повышения давления в воротной вене, а также гипоальбуминемии образуется асцит, увеличивается селезенка.

Появляются боли в правом подреберье из-за увеличения печени и растяжения

---

<sup>1</sup> Асцит — накопление жидкости в брюшной полости. В организме человека вся кровь, поступающая от желудка и кишечника, через портальную вену поступает в печень, а затем через печеночную вену - в центральный кровоток. При заболеваниях печени и главным образом при циррозе давление в портальной вене повышается (портальная гипертензия) Это состояние сопровождается увеличением селезенки, скоплением жидкости в брюшной (реже и в плевральной) полости, расширением вен пищевода (венозное сплетение пищевода объединено как с системной портальной веной, так и с верхней полой веной, поэтому через него может осуществляться сброс крови из портальной системы в общий кровоток).

ее капсулы. Развитие цирроза сопровождается диспепсическим, астеновегетативным, гемморрагическим и холестатическим синдромами.

**Осложнения цирроза печени.** Печеночная энцефалопатия с развитием печеночной комы, желудочно-кишечные кровотечения, развитие рака печени (рак-цирроз).

**Методы обследования и диагностика.** Диагностическим стандартом цирроза печени являются данные морфологического исследования материала прижизненной биопсии печени. Вместе с тем первоначальная диагностика основывается на данных анамнеза заболевания, результатах объективного обследования, инструментальных и лабораторных методов исследования.

При осмотре на коже выявляются сосудистые «звездочки» от булавочной головки до 0,5—1 см в диаметре (телеангиэктазии — участки локального расширения сосуда), эритема ладоней, у мужчин исчезает волосяной покров на туловище. У больных с синдромом портальной гипертензии увеличен живот (асцит) и расширены подкожные вены на передней брюшной стенке.

Дополнительную информацию дают инструментальные методы исследования: *УЗИ печени* (изменения размеров, структуры и плотности органа, а также расширение портальной вены), *радионуклидное исследование печени* (накопление радиофармпрепарата), *ЭГДС* или рентгеноскопия пищевода (расширение вен пищевода), *компьютерная томография* (плотность, гомогенность печени, характеристика ее краев, размеры селезенки, диаметр воротной вены, асцит).

**Лабораторные исследования.** При клиническом исследовании крови у больных обычно выявляют анемию, лейкопению, тромбоцитопению и повышение СОЭ, биохимический анализ крови указывает на повышение активности печеночных ферментов (ЩФ, АЛТ, АСТ, ГГТФ), гипербилирубинемия (см. табл. 22.1), снижение концентрации альбуминов, при общем анализе в моче обнаруживаются уробилин, билирубин.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения цирроза печени.** Тактика лечения при циррозе печени определяется этиологией и стадией заболевания, а также воспалительной активностью (неактивный, с умеренной или выраженной активностью), наличием и характером осложнений.

В настоящее время не существует ЛС, способных кардинально повлиять на исход цирроза печени. Лечение больных с различными формами цирроза печени в стадии компенсации в основном состоит в предупреждении дальнейших повреждений печени, полноценном диетическом питании с достаточным содержанием белка и витаминов с 4—5 приемами пищи в течение дня. Алкогольные напитки запрещаются.

В период декомпенсации лечение проводят в стационаре. Назначают диетотерапию, применяют глюкокортикостероиды, витамины группы В. Глюкокортикостероиды противопоказаны при циррозе печени, осложненном расширением вен пищевода, и при сочетании цирроза с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагитом.

С целью профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных с портальной гипертензией проводится хирургическое лечение — наложение дополнительных портокавальных анастомозов, способствующих снижению давления в воротной, а следовательно, и в пищеводных венах.

Возникновение острого пищеводного кровотечения при циррозе печени

требует неотложной госпитализации больного в хирургический стационар и проведения экстренных мероприятий для остановки кровотечения.

При неактивном циррозе с признаками печеночной недостаточности назначают сирепар, при активном циррозе сирепар не назначают, так как он может повысить сенсбилизацию к печеночной ткани и способствовать еще большей активизации процесса.

Одним из симптоматических средств является лактулоза.

### **Контроль безопасности лечения**

При длительном приеме (более 6 мес) лактулозы необходим контроль за содержанием калия, хлора и уровнем двуокси углерода в плазме крови. При появлении тяжелой диареи лечение отменяют. Применение диуретиков у больных циррозом печени требует периодического мониторинга электролитного состава крови.

## **22.3. Алкогольная болезнь печени**

Алкогольная болезнь печени (АБП) — группа заболеваний печени (стеатоз печени, острый и хронический алкогольный гепатит и алкогольный цирроз печени), объединенных общей причиной — повреждающим действием алкоголя.

**Этиология и патогенез.** Повреждающее влияние алкоголя на клетки печени было доказано еще в конце XVIII в. Риск поражения печени имеет дозозависимый характер, так как зависит от степени напряжения ферментных систем печени, метаболизирующих алкоголь (см. главу 5). В общем случае риск развития АБП значительно увеличивается при употреблении более 80 г чистого этанола в день (вид алкогольного напитка значения не имеет) на протяжении не менее 5 лет. Однако конечная стадия АБП — цирроз печени развивается только у 10—15% злоупотребляющих алкоголем, а примерно у трети регулярно употребляющих алкоголь изменений печени нет. Это отражает существенный генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя (см. главу 6). Женщины и представители некоторых национальностей (например, народности Крайнего Севера), у которых активность алкогольдегидрогеназы в целом ниже, более чувствительны к токсическому действию алкоголя. Развитие АБП вовсе не однозначно алкоголизму, нередко существует не столько зависимость, сколько определенный стиль жизни, связанный с регулярным употреблением алкогольных напитков.

Основным механизмом повреждения печени является токсическое действие ацетальдегида (усиление перекисного окисления липидов, нарушение окислительных процессов в митохондриях, подавление репарации ДНК, стимуляция синтеза коллагена).

АБП протекает в несколько стадий, каждая из которых имеет специфическую морфологическую картину:

- *жировая дистрофия (стеатоз печени)* сопровождается появлением жировых включений и повреждением митохондрий гепатоцитов;

- *алкогольный гепатит* сопровождается дистрофическими и воспалительными изменениями ткани печени. Появляются участки некроза печеночной ткани и признаки разрастания соединительной ткани — фиброза. Морфологическим маркером алкогольного гепатита служит обнаружение в клетках печени так называемых телец Мэллори;

• *цирроз* (при АБП мелкоузловой цирроз) отражает регенеративные процессы: образующиеся при этом узлы призваны заменить поврежденную ткань. Узлы формируются относительно медленно (часто в течение многих лет). Процесс сопровождается холестазом и нарушением внутрипеченочной циркуляции (портальная гипертензия; см. выше).

**Эпидемиология.** АБП наряду с вирусным гепатитом относится к числу наиболее широко распространенных заболеваний печени. Только в США ежегодно регистрируется более 13 000 случаев смерти, обусловленной повреждающим действием алкоголя на печень, а общее число больных, по эпидемиологическим оценкам, превышает несколько миллионов. В нашей стране АБП особенно актуальна.

**Симптомокомплекс АБП.** АБП не имеет собственных симптомов, например цирроз печени у больного АБП клинически очень трудно отличить от цирроза вирусной природы.

*Стеатоз печени* у большинства больных остается бессимптомным и обнаруживается случайно при обследовании. Возможны симптомы диспепсии или тупая боль в правом подреберье. При пальпации печень несколько увеличенная, гладкая. На этой стадии заболевания не отмечается значимых отклонений биохимических показателей и данных дополнительных исследований. Изменения в печени лучше всего выявляются при УЗИ.

*Острый алкогольный гепатит* обычно развивается после эпизода злоупотребления алкоголем или после запоя. Заболевание может сопровождаться быстрым развитием желтухи, болями в правом подреберье. Острый гепатит может приобрести фульминантное течение и привести к смерти больного на фоне печеночной недостаточности.

Развитие острого гепатита сопровождается повышением уровня печеночных трансаминаз в крови, увеличением печени (поверхность печени при пальпации гладкая или бугристая, если острый гепатит возник у больного циррозом).

*Хронический алкогольный гепатит* имеет нерезко выраженные симптомы с изменениями биохимических показателей.

*Цирроз* обуславливает гепатоспленомегалию, при его декомпенсации возможно появление асцита, гидроторакса, отеков, кровотечений. Асцит у больных алкогольным циррозом появляется обычно раньше, чем при циррозе вирусной этиологии.

**Течение и тяжесть заболевания.** Больные обращаются с жалобами нередко только после появления признаков острого алкогольного гепатита (желтуха) или цирроза (желтуха, асцит). Течение заболевания во многом зависит от того, продолжает ли больной злоупотреблять алкоголем, в последнем случае АБП быстро прогрессирует.

**Методы обследования и диагностика.** Стандартом диагностики АБП является *биопсия* печени, которая позволяет подтвердить поражение печени и алкогольную этиологию патологического процесса. Кроме того, используют неинвазивные методы: УЗИ печени, сцинтиграфию печени, биохимические исследования крови (см. выше).

**Клинико-фармакологические подходы к терапии АБП.** В первую очередь больному категорически запрещают употребление алкоголя. При алкогольной зависимости пациенту может потребоваться помощь нарколога. Во многих случаях

отказ от алкоголя приводит к обратному развитию патологических изменений печени (стеатоза и гепатита).

Необходимо полноценное питание с достаточным количеством витаминов.

Больным тяжелым алкогольным гепатитом показаны глюкокортикостероиды (короткий курс лечения метилпреднизолоном), что позволяет почти вдвое снизить смертность. Влияние глюкокортикостероидов на выживаемость сохраняется в течение 1 года, но на фоне прогрессирования цирроза печени эффективность препаратов уменьшается.

Для терапии хронических форм АБП применяют эссенциальные фосфолипиды. При развитии цирроза единственным эффективным методом терапии остается трансплантация печени. Симптоматическое лечение включает диету, прием лактулозы (см. выше) и гепатопротекторов.

#### **22.4. Хронический холецистит**

Хронический холецистит - воспалительное заболевание стенки желчного пузыря с нарушением циркуляции желчи или в присутствии камней.

**Эпидемиология.** Частота составляет 6—7 на 1000 населения; женщины болеют в 3—4 раза чаще мужчин.

**Этиология и патогенез.** Основной причиной холецистита является условно-патогенная флора, чаще грамотрицательная: кишечная палочка (40%), стафилококки (15%), энтерококки (15%), стрептококки (10%) протей (2%), дрожжевые грибы (2%), синегнойная палочка, шигеллы, протозойная инфекция, смешанная инфекция (2%). Микрофлора может попасть в желчный пузырь гематогенным (с током крови), лимфогенным (через систему лимфатических сосудов) или контактным (из общего желчного протока или из внутривенных протоков) путем.

К заболеванию предрасполагают застой желчи и повреждение стенок желчного пузыря.

Хронический холецистит часто связан с паразитарной инфекцией (описторхоз, фасциолез, лямблиоз, аскаридоз и др.).

**Симптомокомплекс хронического холецистита.** Основным симптомом является боль в правом подреберье, возможна иррадиация в правую лопатку, правую половину грудной клетки, ключицу, поясницу.

Боли провоцируются обильной, жирной, острой пищей, газированными напитками, психоэмоциональным напряжением.

Диспепсический синдром проявляется тошнотой, рвотой, отрыжкой, горечью во рту по утрам, изменением аппетита, плохой переносимостью некоторых видов пищи (жиры, алкоголь, уксус и др.). Рвота не приносит облегчения.

При обострении хронического холецистита возникает гипертермия, нарушается функция кишечника (вздутие живота, запоры).

При закупорке желчных протоков возникает холестатический синдром развивается механическая желтуха.

При прогрессировании холецистита и неадекватной терапии возможно развитие осложнений: холангита, перфорации желчного пузыря, водянки и эмпиемы желчного пузыря, образование камней.

**Методы обследования и диагностика.** Для диагностики важны характерные жалобы, болезненность при пальпации живота в проекции желчного пузыря (симптом Ортнера).

УЗИ наиболее информативно и доступно в выявлении патологии желчного пузыря. Кроме того, используют холецистографию, ретроградную панкреатохолангиографию. С помощью этих методов можно выявить неравномерность, извитость, изменения пузырного протока, перегибы, расширения желчного пузыря, оценить моторику желчных путей. Компьютерная томография и лапароскопия применяются в диагностически неясных случаях.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС.** При обострении показана госпитализация, при ремиссии возможно амбулаторное лечение.

Рекомендуется диета с исключением жареных, копченых блюд, газированных напитков, специй, холодных закусок. Питание должно быть дробным.

Назначают антибиотики (см. гл. 31).

При обострении, сопровождающемся болями, назначают спазмолитики (платифиллин, атропин, баралгин).

Хирургическое лечение показано при длительном неэффективном консервативном лечении, при отключенном желчном пузыре или резкой его деформации, присоединении панкреатита и холангита.

## 22.5. Клиническая фармакология гепатопротекторов

В группу гепатопротекторных средств включены Л С, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов, усиливающие их детоксицирующие функции, а также способствующие восстановлению функции печени после воздействия повреждающих факторов (например, после алкогольной интоксикации).

К гепатопротекторам (избирательно влияющим на печень) относятся препараты расторопши пятнистой — **легален, силибор**, а также адеметионин и эссенциале.

Действующее начало препаратов расторопши пятнистой — флавоноиды, обладающие антиоксидантной активностью (связывают свободные радикалы, подавляют перекисное окисление липидов), стимулирующие синтез рибосо-мальной РНК и белка, стабилизирующие клеточные мембраны.

**Показания.** Токсические повреждения печени (алкоголизм, интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов, лекарственные поражения) и их профилактика. Хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии). Состояния после инфекционного и токсического гепатита.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность.

### **Силибор**

**Фармакодинамика и механизм действия.** Силибор обладает антиоксидантной активностью, стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов. Курс лечения от 2 до 6 мес.

### **Силибинин**

**Фармакодинамика и механизм действия.** Силибинин взаимодействует со свободными радикалами в печени и переводит их в менее токсичные соединения, прерывая перекисное окисление липидов, препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур, стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию клеток печени. Тормозит проникновение в клетку некоторых гепатотоксических веществ (яд бледной поганки). Действие проявляется улучшением общего состояния

больных с заболеваниями печени, уменьшением субъективных жалоб, улучшением лабораторных показателей (снижение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, содержания билирубина).

Длительное применение силибинина достоверно увеличивает выживаемость больных циррозом печени.

**Фармакокинетика.** Абсорбция низкая и медленная (период полуабсорбции 2,2 ч), метаболизируется в печени путем конъюгации.  $T_{1/2}$  6 ч. Выводится преимущественно с желчью в форме глюкуронидов и сульфатов. Не кумулирует в организме. Происходит энтеропеченочная циркуляция.

**НЛР.** Аллергические реакции, редко послабляющее действие.

#### **Адеметионин**

Адеметионин относится к донорам метильных групп в реакциях трансметилирования.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Адеметионин активирует реакции транссульфурирования, например, при синтезе цистеина, таурина, глутатиона. Обладает гепатопротекторной активностью, что проявляется у больных циррозом повышением содержания глутамина в печени, увеличением концентрации цистеина и таурина и снижением уровня метионина в плазме крови.

При назначении препарата необходим систематический контроль концентрации остаточного азота в крови. В связи с тонизирующим эффектом препарат не рекомендуют принимать перед сном.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь 5%, при внутримышечном введении 95%, время достижения максимальной концентрации 2—6 ч. Связь с белками плазмы незначительная, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Независимо от пути введения значительно увеличена концентрация в спинномозговой жидкости. Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  1,5 ч. Выводится почками.

**НЛР.** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. **Эссенциале**

Эссенциале содержит эссенциальные фосфолипиды (являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл печени) в комплексе с витаминами группы В, никотиновой и пантотеновой кислотами.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Эссенциале улучшает функциональное состояние гепатоцитов в результате нормализации липидного и белкового обмена, повышения детоксикационной функции печени, восстановления структуры клеточной мембраны, нормализации фосфолипидзависимых ферментных систем. **НЛР.** Тошнота, гастралгия, аллергические реакции.

## **22.6. Применение лактулозы в фармакотерапии цирроза печени**

**Фармакодинамика и механизм действия.** Лактулоза оказывает слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей кальция. Под влиянием препарата происходит размножение *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus* в кишечнике, под действием которых лактулоза расщепляется с образованием молочной кислоты (в основном) и в меньшей степени частично муравьиной и уксусной кислот. При этом повышается осмотическое давление и снижается рН в просвете толстой кишки, что приводит к удержанию ионов аммония, миграции аммиака из крови в кишку и его ионизации, а также к увеличению объема каловых масс и усилению перистальтики

кишечника. Выведение связанных ионов аммония осуществляется при развитии слабительного эффекта. Действие наступает через 24—48 ч после введения (отсроченность обусловлена прохождением препарата через желудочно-кишечный тракт). Угнетает образование и абсорбцию азотсодержащих токсинов в проксимальном отделе толстой кишки. Снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50% и уменьшает выраженность гепатогенной энцефалопатии, улучшает психическое состояние и нормализует ЭЭГ. Снижает размножение сальмонелл. Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта.

**Показания.** Печеночная прекома и кома, печеночная энцефалопатия. Препарат применяют также при запорах, дисбактериозе кишечника, энтерите, вызванном сальмонеллами, шигеллами, синдроме гнилостной диспепсии (у детей раннего возраста в результате острых пищевых отравлений).

**Противопоказания.** Беременность, период лактации, ректальные кровотечения, подозрение на острый живот, непроходимость кишечника.

**НЛР.** Метеоризм, тошнота, диарея, при длительном лечении нарушение водно-электролитного баланса.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Антибиотики (неомицин) и антациды снижают эффект лактулозы. Не рекомендуется принимать лактулозу в течение 2 ч после приема других ЛС.

## 22.7. Клиническая фармакология желчегонных средств

**Холеретики** (стимулируют образование желчи). Истинные (увеличивают секрецию желчи и желчных кислот): содержащие желчные кислоты: холензим, холагол, холосас, дехолин; синтетические: циквалон, оксафенамид.

Растительного происхождения: мята перечная, пижма, шиповник. Гидрохолеретики (увеличивают водный компонент желчи): валериана, салицилат натрия, минеральная вода.

**Холекинетики** (повышают тонус желчного пузыря и снижают тонус желчных путей): сульфат магния, сорбит, ксилит, берберин, холецистокинин, об-лепиховое и оливковое масла, м-холинолитики, нитросорбит, эуфиллин.

Холеретики противопоказаны при выраженном воспалении желчного пузыря и желчных протоков и при гепатитах.

Холекинетики противопоказаны при дуоденальной и билиарной гипертензии.

Холеретики лучше использовать в фазе ремиссии и в сочетании с ферментными препаратами, а при гипокинетической дискинезии лучше использовать в сочетании с холекинетиками.

### Холензим

**Фармакодинамика.** Комбинированный препарат, оказывает желчегонное действие. Пищеварительные ферменты (трипсин, амилаза, липаза) и желчь облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что способствует их более полному всасыванию в тонкой кишке. Улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, нормализует процесс пищеварения.

**Показания.** В качестве желчегонного и пищеварительного ферментного средства при заболеваниях и функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта: хронический гепатит, хронический холецистит, хронический панкреатит, метеоризм, диарея неинфекционного генеза. Для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случае погрешностей в

питании (употребление жирной пищи, переедание, нерегулярное питание) и при нарушениях жевания, малоподвижном образе жизни, длительной иммобилизации.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, обтурационная желтуха.

**НЛР.** Аллергические реакции (чиханье, слезотечение, покраснение кожи, кожная сыпь).

**Осалмид** (оксафенамид)

**Фармакодинамика.** Желчегонное средство. Оказывает холеретическое и хокинетическое действие. Усиливает образование и выделение желчи, снимает спазм гладких мышц желчных путей и сфинктера общего желчного протока, снижает содержание холестерина и билирубина в крови.

**Показания.** Хронический холецистит, холангит, холелитиаз, холецистогепатит, для усиления желчеотделения перед дуоденальным зондированием.

**Противопоказания.** Острый гепатит, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, обтурационная желтуха.

**НЛР.** Диарея, аллергические реакции.

**Особые указания.** Рекомендуется сочетать с антибактериальными препаратами при острых воспалительных процессах в желчных путях и желчном пузыре; при сильных спазмах и сопровождающих их болях целесообразно назначать одновременно холиноблокаторы и другие спазмолитические средства.

**Хенодзоксихоловая кислота** (хенофальк)

**Фармакодинамика.** Физиологическая желчная кислота системы печеночно-кишечной регуляции; оказывает гипополипдемическое, желчегонное, холеретическое действие. Снижает синтез и адсорбцию холестерина, растворяет холестериновые желчные камни. Хенодзоксихоловая кислота — первичная желчная кислота, составляет 20—30% общего пула желчных кислот. Тормозит ферментативный синтез холестерина в печени, снижая активность гилрокси-3-метил-глутарил-СоА-редуктазы, что ведет к снижению содержания холестерина в желчи. Изменяет соотношение желчных кислот и холестерин в сторону преобладания хенодзоксихоловой кислоты в общем пуле желчных кислот. Изменяет желчь количественно и качественно: увеличивается объем секретлируемой желчи с повышением уровня конъюгированных желчных кислот.

**Фармакокинетика.** Быстро и хорошо всасывается после приема внутрь в тонкой кишке. В ходе энтерогепатической циркуляции метаболизируется с образованием литохоловой кислоты. Метаболиты выделяются с калом.

**Показания.** Холестериновые желчные камни (размер не более 15-20 мм) в желчном пузыре (заполненный камнями не более чем наполовину) при невозможности их удаления хирургическим или эндоскопическим методом.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, кальциноз камней, острый холецистит, холангит, гепатит, болезнь Крона, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), язвенный колит воспалительные заболевания пищевода, желудка, кишечника, синдром мальабсорбции, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность.

**НЛР.** Диарея, желчная колика, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, аллергические реакции (зуд, кожная сыпь).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Колестирамин, холестипол, алюминийсодержащие антациды снижают эффективность хенодзоксихоловой кислоты

Хенофальк усиливает эффект противодиабетических средств.

## 22.8. Хронический панкреатит

Хронический панкреатит является прогрессирующим заболеванием поджелудочной железы с признаками острого воспалительного процесса во время обострения, постепенным замещением паренхимы соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функций органа.

Выделяют 3 типа хронического панкреатита:

- хронический кальцифицирующий панкреатит (возникающий на фоне хронического алкоголизма);
- хронический обструктивный панкреатит (возникающий на фоне обструкции протока поджелудочной железы опухолью или камнем);
- хронический воспалительный панкреатит (этиология до конца неясна)

**Этиология и патогенез.** Одним из основных этиологических факторов являются алкоголь (употребление алкогольных напитков ежедневно более 20 г в пересчете на чистый этанол), прием ЛС (азатиоприн, гипотиазид, фуросемид, сульфаниламиды, тетрациклины, сульфасалазин, аспарагиназа, глюкокорти-костероиды, метронидазол, нитрофураны, нестероидные противовоспалительные средства), наследственная предрасположенность, недоедание (потребление менее 30 г жира и 50 г белка в сутки).

Хронический панкреатит может быть следствием острого панкреатита и поражения других органов желудочно-кишечного тракта: холецистита, язвенной болезни, заболеваний кишечника, печени.

**Симптомокомплекс хронического панкреатита.** Основной симптом - приступообразная или постоянная опоясывающая боль в верхней половине живота сопровождающаяся тошнотой, рвотой, понижением аппетита, метеоризмом, неустойчивым стулом или диареей. Боль часто иррадирует в левую половину грудной клетки, область сердца, левое плечо, усиливается или провоцируется нарушением диеты, употреблением жирной пищи, перееданием и особенно употреблением алкоголя.

**Течение и тяжесть заболевания.** На ранних стадиях развития хронический панкреатит проявляется обострениями либо острый панкреатит осложняется развитием хронического. Острыми атаками определяется болевой синдром.

При прогрессировании хронического панкреатита возможны развитие синдрома мальдигестии<sup>31</sup> со стеатореей<sup>2</sup> и похуданием, сахарного диабета, витамин В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, формирование холестаза в результате сдавления общего желчного протока<sup>3</sup>.

**Методы обследования и диагностика.** Наиболее информативным считается УЗИ, его чувствительность при хроническом панкреатите достигает 85%. Другим чувствительным методом обнаружения изменений в поджелудочной железе является компьютерная томография.

При подозрении на обструкцию протоков применяют эндоскопическую

<sup>31</sup> Синдром мальдигестии — синдром нарушения переваривания. Возникает в связи с нарушением переваривания при дефиците ферментов на мембранах и в полости тонкой кишки

<sup>2</sup> Стеаторея - выделение с калом большого количества жира (более 7-9 г при рационе, содержащем 100 г жира)

<sup>3</sup> Общий желчный проток проходит через толщу поджелудочной железы, где и может подвергаться сдавлению

ретроградную холангиопанкреатографию. Основной целью этого исследования является уточнение состояния протоков поджелудочной железы и желчных протоков.

Для подтверждения диагноза хронического панкреатита и его обострения обычно определяют содержание амилазы и липазы в крови. Эти ферменты при остром воспалении железы в большом количестве высвобождаются в кровь. Уровень амилазы быстро снижается при ослаблении остроты процесса, а повышенный уровень липазы в крови сохраняется значительно дольше. В крови возрастает содержание кислой фосфатазы (маркера лизосомальных ферментов), повышается уровень амилазы в моче.

Особый практический интерес представляет определение эластазы в кале. Данный метод основан на использовании высокоспецифичных моноклональных антител к панкреатической эластазе. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью и не изменяется при других заболеваниях.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения хронического панкреатита.** Лечение больных хроническим панкреатитом может быть консервативным или хирургическим. В начале заболевания при нерезко выраженных клинических проявлениях показано консервативное лечение. В далеко зашедших случаях с мучительными болями, не поддающимися консервативному лечению, при развитии механической желтухи, обусловленной обтурацией общего желчного протока, и осложнениях (киста, абсцесс) рекомендуется хирургическое лечение.

В основу терапии хронического панкреатита положены 3 принципа:

- соблюдение диеты (ограничение продуктов, стимулирующих деятельность поджелудочной железы), отказ от алкоголя;
- купирование болевого синдрома и предупреждение осложнений;
- коррекция экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.

При хроническом панкреатите показано частое, дробное питание с низким содержанием жира (30-40 г/сут) и достаточным количеством белка (80-120 г/сут). В фазе обострения в первые 1—3 дня назначают голод (по показаниям возможно парентеральное питание), прием антацидов, парентерально вводят  $H_2$ -гистаминоблокаторы, обеспечивают дезинтоксикационную терапию.

**Лечение обострений хронического панкреатита.** Для купирования болевого синдрома парентерально вводят баралгин или синтетический аналог сомато-статина сандостатин. При недостаточной эффективности можно использовать наркотические анальгетики — промедол (но не морфин).

При тяжелом обострении хронического панкреатита и высокой гиперферментемии традиционно применяют ингибиторы протеаз. Однако их применение оправдано и эффективно лишь в первые 4—5 сут, пока не подавлена внешняя секреция поджелудочной железы. Антиферментные препараты контрикал, гордокс, трасилол нейтрализуют ферментемию, снижают активность каллик-реин-кининовой системы, ингибируют протеазы, нормализуют реологические свойства крови и улучшают микроциркуляцию. Однако эти препараты неэффективны при деструктивных формах панкреатита и не предупреждают их развитие, целесообразность их использования в последнее время подвергается сомнению.

С первых суток обострения хронического панкреатита для профилактики

септических осложнений рекомендуется вводить антибиотики (полусинтетические пенициллины или цефалоспорины в обычных суточных дозах).

**Поддерживающая терапия** (вне обострений хронического панкреатита) включает заместительную терапию ферментами.

**Контроль эффективности лечения.** При оценке эффективности необходимо учитывать динамику болевого синдрома, массы тела, диспепсических расстройств (прекращаются диарея, метеоризм, рвота), отсутствие осложнений.

Об эффективности проводимой терапии свидетельствуют нормализация уровня ферментов поджелудочной железы в крови и моче, исчезновение стеатореи и креатореи.

**Контроль безопасности лечения** направлен на прогнозирование, предотвращение и купирование НЛР, что включает субъективную оценку больным своего состояния, динамику результатов объективных, функциональных и лабораторных методов исследования.

## **22.9. Основные принципы фармакотерапии пищеварительными ферментами**

Существует множество пищеварительных ферментных препаратов, различающихся по числу компонентов, энзимной активности, способу производства и формам выпуска. Подбор и дозы ферментных препаратов, а также их эффективность определяются 3 основными факторами.

- **Состав препарата и активность его компонентов.** Все ферменты можно условно разделить на 2 группы: панкреатин в чистом виде и панкреатин + компоненты желчи + гемицеллюлаза. Все ферментные препараты, изготовленные из животного сырья (поджелудочная железа свиней), содержат панкреатин. Панкреатин состоит из липазы, протеазы и амилазы. Препарат считается эффективным, если в 1 г панкреатина содержится около 40 000 ЕД липазы (единицы предложены Международной фармацевтической федерацией). Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира в тонкой кишке. При поступлении в кишку активность липазы быстро падает и составляет менее 8% исходной. В панкреатине протеазы представлены преимущественно трипсином. Наряду с протеолитической активностью трипсин способен инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор, в результате чего снижаются содержание холецистокинина в крови и панкреатическая секреция. Таким образом, трипсин является основным компонентом панкреатина, участвующим в регуляции панкреатической секреции по принципу обратной связи. Амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген) и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки.

Препараты панкреатина не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но снижают панкреатическую секрецию. В состав ряда ферментных препаратов наряду с панкреатином входят желчные кислоты и гемицеллюлаза. Желчные кислоты существенно изменяют действие препарата, такой препарат увеличивает панкреатическую секрецию, стимулирует моторику кишечника и желчного пузыря. Желчные кислоты повышают осмотическое давление кишечного содержимого и могут оказывать прямое повреждающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Основными **противопоказаниями** для назначения ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи, являются острый и хронический панкреатит, острые и хронические заболевания печени, диарея, язвенная болезнь,

воспалительные заболевания кишечника. Гемицеллюлаза в ферментном препарате

Таблица 22.2. Характеристика основных ферментных препаратов

Препарат	Форма выпуска	Состав						другие компоненты
		амилаза, ЕД	липаза, ЕД	протеаза, ЕД	желчь, г	гемицеллюлаза, мг		
Дигестал	Драже	5000	6000	300	0,025	0,05	-	
Мезим-форте	Таблетки	4200	3500	250	-	-	-	
Панзинорм	Драже	7500	6000	450 трипсин; 1500 химотрипсин, 50 пепсин	0,135	-	Соляная кислота 100 мэкв, аминокислоты 0,1 г	
Панкреатин	Драже	3500	4300	200	-	-	-	
Панкреофлат	Таблетки	5500	6500	400	-	-	Диметикон	
Панкурмен	Таблетки	1050	875	63	-	-	Экстракт куркумы	
Энзистал	Драже	5000	6000	300	0,025	0,05	-	
Фестал	Драже	3000	4500	300	0,025	0,09	-	
Фестал Н	Драже	4500	6000	300	-	-	-	
Креон	Микросферы в капсулах	9000	8000	450	-	-	-	
Панцитрат 10 000	Микротаблетки в капсулах	9000	10 000	500	-	-	-	
Панцитрат 25 000	Микротаблетки в капсулах	22 500	25 000	1250	-	-	-	

обеспечивает расщепление в кишечнике полисахаридов растительного

происхождения (перевариваемой клетчатки). Препараты различаются также по активности компонентов, что следует учитывать при их подборе для конкретного больного (табл. 22.2).

- **Форма выпуска препарата.** Большинство ферментных препаратов выпускаются в виде драже или таблеток диаметром 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания с пищевым химусом созданы высокоактивные ферментные препараты в виде микроtableт (панцитрат) и микросфер (креон), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты кишечнорастворимыми оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микрочастицы смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При рН дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются и ферменты начинают действовать на большой поверхности. Микроtableтированные и микросферические препараты имеют существенные преимущества перед традиционными таблетками и драже.

- **рН желудка** необходимо поддерживать на уровне более 3,5 для предотвращения необратимой инактивации ферментов, входящих в состав ЛС.

Для повышения рН используют блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), блокаторы протонной помпы или антацидные препараты.

**НЛР.** Болезненные ощущения во рту, раздражение кожи перианальной области, дискомфорт в животе, гиперурикемия, аллергические реакции на свиной белок, фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов бодочной кишки. Экстракты поджелудочной железы могут образовывать комплексы с олевой кислотой и нарушать ее всасывание.

# ГЛАВА 23

## БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

### 23.1. Функциональные заболевания кишечника

К функциональным заболеваниям кишечника относятся расстройства его двигательной (моторной) и транспортной (всасывательной и секреторной) функций без необратимых структурных изменений.

Международной рабочей группой по изучению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта («Римские критерии II», 1999 г.) предложены следующие рубрики для описания этой группы заболеваний:

- синдром раздраженного кишечника;
- функциональный метеоризм;
- функциональный запор;
- функциональная диарея.

**Эпидемиология.** Согласно статистическим данным, функциональными расстройствами кишечника страдают от 30 до 50% взрослого населения.

**Этиология и патогенез.** Функциональные расстройства кишечника могут быть следствием психоэмоциональных нарушений с развитием повышенной чувствительности рецепторов кишечника, эндокринных нарушений (диарея при тиреотоксикозе, атония кишечника и запор при недостаточности функции щитовидной железы), гинекологических заболеваний, нарушения естественной микрофлоры кишечника. К нарушению функции кишечника предрасполагают также малоподвижный образ жизни, нерациональное питание с дефицитом пищевых волокон, а также кишечные инфекции и другие болезни органов пищеварения.

Чаще всего заболевание развивается у лиц в возрасте 30-40 лет.

### **Симптомокомплекс функциональных расстройств кишечника.**

Основными клиническими симптомами являются боль или дискомфорт в животе (уменьшающиеся после дефекации), запор (дефекация реже 3 раз в неделю) или диарея (стул чаще 3 раз в сутки), изменение консистенции кала, нарушение акта дефекации (ложные позывы, неполное опорожнение кишечника), метеоризм, психоэмоциональные нарушения (снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность).

**Методы обследования и диагностика.** Диагностика функциональных расстройств кишечника основывается на жалобах больного, анамнезе заболевания, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования. В первую очередь исключают заболевания с органическими изменениями.

При пальпации живота у больных возможны болезненность по ходу кишечника, утолщение или растяжение отдельных его петель; в проекции слепой кишки можно выявить «шум плеска» (признак Герца) и/или урчание (симптом Образцова).

К инструментальным методам обследования относят:

- ирригоскопию (рентгенологический метод с использованием рентгеноконтрастного вещества), позволяющую определить локализацию воспалительного процесса, характер изменений рельефа слизистой оболочки и дискинезии кишечника;
- ректороманоскопию и колоноскопию, которые позволяют выявить гиперемия, отек, кровоточивость, эрозивные изменения слизистой оболочки или ее истончение и бледность при атрофическом процессе.

К эндоскопическим исследованиям прибегают чаще всего для исключения опухолей, болезни Крона (один из видов язвенного колита) и других заболеваний органической природы.

Изменения общего анализа крови, биохимических показателей бывают редко. При тяжелом течении заболевания возможны гипоальбуминемия, повышение концентрации триглицеридов, уменьшение содержания липидов, холестерина, нарушения ионного обмена, изменения показателей обмена витаминов и гормонов.

Для диагностики дисбактериоза определяют микрофлору кала, но более информативно исследование микрофлоры кишечного содержимого.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения функциональных расстройств кишечника.** Лекарственная терапия зависит от типа функциональных расстройств.

Больным рекомендуют соблюдать режим труда и отдыха, а также придерживаться диеты. Эффективны психотерапия, назначение (при необходимости) психотропных препаратов и целенаправленная симптоматическая фармакотерапия, которая способствует нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника и акта дефекации, процессов пищеварения и всасывания, восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

Если ведущим симптомом является **запор**, то важно уделить внимание коррекции диеты. Советуют употреблять продукты, содержащие грубую волокнистую клетчатку (хлеб из муки грубого помола, отварную морковь, свеклу, яблоки, капусту) и достаточное количество жидкости. Основой лекарственной

терапии являются слабительные средства (раздражающие рецепторы или увеличивающие объем каловых масс), но эти препараты не следует применять длительно из-за возможности развития толерантности. Медикаментозное лечение запоров служит дополнением к общегигиеническим мерам, диетотерапии, физической активности.

Если ведущим симптомом является **диарея**, то в первую очередь используют ЛС с обволакивающими, адсорбирующими, противовоспалительными свойствами: препараты висмута, аттапулгит, смекту, лоперамид, настои и отвары из листьев и кожуры плодов граната, коры дуба, листьев и плодов ежевики, травы зверобоя, плодов черники и черемухи, листьев и кожуры грецкого ореха.

Если ведущими симптомами являются **метеоризм и болевые ощущения**, то целесообразно назначение спазмолитических средств, так как в основе боли лежит спазм гладких мышц кишечника. С этой целью используют широкий спектр спазмолитиков, например антихолинергические средства, папаверина гидрохлорид, дротаверин.

**Оценка эффективности и безопасности лечения.** Эффективность лечения определяют по субъективной оценке больным своего состояния, положительной динамике результатов функциональных и лабораторных методов исследования

При оценке эффективности необходимо учитывать динамику диспепсических расстройств (прекращаются тошнота, метеоризм, рвота, повышается аппетит, исчезает горечь во рту, нормализуются частота и консистенция стула), уменьшение выраженности абдоминальных болей и болезненности живота при пальпации, а также отсутствие осложнений.

Контролируют общий и биохимический анализ крови, данные инструментальных методов исследования (ирригоскопия, ректоромано- и колоноскопия)

## 23.2. Клиническая фармакология миотропных спазмолитиков

### Папаверина гидрохлорид

**Фармакодинамика и механизм действия.** Спазмолитическое средство, оказывает гипотензивное действие. Ингибирует фосфодиэстеразу, вызывает накопление в клетке циклического 3',5'-АМФ и снижение содержания кальция, снижает тонус и расслабляет гладкие мышцы внутренних органов (желудочно-кишечный тракт, дыхательная и мочеполовая системы) и сосудов. В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь хорошо абсорбируется, проникает через гистогематические барьеры.  $T_{1/2}$  0,5—2 ч. Выводится почками (в виде метаболитов).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, атриовентрикулярная блокада, тяжелая печеночная недостаточность, детский возраст (до 6 мес).

**НЛР.** Аллергические реакции, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, снижение АД, запор, сонливость, повышение активности печеночных трансаминаз, эозинофилия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Папаверин снижает

противопаркинсонический эффект леводопы и метилдопы. В комбинации с барбитуратами спазмолитическое действие папаверина усиливается. При совместном применении с трициклическими антидепрессантами, прокаиномидом, резерпином, хиниди-на сульфатом возможно усиление гипотензивного эффекта.

Вазодилатирующее действие снижается при табакокурении.

### **Дротаверин**

Дротаверин — препарат, относящийся к донорам металльных групп в реакциях трансметилирования.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Миотропный спазмолитик. По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к папаверину, но оказывает более сильное и продолжительное действие. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов и перистальтику кишечника, расширяет кровеносные сосуды. Не влияет на вегетативную нервную систему, не проникает в ЦНС. Непосредственное влияние на гладкую мускулатуру позволяет использовать в качестве спазмолитика тогда, когда противопоказаны ЛС из группы м-холиноблокаторов (закрываются угольная глаукома, аденома предстательной железы).

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь хорошо всасывается. Биодоступность около 100%. Равномерно распределяется по тканям, проникает в гладкомышечные клетки. Время достижения максимальной концентрации 2 ч. Связь с белками плазмы 95—98%.  $T_{1/2}$  2,4 ч (после внутривенного введения). В основном выводится с мочой, в меньшей степени — с калом. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

**Показания.** Спазм гладких мышц внутренних органов - почечная колика, желчная или кишечная колика, дискинезия желчных путей и желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, спастический запор и т.д.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность; выраженная печеночная, почечная недостаточность и декомпенсация хронической сердечной недостаточности, атриовентрикулярная блокада II—III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия.

**НЛР.** Головокружение, сердцебиение, потливость, снижение АД, аллергические кожные реакции. При внутривенном введении возможны коллапс, атриовентрикулярная блокада, аритмии, угнетение дыхательного центра.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном применении дротаверин может ослабить противопаркинсонический эффект леводопы. Усиливает действие папаверина, бендазола и других спазмолитиков (в том числе м-холиноблокаторов), гипотензию, вызванную трициклическими антидепрессантами, хинидином и прокаиномидом. Фенобарбитал повышает спазмолитическое действие дротаверина. Уменьшает спазмогенную активность морфина.

### **23.3. Клиническая фармакология слабительных средств**

Слабительные средства классифицируют (условно) по упрощенному механизму действия (на самом деле он более сложен, включает изменение транспорта ионов, функций нервных сплетений в кишечной стенке, выделение биологически активных веществ и т.д.):

- средства, раздражающие рецепторы кишечника (препараты растений, содержащих антрагликозиды; фенолфталеин, изафенин, бисакодил, касторовое масло);
- средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (солевые слабительные, препараты морской капусты);
- средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, оливковое и другие растительные масла).

Средства, раздражающие рецепторы кишечника

Препараты растений, содержащих антрагликозиды, состоят из Сахаров и производных антрацена, например эмолина и хризофановой кислоты.

Фармакодинамика. Метаболиты антрагликозидов — эмодин и хризофановая кислота экскретируются в толстую кишку, раздражают рецепторы ее слизистой оболочки и рефлекторно усиливают перистальтику (преимущественно толстой кишки), что приводит к более быстрому опорожнению кишечника и восстанавливает его нормальное функционирование, не мешая пищеварению. Действие наступает через 8—12 ч после приема.

Фармакокинетика. После всасывания в тонкой кишке препараты метаболизируются в печени с высвобождением эмолина и хризофановой кислоты. Эмодин и хризофановая кислота выделяются с мочой, грудным молоком, потом, придавая им желтый (в кислой среде) или красный (в щелочной среде) цвет.

**НЛР.** Коликообразные боли в животе, метеоризм, тошнота, рвота, утомляемость, кожная сыпь, диарея, нарушение водно-электролитного баланса, судороги.

Показания. Запор (гипо- и атония кишечника), вялая перистальтика толстой кишки (в том числе после операций, родов). Подготовка к рентгенологическим исследованиям.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, ущемленная грыжа, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, из половых путей, цистит, спастический запор, нарушение водно-электролитного баланса.

Ревеня корень (ревеня таблетки) принимают внутрь 1—2 раза в сутки.

Сеннозиды А+В принимают перед сном. При отсутствии эффекта через несколько дней увеличивают дозу.

Сеннозиды нарушают абсорбцию тетрациклинов.

Крушины кора применяется внутрь в виде сиропа, отвара, жидкого или сухого экстракта.

Фенолфталеин и изафенин влияют на слизистую оболочку кишечника, замедляя всасывание электролитов и воды и усиливая его перистальтику.

Фармакодинамика. Фенолфталеин и изафенин стимулируют преимущественно толстую кишку. Продвигаясь с каловыми массами по кишечнику, они угнетают  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу мембран клеток, блокируют всасывание ионов натрия и воды, стимулируя гладкомышечные клетки кишечника. Слабительный эффект развивается через 4—8 ч после приема. Кишечно-печеночная циркуляция пролонгирует их действие (эффект фенолфталеина длится 2—3 дня).

Фармакокинетика. Препараты частично всасываются в кровь и выделяются

почками, окрашивая мочу в красный цвет (в щелочной среде).

**НЛР.** Фенолфталеин не рекомендуется принимать длительное время в связи с кумулятивными свойствами и раздражающим действием на почки. Изафенин по сравнению с фенолфталеином менее токсичен. Описаны случаи токсического гепатита.

**Касторовое масло** при приеме внутрь гидролизуеться липазой в тонкой кишке с образованием рицинолевой кислоты, которая вызывает раздражение рецепторов кишечника (на всем его протяжении) и рефлекторное усиление перистальтики. Слабительный эффект наступает через 5—6 ч. Вызывает также рефлекторное сокращение миомерия.

**Противопоказания.** Отравление жирорастворимыми веществами, беременность, острые воспалительные заболевания кишечника (аппендицит).

**НЛР.** Метеоризм, тошнота, рвота, диарея, коликообразные абдоминальные боли. При длительном применении и передозировке возможны развитие меланоза кишечника, нарушения водно-электролитного баланса, судороги.

**Бисакодил** повышает секрецию слизи в толстой кишке, ускоряет и усиливает его перистальтику. Действие обусловлено прямой стимуляцией нервных окончаний в слизистой оболочке кишечника.

**Противопоказания.** Ущемленная грыжа, кишечная непроходимость, боли в животе неясного генеза, кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

**НЛР.** Возможны коликообразные боли по ходу кишечника, диарея, что может привести к чрезмерным потерям жидкости и электролитов.

### **Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого**

К этой группе относят солевые слабительные, гидрофильные коллоиды.

#### **Солевые слабительные**

**Фармакодинамика.** Солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат, карловарская, моршанская соли, макроголь) практически не всасываются при приеме внутрь, создают высокое осмотическое давление и удерживают воду в кишечнике, вызывая его растяжение, усиление перистальтики и учащение дефекации. Кроме того, натрия сульфат оказывает прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Солевые слабительные также увеличивают секрецию холецистокинина клетками слизистой оболочки тонкой кишки, расслабляют сфинктер Одди (мышечный жом при впадении общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку). Слабительный эффект препаратов развивается через 4—6 ч после приема, поэтому их обычно назначают утром натощак.

**Показания.** Для быстрого и сильного слабительного эффекта назначают однократно. В связи со способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника солевые слабительные применяют при отравлениях.

**Макроголь.** Высокомолекулярное вещество, представляющее собой длинные линейные полимеры, которые с помощью водородных связей способны удерживать молекулы воды. Увеличивает объем содержащейся в кишечнике жидкости, усиливая перистальтику. Восстанавливает рефлекс эвакуации, не изменяет рН химуса. Слабительное действие наступает через 24—48 ч после приема. Не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не подвергается метаболизму.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, эрозивно-язвенные поражения

слизистой оболочки толстой кишки, кишечная непроходимость (частичная и полная), абдоминальные боли неясной этиологии, беременность, период лактации.

**Гидрофильные коллоиды** (препараты морской капусты) при поступлении в желудочно-кишечный тракт сильно набухают и, увеличиваясь в объеме, вызывают раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника, приводя к усилению перистальтики и умеренному слабительному эффекту через 8-10 ч.

Противопоказаны при пиелонефрите, геморрагическом диатезе и других состояниях, при которых противопоказаны препараты йода. **Средства, размягчающие каловые массы**

Препараты этой группы (вазелиновое масло, миндальное масло, свечи с глицерином) не всасываются, размягчают каловые массы и облегчают их продвижение. Эффект развивается через 8—10 ч.

Свечи с глицерином при введении в прямую кишку слегка раздражают ее слизистую оболочку и рефлекторно стимулируют дефекацию. Противопоказаны при геморрое в стадии обострения, трещинах заднего прохода, воспалительных заболеваниях и опухолях прямой кишки.

#### 23.4. Клиническая фармакология ЛС для лечения диареи

**Аттапулгит** представляет собой природный очищенный коллоидный алюминиево-магниевый силикат, хорошо адсорбирующий различные вещества (в 7 раз больше, чем каолин). В кишечнике аттапулгит адсорбирует токсины, некоторые бактерии и газы, способствует нормализации кишечной микрофлоры, консистенции содержимого кишечника, уменьшает воспалительную реакцию слизистой оболочки кишечника. Не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

**Смекта** содержит активное вещество — диоктаэдрический смектит, оказывающий выраженное обволакивающее и адсорбирующее действие. Стабилизирует слизисто-бикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятствует ее разрушению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного действия ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов, а также других раздражителей.

#### **Лоперамид (имодиум)**

**Фармакодинамика.** Лоперамид снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника вследствие связывания с опиатными рецепторами кишечной стенки, уменьшая высвобождение ацетилхолина и простагландинов. Замедляет перистальтику и увеличивает время прохождения кишечного содержимого. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь хорошо всасывается, действие развивается быстро и продолжается 4—6 ч, связь с белками плазмы 97%. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.  $T_{1/2}$  9-14 ч. Полностью метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью (в виде конъюгированных метаболитов).

Основное **показание** к применению приведенных выше препаратов — симптоматическое лечение острой диареи различного генеза.

**Противопоказания.** Дивертикулез, кишечная непроходимость, острый язвенный колит, диарея на фоне псевдомембранозного энтероколита, дизентерии и

других инфекций желудочно-кишечного тракта.

**НЛР.** Запор, обусловленный их фармакодинамическими эффектами.

При диарее, связанной с нарушением состава микрофлоры кишечника, широко используют бифидумбактерин, колибактерин, бактисубтил, линекс.

**Бактисубтил** содержит споры бактерий штамма IP 5832 *Bacillus subtilis* (не входит в состав нормальной кишечной микрофлоры). Споры бактерий устойчивы к действию желудочного сока, прорастают в вегетативные формы в кишечнике. Вегетативные формы бактерий высвобождают ферменты, которые расщепляют углеводы, жиры, белки. В результате образуется кислая среда, противодействующая гниению. Препарат нормализует синтез витаминов группы В и К в кишечнике. Режим дозирования индивидуальный в зависимости от тяжести заболевания и без учета возраста и массы тела пациента.

**Линекс** поддерживает и регулирует физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, оказывает также иммуностимулирующее действие.

### 23.5. Клиническая фармакология прокинетики

При снижении тонуса кишечника рекомендуются прокинетики — метоклопрамид, домперидон, цизаприд.

**Домперидон** (мотилиум)

**Фармакодинамика.** Домперидон блокирует периферические и центральные (в триггерной зоне головного мозга) дофаминовые рецепторы, устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта и повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка. Оказывает противорвотное действие, успокаивает икоту и устраняет тошноту.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (прием после еды, а также сниженная кислотность желудочного сока замедляют и уменьшают абсорбцию). Время достижения максимальной концентрации 1 ч. Биодоступность 15% из-за эффекта первого прохождения через печень. Связь с белками плазмы 90%, плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Подвергается интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени, выводится через кишечник и почки, преимущественно в виде метаболитов.  $T_{1/2}$  7—9 ч, при выраженной почечной недостаточности увеличивается.

**Метоклопрамид**

**Фармакодинамика.** Метоклопрамид — специфический блокатор дофаминовых (D<sub>2</sub>) и серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов, угнетает хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру.

**Фармакокинетика.** Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность при приеме внутрь 75%. Быстро распределяется в тканях, легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком, связь с белками плазмы около 30%. Препарату свойствен эффект первого прохождения через печень.  $T_{1/2}$  4—6 ч, при почечной недостаточности 14 ч. Выводится почками в течение 24—72 ч (85% дозы), 30% в неизменном виде.

**Цизаприд**

**Фармакодинамика.** В отличие от метоклопрамида и домперидона цизаприд ускоряет опорожнение желудка и двенадцатиперстной кишки, продвижение пищи

по тонкой и толстой кишкам, снижает порог антральной стимуляции. Клинический эффект развивается через 30—60 мин после приема внутрь.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь полностью всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается через 1—2 ч, подвергается интенсивному метаболизму при прохождении через печень и стенку кишечника, биодоступность около 40%. Связь с белками плазмы 98%.  $T_2$  7-10 ч. Метаболизируется в печени при участии цитохрома P450. Проникает в грудное молоко (незначительное количество). Выводится преимущественно в виде метаболитов (90%), с мочой и калом в эквивалентных количествах.

**Показания к назначению прокинетики.** Рвота, тошнота, икота, атония желудочно-кишечного тракта, рефлюкс-эзофагит, дискинезия желчных путей, метеоризм. В составе комплексной терапии: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ускорение перистальтики при рентгеноконтрастных исследованиях желудочно-кишечного тракта.

**Противопоказания.** Кровотечения в желудочно-кишечном тракте, кишечная непроходимость, эпилепсия, глаукома, болезнь Паркинсона, пролактин-зависимые опухоли, рвота при лечении нейролептиками или при их передозировке. Беременность (I триместр), период лактации, ранний детский возраст (до 2 лет). Удлинение интервала Q-T на ЭКГ, выраженная брадикардия.

**НЛР.** Запор или диарея, редко сухость во рту, при длительном приеме в высоких дозах гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла. Для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, экстрапирамидные расстройства (спазм лицевой мускулатуры, тризм, мышечный гипертонус).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Метоклопрамид усиливает действие этанола на ЦНС, седативный эффект снотворных средств, увеличивает эффективность терапии  $H_2$ -гистаминоблокаторами. Повышает всасывание парацетамола, диазепама, этанола, леводопы, тетрациклина, ампициллина (благодаря более быстрой эвакуации содержимого желудка), уменьшает всасывание дигоксина и циметидина (ускорение перистальтики кишечника). Нейролептики (особенно фенотиазинового ряда и производные бутирофенона) повышают риск развития экстрапирамидных симптомов при одновременном применении.

Циметидин, натрия гидрокарбонат снижают биодоступность домперидона. Антихолинергические препараты нейтрализуют действие домперидона.

При одновременном приеме цизаприда с бензодиазепинами, барбитуратами, парацетамолем, блокаторами гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, антикоагулянтами, а также с этанолом повышается их всасывание и усиливаются соответствующие эффекты. Под действием цизаприда уменьшается всасывание ЛС из желудка. Антагонистами цизаприда являются м-холиноблокаторы. Антихолинэстеразные препараты и м-холиномиметики усиливают эффект цизаприда. Циметидин ускоряет его абсорбцию. Ингибиторы изофермента 3A4 системы цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, миконазол, кларитромицин, флуконазол, тролеандомицин) увеличивают концентрацию цизаприда в плазме и повышают риск развития побочных эффектов. Препараты, удлиняющие интервал Q-T, повышают вероятность развития аритмий.

# ГЛАВА 24

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

К числу диффузных заболеваний соединительной ткани относятся ревматоидный артрит, ювенильный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, синдром Шегрена и др. Наиболее распространены ревматоидный артрит и системная красная волчанка, этиология которых неизвестна.

### 24.1. Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит рассматривают как распространенный хронический полиартрит с неспецифическим воспалением периферических суставов, обычно симметричным. Нередко наряду с суставным синдромом имеются системные проявления (см. ниже).

**Патогенез.** При ревматоидном артрите в суставах разворачиваются два взаимосвязанных процесса: активация и пролиферация иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, макрофагов) с выработкой аутоантител и выделением медиаторов воспаления и пролиферация клеток синовиальной оболочки, которые образуют агрессивную грануляционную ткань - паннус, разрастающуюся в суставе и разрушающую хрящ и субхондральную кость. Активация иммунной системы считается первичным процессом, запускающим пролиферацию синовиоцитов.

При ревматоидном артрите капилляры врастают в хрящ, способствуя проникновению паннуса и деструкции. Клетки паннуса размножаются, несут на своей поверхности большое количество молекул адгезии, выделяют протеолитические ферменты и разрушают близлежащие ткани — хрящ и субхондральную кость. Разрушение хряща и субхондральной кости приводит к образованию эрозий суставных поверхностей, деформации суставов с подвывихами, а затем к анкилозированию<sup>1</sup> суставов.

Эпидемиология. Распространенность составляет около 1%. Женщины болеют в 2—3 раза чаще мужчин.

Симптомы ревматоидного артрита. Заболевание может начинаться остро, с одновременного поражения многих суставов, или (чаще) прогрессирует постепенно.

Воспалительный процесс в суставе вызывает боль, припухлость и ограничение движения. Скованность и боль в мелких суставах кистей и стоп усиливаются к утру, после длительного пребывания в одном положении, и исчезают при движениях. Наряду с этим появляются нарушение сна, недомогание, дневная слабость, повышенная утомляемость, похудание.

Суставные проявления. Суставы деформируются, особенно заметна деформация межфаланговых суставов, они становятся веретенообразными. Типичным для ревматоидного артрита считают отклонение пальцев рук в локтевую сторону (ульнарная девиация) и одновременное соскальзывание сухожилий разгибателей с пястнофаланговых суставов.

К системным проявлениям ревматоидного артрита относятся подкожные ревматоидные узелки (плотные подкожно расположенные узелки в области костных выступов, около суставов и на разгибательных поверхностях), васкулит, плевральный или перикардальный выпот, синдром Шегрена (сухость слизистой оболочки рта, глаз и других слизистых оболочек).

Течение и тяжесть заболевания. Течение заболевания хроническое, ревматоидный артрит может начаться в любом возрасте, но наиболее часто между 25-50 годами. Заболевание может приводить к прогрессирующему разрушению как суставных, так и внесуставных структур.

Методы обследования и диагностика. Диагностика основывается на жалобах больного (боли в суставах и утренняя скованность). Большую информацию дает осмотр пораженных суставов (симметричное поражение и ульнарная девиация).

Главным серологическим признаком ревматоидного артрита является ревматоидный фактор, который выявляется у 80—90% больных (серопозитивный ревматоидный артрит) (табл. 24.1).

Типичные рентгенологические признаки ревматоидного артрита:

- симметричное увеличение объема околосуставных мягких тканей;
- околосуставной остеопороз костной ткани;
- сужение суставной щели;
- краевые эрозии суставов;
- отсутствие выраженных костных разрастаний.

Американская ревматологическая ассоциация предложила четкие диагностические критерии ревматоидного артрита. Диагноз ревматоидного артрита считается корректным только тогда, когда у больного имеются не менее 4 критериев. Длительность существования критериев 1—4 должна быть не менее 6 нед.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- утренняя скованность, продолжающаяся не менее 1 ч;
- артрит не менее чем 3 суставов;
- артрит суставов кисти (лучезапястных, пястнофаланговых или

проксимальных межфаланговых);

- симметричность артрита;
- ревматоидные узелки;
- выявление ревматоидного фактора в сыворотке крови методом, дающим в контрольной группе не более 5% положительных результатов;
- рентгенологические изменения (изменения в кисти — эрозии или явный околосуставной остеопороз).

## 24.2. Ювенильный ревматоидный артрит

Ювенильный ревматоидный артрит развивается до 16-летнего возраста и во многих отношениях сходен с ревматоидным артритом взрослых. При юве-нильном ревматоидном артрите поражение одного или нескольких суставов сохраняется в течение 3 мес и более. Чаще наблюдаются олигоартрит (50%) и полиартрит (40%). У детей младшего возраста заболевание протекает в тяжелой форме (синдром Стилла), преимущественно с системными проявлениями. Эпидемиология. Распространенность составляет 1 на 1000 детей. Симптомы ювенильного ревматоидного артрита. Основное проявление (70%) — суставной синдром. Однако в отличие от ревматоидного артрита взрослых в патологический процесс наиболее часто вовлекаются крупные суставы — коленные, тазобедренные, голеностопные, лучезапястные, локтевые. У детей в патологический процесс вовлекаются шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы, в результате чего развивается патогномичная для детей микрогнатия — «птичья челюсть» с ограничением открывания рта. Вовлечение в процесс тазобедренных суставов отражается на осанке ребенка (усиливается лордоз), походка становится «утиной».

Одновременно с суставным синдромом развивается мышечная атрофия, преимущественно проксимальнее пораженного сустава. У части детей с тяжелым течением заболевания (до 30%) могут быть внесуставные проявления: длительная (недели, месяцы) фебрильная лихорадка, преимущественно в утренние часы, кожные высыпания, увеличение лимфатических узлов, сплено-мегалия, поражение сердца (миокардит, перикардит), поражение легких (пнев-монит), поражение глаз с прогрессирующим падением остроты зрения вплоть до полной слепоты.

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливают на основании критериев, перечисленных ниже.

Диагностические критерии ювенильного ревматоидного артрита (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- начало заболевания до 16-летнего возраста;
- поражение одного сустава или более с припухлостью/выпотом либо минимум два следующих признака: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений не менее 6 нед;
- исключение всех других ревматических заболеваний.

## 24.3. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — самое частое диффузное заболевание соединительной ткани у взрослых. Основные клинические проявления обусловлены

васкулитом с преимущественным поражением мелких сосудов. До 90% больных с системной красной волчанкой жалуются на суставные проявления от преходящих артралгий до острого полиартрита, возникающие иногда за несколько лет до появления других симптомов.

**Патофизиология.** Патологический процесс развивается главным образом в основной субстанции соединительной ткани с повреждением базальной мембраны клубочков почки, кожи, сосудов, плевры, перикарда и эндокарда.

Под воздействием ряда факторов (повышенная инсоляция, очаговая инфекция, ЛС, генетические факторы) возникают дефицит Т-супрессоров и компенсаторное увеличение числа В-лимфоцитов. В крови больного образуются аутоантигены к собственной ДНК. Вследствие реакции аутоантигена (собственная ДНК) с аутоантителами образуются циркулирующие иммунные комплексы, которые фиксируются на различных органах и тканях организма, вызывая иммунное воспаление (повышение уровня простагландинов, лейкотриенов, комплемента и др.). Аутоиммунные механизмы способствуют самоподдержанию и непрерывному прогрессированию патологического процесса.

Образование иммунных комплексов, их осаждение на базальной мембране сосудов приводят к распространенным васкулитам и нарушению микроциркуляции в различных органах и системах. В результате отложения фибрина и микротромбирования капилляров, артериол и венул развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что приводит к ишемии и геморрагиям в органах. Морфологически это проявляется дезорганизацией соединительной ткани и васкулитами. Поражаются практически все органы и ткани.

**Эпидемиология.** Распространенность составляет 1 на 1000 населения. Заболевание чаще встречается у молодых женщин (90%) и детей.

**Симптомы.** Заболевание может начинаться неожиданно с лихорадки, имитирующей острую инфекцию, или развиваться постепенно на протяжении месяцев, лет с эпизодами повышения температуры и общего недомогания. Возможны изменения любых органов и систем.

Наиболее частым симптомом системной красной волчанки является артрит (90%) с симметричным поражением преимущественно мелких и средних суставов. Разрушения кости обычно не происходит. При длительном течении артрита возможны сухожильные контрактуры с вторичной деформацией суставов.

На скуловых дугах появляется эритема в виде «бабочки».

Возможны также дискоидные изменения кожи и эритематозные, плотные макулопапулезные высыпания на открытых участках шеи, верхней части грудной клетки и локтях, язвы на слизистых оболочках. Часто бывают рецидивирующий плеврит (сухой или экссудативный), перикардит. Генерализованная лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов) отмечается в основном у детей и молодых пациентов, возможна спленомегалия (увеличение селезенки) (10% случаев).

При преимущественном поражении ЦНС преобладают головные боли, изменения личности, психозы, эпилептические судороги и др. Поражение почек может быть незначительным или, наоборот, неуклонно прогрессировать (волчаночный нефрит), приводя к смерти. Наиболее часто отмечается протеинурия.

**Методы обследования и диагностика.** Заподозрить системную красную

волчанку можно на основании жалоб и данных общего осмотра. Для системной красной волчанки специфичны антитела к ДНК. Обнаружение в крови особых Леклеток — менее специфичный признак заболевания (см. табл. 24.1). Большое клиническое значение имеют показатели крови, отражающие системную воспалительную реакцию — СОЭ и СРВ. Однако это неспецифические показатели, они не входят в диагностические критерии, так как могут повышаться при любом воспалительном процессе.

**Таблица 24.1.** Лабораторные показатели при диффузных заболеваниях соединительной ткани

Показа гели	Ревматоидный артрит	Ювенильный ревматоидный артрит	Системная красная волчанка
СОЭ (отражает активность заболевания)	Значительное и длительное повышение	Значительное и длительное повышение	Значительное и длительное повышение
Анемия (нарастающая)	Нормохромная, нор-моцитарная	Гипохромная	Гемолитическая
Лейкоциты	Редко нейтропения (2%)	Нейтрофильный лейкоцитоз с палочко-ядерным сдвигом	Лейкопения, лимфоцитопения
Ревматоидный фактор (латекс-тест)	Положительный (80-85%)	Не является маркером заболевания	Положительный (50%)
Антинуклеарные (анти-кератиновые) антитела	Высокий титр	Высокий титр (98%)	Высокий титр (95%)
Антитела к типичной ДНК	Нет	Нет	Специфичный тест, положительный в 50% случаев
Синовиальная жидкость	Мутная, вязкость снижена, цитоз 3000-50 000 лейкоцитов в 1 мкл, нейтрофилов > 50, стерильна	Мутная, вязкость снижена, цитоз 3000-50 000 лейкоцитов в 1 мкл, нейтрофилов > 50, стерильна	Желтая, прозрачная, вязкость высокая, цитоз 200-20000 в 1 мкл, нейтрофилов < 25 и/или воспалительные изменения (см. ревматоидный артрит)

Примечание. Титр - принятая в лабораторных исследованиях единица концентрации раствора.

При рентгенологическом исследовании у больных системной красной

волчанкой признаки эрозии суставов не определяются.

В последние годы в диагностике системной красной волчанки используют критерии, представленные ниже. Диагноз правомочен при наличии любых 4 критериев.

Диагностические критерии системной красной волчанки (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- сыпь в области скуловых дуг;
- дискоидная сыпь;
- повышенная светочувствительность кожи;
- язвы в полости рта;
- артрит; серозит;
- поражение почек; лейкопения менее  $4 \cdot 10^9/\text{л}$
- гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- неврологические расстройства; антитела к ДНК или Le-клетки;
- повышенный титр антинуклеарных антител.

#### **24.4. Основные принципы фармакотерапии диффузных заболеваний соединительной ткани**

Основой современной терапии ревматоидного артрита и системной красной волчанки является сочетанное назначение быстродействующих противовоспалительных препаратов (чаще НПВС, реже ГКС) и одного из средств длительного (базисного) действия.

Противовоспалительные препараты оказывают не только симптоматическое, но и отчасти патогенетическое действие. Эффективность противовоспалительных препаратов проявляется в течение 1-х суток после назначения, но почти так же быстро прекращается после отмены.

Базисные препараты по сравнению с противовоспалительными более глубоко подавляют воспалительный процесс путем тормозящего влияния на иммунные реакции и замедляют деструктивные изменения в суставах. Однако лечебное действие развивается медленно, в течение нескольких недель и месяцев.

##### **Основные цели терапии ревматоидного артрита:**

- подавить воспаление суставов и других тканей;
- предотвратить деформацию и сохранить функцию суставов и скелетных мышц;
- устранить значительные повреждения суставов для уменьшения боли и улучшения функции.

В остром периоде заболевания, когда боли значительны, рекомендуют постельный режим на непродолжительное время. В легких случаях достаточно периодического отдыха в постели. Локальный покой суставу обеспечивают съемные лонгеты. Как правило, рекомендуется обычное полноценное питание.

Традиционную основу лекарственной терапии ревматоидного артрита составляют **НПВС**.

У больных с выраженным болевым синдромом в первые дни терапии можно парентерально вводить НПВС, а в последующем давать их внутрь. Широко распространены НПВС для местного применения в виде мазей и гелей

(индометацин, кетопрофен, диклофенак) в терапии ревматоидного артрита имеют только вспомогательное значение.

**Глюкокортикостероиды** оказывают мощное и быстрое противовоспалительное действие. Кроме того, они обладают выраженной иммуномодулирующей активностью. При длительной терапии эффективность глюкокортикостероидов снижается, кроме того, они не способны предотвратить прогрессирующую деструкцию суставов, а при отмене у больных активным ревматоидным артритом возникает выраженное обострение. НЛР глюкокортикостероидов при длительной терапии заставляют назначать их только при отсутствии лечебного эффекта НПВС и у больных с системными проявлениями ревматоидного артрита.

Ревматоидные узелки и нетяжелые сенсорные нейропатии сами по себе не являются показанием к назначению глюкокортикостероидов. Пожилые пациенты (75-80 лет) с ревматоидным артритом, как правило, лучше переносят малые дозы преднизолона, чем НПВС, которые в этом возрасте чаще вызывают образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Относительные противопоказания к назначению глюкокортикостероидов: пептическая язва, гипертензия, сахарный диабет, глаукома. При длительной терапии малыми дозами глюкокортикостероидов серьезные осложнения возникают редко и хорошо поддаются коррекции даже при продолжающемся приеме глюкокортикостероидов (препараты кальция при остеопорозе, оме-празол или ранитидин при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.).

При лечении ревматоидного артрита широко применяется **внутрисуставное введение глюкокортикостероидов**, которое позволяет избежать их системного назначения. Длительность местного лечебного эффекта этих ЛС зависит от вида препарата. Наиболее продолжительное действие оказывают триамцинолона ацетонид и бетаметазона фосфат/дипропионат, метилпреднизолона ацетат, гидрокортизона ацетат, которые вводят каждые 7—14 дней. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев.

У детей с ювенильным ревматоидным артритом после введения в коленный сустав эффект в 40% случаев сохраняется 2 года и более.

Дозы препаратов зависят от размера пораженных суставов.

Повторные введения при необходимости делают с интервалами от нескольких недель до 3—4 мес в зависимости от степени и продолжительности лечебного эффекта.

Если после 2 инъекций в один и тот же сустав улучшения не отмечается, последующие введения не показаны.

Противопоказания для внутрисуставного введения глюкокортикостероидов: инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз.

Переносимость внутрисуставного введения глюкокортикостероидов обычно хорошая. НЛР: боль, временное обострение воспалительного процесса, инфицирование, особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную

терапию, локальная атрофия и депигментация кожи, дегенеративные изменения в суставе, образование свищевых ходов, разрывы сухожилий, системные эффекты.

Объем глюкокортикостероидов, вводимых в крупный сустав, не должен превышать 2 мл, в средний — 1 мл, в мелкий сустав — 0,5 мл. После введения необходимо обеспечить покой для сустава в течение 1—2 сут. Глюкокортикостероиды можно вводить одновременно не более чем в 3 сустава. Интервалы между инъекциями в один и тот же сустав должны быть как можно более длительными. Не рекомендуется вводить глюкокортикостероиды в суставы, являющиеся основной опорой тела, более 3 раз в год. Нельзя вводить глюкокортикостероиды непосредственно в сухожилия.

Базисная терапия. Базисные препараты, действующие медленно, в отличие от быстродействующих нестероидных противовоспалительных средств замедляют суставную деструкцию, влияют на иммунные процессы, сроки ремиссии, из-за кумулятивных свойств сохраняют действие несколько месяцев после отмены. К ним относятся метотрексат, соединения золота, D-пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин. Как правило, их назначают при недостаточной эффективности НПВС после 3 или 4 мес лечения. При быстром прогрессировании заболевания эти препараты назначают в более ранние сроки. Соединения золота обычно назначают в дополнение к НПВС, если они не подавляют в существенной мере воспаление суставов. Их действие развивается через 3—4 мес от начала терапии. При достижении максимального улучшения дозу постепенно снижают. Если с наступлением ремиссии препарат отменяют, то обычно через 3—6 мес снова развивается обострение. Если продолжать введение поддерживающих доз, достигнутое улучшение может сохраняться несколько лет.

Эффективность терапии ревматоидного артрита препаратами золота сопоставима с эффективностью метотрексата. Преимуществом является отсутствие значительной иммуносупрессии и развития интеркуррентных инфекций. Однако препараты золота вызывают множество НЛР, требующих отмены препарата.

Препараты золота противопоказаны при выраженных нарушениях функций печени, почек, беременности, а также при гематологических нарушениях.

В процессе терапии препаратами золота необходимо делать анализы мочи и крови (уровень гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарная формула и число тромбоцитов). Исследования повторяют в 1-й месяц перед каждой инъекцией препарата, а затем через каждые 1-2 нед.

В последние годы активно развивается новое направление в лечении ревматоидного артрита, так называемая биологическая терапия, при которой используют антитела, рецепторы к цитокинам и другие иммунологически активные препараты. Среди них наиболее перспективны методы, связанные с блокированием активности воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) путем введения моноклональных антител, антагонистов цитокинов или антагонистов цитокиновых рецепторов. К ним относятся лефлуномид, этанерцепт и инфликсимаб.

Существуют различные схемы лечения РА. По наиболее старой схеме лечение начинают с обеспечения покоя и использования нестероидных противовоспалительных средств, при отсутствии улучшения присоединяют амино-

хинолиновые препараты, затем — производные 5-аминосалициловой кислоты или препараты золота, а в дальнейшем — глюкокортикостероиды, цитостатики. Однако при применении такой схемы пациенты поздно начинают получать эффективные базисные препараты.

Современная схема «step-down bridge» предполагает комбинированную терапию метотрексатом, препаратом золота, аминохинолиновым препаратом (плаквенил), глюкокортикостероидом и цитостатиком с первых дней. По достижении эффекта препараты постепенно отменяют.

Хорошо зарекомендовала себя схема «sawtooth», когда в начале заболевания назначают активное базисное средство (метотрексат или соли золота), а затем меняют препараты каждые 2-3 года.

**Фармакотерапия системной красной волчанки**

Тактика лечения зависит от локализации и тяжести патологического процесса.

При умеренно выраженном или волнообразном процессе с лихорадкой, артритом, плевритом, перикардитом, головными болями или сыпью базисная терапия должна быть минимальной, а иногда ее вообще не требуется. Например, артралгии хорошо поддаются лечению НПВС. Можно применять аспирин, особенно при склонности к развитию тромбозов, но большие дозы аспирина при системной красной волчанке могут вызвать токсическое повреждение печени.

При тяжелой форме системной красной волчанки применяют глюкокортикостероиды. Начальная доза преднизолона составляет при гемолитической анемии 60 мг/сут, при тромбоцитопенической пурпуре 40—60 мг/сут, при выраженном полисерозите 20—60 мг/сут, при поражении почек 20—60 мг/сут (в сочетании с иммунодепрессантами).

Улучшение обычно наступает не ранее 4—12 нед терапии, и его может не быть, пока доза глюкокортикостероидов не будет снижена.

При активной системной красной волчанке или волчаночном нефрите показана комбинированная терапия (глюкокортикостероиды + иммунодепрессанты). Наиболее часто применяют азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг/сут или циклофосфамид в дозе 2,5 мг/(кг·сут). Возможно перемежающееся применение иммунодепрессантов: например, вводят внутривенно циклофосфамид (500 мг) с интервалами, зависящими от данных анализа крови.

При остром васкулите и тяжелом волчаночном поражении ЦНС используют такие же режимы терапии, как и при поражении почек. В качестве начальной терапии при поражении ЦНС часто применяют пульс-терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно в течение 1 ч) ежедневно 3 дня подряд. Одновременно внутривенно вводят циклофосфамид.

**При системной красной волчанке любой тяжести,** когда удастся подавить воспалительный процесс, подбирают минимальные поддерживающие дозы глюкокортикостероидов или других препаратов, снижая дозу не более чем на 10%. Интервалы между понижениями доз зависят от того, насколько быстро удалось достичь первоначального клинического улучшения. Результаты терапии оценивают по динамике клинических симптомов и лабораторных показателей.

Глюкокортикостероид для наружного применения подбирают с учетом локализации и характера поражения, имеет значение и лекарственная форма. При

системной красной волчанке предпочтительны глюкокортикостероидные мази средней активности и мягкого, щадящего местного действия, которые практически не вызывают системных НЛР (гидрокортизона 17-бутират, пред-никарбат, мометазона фуроат).

### **Пульс-терапия**

При диффузных заболеваниях соединительной ткани, в частности при ревматоидном артрите, применяют пульс-терапию. Показаниями к ее проведению являются высокая, рефрактерная к обычным методам лечения активность заболевания и выраженные системные проявления (тяжелый кожный васкулит).

Пульс-терапия заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикостероидов на короткий срок. Чаще применяют метилпреднизолон, который вводят в виде натрия сукцината в дозе 1—2 г внутривенно капельно в течение 30—60 мин 1 раз в день на протяжении 3—5 дней. Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 ч с последующим снижением в течение 6—7 ч, но в результате негеномного<sup>1</sup> механизма действия эффект отмечается через короткий промежуток времени (несколько минут). Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем в нормальных, а также в эритроцитах. Пульс-терапия позволяет добиться быстрого эффекта и снизить поддерживающие дозы глюкокортико-стероидов для приема внутрь.

Классическая пульс-терапия при ревматоидном артрите применяется редко, чаще внутривенно вводят большие дозы метилпреднизолона (250—1000 мг) в сочетании с цитостатиками — метотрексатом в дозе 20 мг или циклофосфаном в дозе 400—1000 мг.

При системной красной волчанке наряду с классической схемой пульс-терапии у больных пожилого возраста, особенно с тенденцией к гипертензии и поражению миокарда, можно использовать видоизмененные режимы (по 250—500 мг в течение 4—12 дней).

У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение ЦНС, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапия обязательно должна сочетаться с применением цитостатиков.

## **24.5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных ЛС**

НПВС очень широко применяются в клинической практике.

Большая популярность НПВС объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые бывают при многих заболеваниях.

НПВС классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры (табл. 24.2). В 1-ю группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС 2-й группы, дающие слабый, практически не имеющий клинического значения противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

С практической точки зрения важно, что препараты одной группы и даже близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру НЛР. Клиническая эффективность препарата может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции.

### Фармакодинамика

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (рис. 24.1).

Простагландины имеют разностороннюю биологическую активность: являются медиаторами воспалительной реакции, сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины.

**Таблица 24.2. Классификация НПВС**

<b>НПВС с выраженной противовоспалительной активностью</b>	
<b>Кислоты</b>	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин, сулиндак, этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота
<b>Некислотные производные</b>	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб
<b>НПВС со слабой противовоспалительной активностью</b>	
Производные антраниловой кислоты	Мефенамовая кислота, этофенамат
Пиразолонны	Метамизол, пропифеназон
Производные парааминофенола	Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак

В последние годы выделены два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку простаглан-динов,

регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй (ЦОГ-2), участвующий в синтезе простагландинов при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.). В связи с этим считается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ-1, причем препараты различаются по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы, что позволяет судить об их сравнительной активности и токсичности.

Так, выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 свойственна аспирину, индометацину, кетопрофену, пироксикаму, сулиндаку. Умеренную селективность в отношении ЦОГ-1 проявляют диклофенак, ибупрофен, напроксен, лорноксикам, умеренную селективность в отношении ЦОГ-2 — этодолак, ме-локсикам, нимесулид, набуметон, выраженную селективность в отношении ЦОГ-2 — целекоксиб, рофекоксиб.

Противовоспалительное действие НПВС может быть связано со стабилизацией мембран лизосом, торможением активации нейтрофилов и нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления. В реализации анальгезирующего эффекта в определенной степени могут играть роль нарушение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (метамизол) и активация опиоидных рецепторов (лорноксикам).

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикостероидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А<sub>2</sub>, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов — также важнейших медиаторов воспаления.

Развитие противовоспалительного эффекта отстает от анальгезирующего. Боль ослабевает в первые часы, а противовоспалительное действие наступает через 10-14 дней регулярного приема, причем при назначении напроксена или оксикамов еще позднее — на 2-4-й неделе.

**Анальгезирующий эффект НПВС** проявляется в большей степени при болях слабой и средней интенсивности в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны, чем наркотические анальгетики (группа морфина). В отличие от наркотических анальгетиков НПВС не угнетают дыхательный центр и не вызывают лекарственную зависимость.

**Жаропонижающий эффект.** НПВС способны снижать только повышенную температуру тела и не влияют на нормальную. Больных необходимо предупреждать о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие и не обладают ни антибактериальной, ни противовирусной активностью. При сохранении лихорадки, боли, ухудшении общего состояния больные должны обращаться к врачу.

**Антиагрегационный эффект.** В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее выраженной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который применяется при этом в низкой суточной дозе (75—250 мг) (см. п. 20.6).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

### **Фармакокинетика**

Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. В значительной степени (более 90%) связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие ЛС и способствуя усилению их эффектов. Многие НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. НПВС метаболизируются в печени, метаболиты выделяются почками.

### **Показания к применению НПВС**

- Ревматические заболевания. Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
- Неврологические заболевания. Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- Почечная, печеночная колика.
- Головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5 °С).
- Профилактика артериальных тромбозов.
- Дисменорея (купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции простагландина F<sub>2a</sub>; помимо анальгезирующего действия, уменьшается кровопотеря).

### **Противопоказания**

НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности. При необходимости применения наиболее безопасны (но не перед родами!) небольшие дозы аспирина.

**НЛР.** Основное негативное свойство НПВС — высокий риск развития нежелательных реакций желудочно-кишечного тракта. У 30—40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспепсические расстройства (боли в животе, тошнота, рвота и др.), у 10—20% — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2—5% - кровотечения и перфорации.

Ульцерогенный эффект лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС и в основном обусловлен ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия. Клинические симптомы почти у 60% больных, особенно у пожилых, отсутствуют и диагноз во многих случаях устанавливают при ЭГДС. Незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови со стулом (2-5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии. Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием.

Факторы риска гастротоксичности: женский пол, возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух НПВС или более.

Наибольшую гастротоксичность имеют аспирин, индометацин и пироксикам.

### **Методы улучшения переносимости НПВС:**

- одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. По данным контролируемых клинических исследований, высокой эффективностью обладает синтетический аналог простагландина E<sub>2</sub> мизопростол, позволяющий предупредить развитие язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Ингибитор протонного насоса омепразол имеет примерно такую же эффективность, как и мизопростол, но лучше переносится;

- изменение тактики применения НПВС:

- снижение дозы,

- переход на парентеральное, ректальное или местное введение,

- назначение кишечнорастворимых лекарственных форм. Однако отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт является не столько местной, сколько системной реакцией;

- применение НПВС, проявляющих селективность в отношении ЦОГ-2, особенно у пациентов группы риска.

Развитие язвы желудка у больного требует отмены НПВС и проведения специфического лечения. Продолжение приема НПВС, например, при ревматоидном артрите, возможно только при назначении мизопростала или омепразола и регулярном эндоскопическом контроле.

Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки:

- вследствие блокады синтеза простагландинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках и нарушению их функции. В результате возникают отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение АД. Наиболее сильно влияют на почечный кровоток индометацин и фенилбутазон;

- прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита (так называемая анальгетическая нефропатия) и тяжелой почечной недостаточности;

Факторы риска нефротоксичности: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Гематотоксичность наиболее характерна для НПВС группы пиразолидинов и пиразолонов, особенно для фенилбутафона. Самые грозные осложнения при их применении — апластическая анемия и агранулоцитоз. Фенилбутазон следует использовать только как препарат резерва и по возможности коротким курсом.

Гепатотоксичность состоит в основном в изменении активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях бывают желтуха, лекарственный гепатит.

Реакции гиперчувствительности - сыпь, отек Квинке, анафилактический шок (см. главу 18), бронхоспазм (см. главу 19). Описана аспириновая триада: сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина. Желательно избегать назначения аспирина больным бронхиальной астмой.

Нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, нарушением рефлекторных реакций, наиболее свойственна индометацину.

Синдром Рея развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Летальность очень высокая (до 80%). Не следует применять аспирин при вирусных инфекциях у детей до 12 лет.

**Правила назначения и дозирования.** Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может сильно различаться, поэтому неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

Лечение следует начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2-3 дня ее можно повышать. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз хорошо переносимых препаратов (ибупрофен) при сохранении ограничений для максимальных доз аспирина, индометацина, пироксикама. Следует учитывать, что противовоспалительный эффект аспирина проявляется только в дозах выше 4 г/сут.

При длительном курсовом лечении НПВС надо принимать после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их натощак, запивая стаканом воды. Наиболее быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте и, следовательно, дают более быстрый эффект напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимые (шипучие) формы аспирина и парацетамола. Для быстрого купирования болевого синдрома можно использовать также парентеральные лекарственные формы НПВС (диклофенак, кеторолак и др.).

Момент приема НПВС может определяться максимальной выраженностью симптомов заболевания (боль, скованность в суставах). Можно отходить от общепринятых схем (прием 2—3 раза в день), что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.

Одновременное применение двух НПВС или более нецелесообразно, поскольку эффективность таких комбинаций объективно не доказана (исключением может быть назначение парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта) и возрастает риск развития нежелательных реакций.

**Лекарственные взаимодействия.** При назначении в один и тот же срок НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. Однако они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других ЛС, что имеет существенное клиническое значение (табл. 24.3).

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- алюминийсодержащие антациды (алмагель, маалокс и др.) и холести-рамин снижают всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте;
- глюкокортикостероиды и медленно действующие (базисные)

противовоспалительные средства (препараты золота и др.) усиливают противовоспалительное действие НПВС;

- наркотические анальгетики и седативные препараты усиливают обезболивающий эффект НПВС.

## 24.6. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов

Глюкокортикостероиды — гормоны, которые вырабатываются в коре надпочечников. Термин относится также к полусинтетическим препаратам, таким, как преднизолон, дексаметазон и др., которые представляют собой производные гидрокортизона — наиболее активного природного глюкокортикостероида.

В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикостероида: *кортизон* и *гидрокортизон* (кортизол). Кортизон — биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон. Оба природных глюкокортикостероида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды.

Контроль за продукцией глюкокортикостероидов осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Ключевым органом в регуляции синтеза глюкокортикостероидов является гипоталамус, который реагирует на уровень гидрокортизона в плазме в крови и стресс. При низком уровне глюкокортикостероидов крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение и др.) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс адренокорти-котропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикостероиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикостероидов в крови гипоталамус перестает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи (рис. 24.2).

Выход глюкокортикостероидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8-2 импульсов, которые подчиняются циркадианному ритму. *Максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние утренние часы (6—8 ч) и резко снижается вечером и ночью.*

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикостероиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс глюкокортикостероид-рецептор проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регулятор-ные белки. Одним из важнейших является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу  $A_2$  и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Существует и теория негеномного действия глюкокортикостероидов, согласно которой эффекты реализуются не только через ядро, а через мембранные и цитоплазматические рецепторы. Благодаря этому некоторые глюкокортикостероидные эффекты могут развиваться быстрее, особенно при введении высоких доз внутривенно. Однако максимум фармакологической активности

глюкокортикостероидов приходится на тот период, когда их пиковые концентрации в крови уже позади.



**Рис. 24.2.** Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

### Фармакодинамика

#### Основные эффекты глюкокортикостероидов

**Водно-электролитный баланс.** Замедление выделения из организма натрия и воды в результате увеличения реабсорбции в дистальных почечных канальцах, усиление выведения калия (минералокортикоидная активность). Эти эффекты более присущи природным глюкокортикостероидам (кортизолу и гидрокортизолу), менее - полусинтетическим (преднизолону, преднизолону, метилпреднизолону). Фторированные препараты триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон минералокортикоидной активности не имеют.

**Углеводный обмен.** Повышение содержания глюкозы в крови из-за стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.

**Белковый обмен.** Угнетение синтеза и усиление процессов распада белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях. Это проявляется похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран.

**Жировой обмен.** Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, так как в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса — липогенез.

**Обмен кальция.** Глюкокортикостероиды уменьшают всасывание кальция в

кишечнике, способствуют его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой. В результате могут развиваться остеопороз, гипокальциемия и гиперкальциурия.

**Сердечно-сосудистая система.** Глюкокортикостероиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина II. Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. При надпочечниковой недостаточности снижается сердечный выброс, расширяются артериолы, ослабляется реакция на адреналин. В совокупности с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

**Противовоспалительное действие.** Глюкокортикостероиды угнетают все фазы воспаления. В их противовоспалительном действии играют роль многие факторы: ингибирование фосфолипазы А<sub>2</sub> и связанное с этим нарушение образования простагландинов и лейкотриенов (см. рис. 24.1), стабилизация мембран лизосом, уменьшение проницаемости капилляров, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетение пролиферации фибро-бластов и синтеза коллагена, подавление образования цитокинов лимфоцитами и макрофагами.

**Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие.** Глюкокортикостероиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Глюкокортикостероиды тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов, снижая их цитотоксическую активность, препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

**Кровь.** Глюкокортикостероиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению, но стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

После приема даже 1 дозы глюкокортикостероидов снижается уровень лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений в крови отмечается через 4-6 ч, исходное состояние восстанавливается через 24 ч. После завершения длительного курса глюкокортикостероидной терапии изменения в крови мо-

**Эндокринная система.** Введение глюкокортикостероидов сопровождается угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что обусловлено отрицательной обратной связью. Угнетение более выражено при длительном применении глюкокортикостероидов и/или использовании препаратов

Таблица 24.3. Влияние НПВС на эффекты других ЛС

Препараты	НПВС	Действие	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или строго контролировать уровень глюкозы в крови
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Антибиотики-аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Мониторинг концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВС в промежутках химиотерапии
Препараты лития	Все (в меньшей степени аспирин)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать аспирин, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать сочетания, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови
Антигипертензивные препараты: β-блокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ*	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон	Ослабление гипотензивного действия из-за торможения синтеза простагландинов в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Строгий контроль АД. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Диуретики	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон	Ослабление диуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности	Избегать НПВС при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска кровотечения из желудочно-кишечного тракта вследствие повреждения слизистой оболочки и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС, если возможно

продолжительного действия.

Глюкокортикостероиды снижают выработку половых гормонов в результате прямого подавления их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Глюкокортикостероиды хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5—1,5 ч. Пища несколько замедляет скорость всасывания, но не уменьшает его степень.

Глюкокортикостероиды для инъекций выпускаются в виде различных эфиров. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, оказывают быстрое и относительно кратковременное действие. В неотложных ситуациях являются препаратами выбора, их вводят внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1—2 ч. Ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, нерастворимые в воде, действие которых развивается медленно (несколько часов) и продолжается долго (несколько недель). Они предназначены для внутри- и околосуставного введения. При внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1—2 сут, максимумом через 4—8 дней и продолжительностью до 4 нед. Внутривенно их вводить нельзя.

**Метаболизм.** Глюкокортикостероиды метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон сначала подвергаются пресистемному метаболизму с превращением в активные формы — гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные Глюкокортикостероиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем все остальные.

**Распределение.** В плазме крови Глюкокортикостероиды связываются с белками (транскортин, альбумины), причем природные на 90%, а полусинтетические на 40-60%. Этим обусловлены более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикостероидов и их более высокая активность.

**Экскреция.** Экскреция неактивных метаболитов глюкокортикостероидов осуществляется почками. Природные Глюкокортикостероиды имеют наиболее короткий  $T_{1/2}$ , фторированные препараты — наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, поэтому коррекции дозы не требуется.

### **НЛР**

При системной глюкокортикостероидной терапии могут развиваться самые разнообразные НЛР (табл. 24.4). Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности применения глюкокортикостероидов.

Современные методы применения глюкокортикостероидов (например, альтернирующая терапия), ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития НЛР, но и повысить эффективность терапии. Однако при любом лечении необходим контроль за развитием НЛР (наблюдение за массой тела, АД, электролитным составом крови, состоянием желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы, органов зрения, определение глюкозы в крови и моче, контроль за развитием инфекционных осложнений).

**Таблица 24.4.** НЛР при приеме глюкокортикостероидов

<b>Система</b>	<b>НЛР</b>
Костно-мышечная	Остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости
Кожа	Кровоизлияния, утри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)
Регенерация	Нарушение заживления ран
УНС	Неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухоли мозга
Глаза	Глаукома (с возможным экзофтальмом), задняя субкапсулярная катаракта
Метаболические	Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Эндокринная	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушения менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет, манифестация латентного диабета
Сердечно-сосудистая	Гипертензия
Водно-электролитный баланс	Задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки, гиперосмолярная кома
Иммунитет	Активизация туберкулеза и других инфекций

**Инфекционные осложнения терапии глюкокортикостероидами.** Инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) чаще развиваются у пациентов с исходными нарушениями иммунитета. При их возникновении, помимо проведения специфической терапии, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикостероидов или перевести больного на альтернирующую терапию.

**Бактериальные инфекции** (как правило, в форме пневмонии или септицемии) возникают наиболее часто. Основными возбудителями являются стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

**Туберкулез.** Больные с положительными туберкулиновыми пробами подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, поэтому при длительной терапии глюкокортикостероидами они должны с профилактической целью принимать изониазид.

**Вирусные инфекции.** Применение глюкокортикостероидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 ч должен получить специфический иммуноглобулин. Если курс терапии глюкокортикостероидами превышает 2 нед, то применять живые вирусные вакцины не рекомендуется.

**Вторичная надпочечниковая недостаточность.** К наиболее тяжелым осложнениям терапии глюкокортикостероидами, потенциально опасным для жизни, относится вторичная надпочечниковая недостаточность, которая является следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикостероидов.

**Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы**

**Доза.** При приеме глюкокортикостероидов в физиологических дозах (для взрослого 2,5-5 мг/сут преднизолон или 10-30 мг/сут гидрокортизон) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. При более высоких дозах уже через 1 -2 нед отмечается нарушение функции коры надпочечников, а в дальнейшем может развиваться ее атрофия.

**Длительность курса лечения.** При курсе до 10 дней (в дозе не более 40 мг/сут преднизолон) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме в течение нескольких недель возможна атрофия коры надпочечников.

**Время приема.** Необходимо учитывать циркадианный ритм выработки глюкокортикостероидов (опаснее принимать 5 мг преднизолон вечером, чем 20 мг утром).

**Вид препарата.** Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы больше при приеме фторированных глюкокортикостероидов - триамцинолона, дексаметазона, бетаметазона с наиболее продолжительным действием.

**Клиника синдрома отмены глюкокортикостероидов.** Тяжесть синдрома отмены зависит от сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях появляются общая слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях (особенно при сильном стрессе) может развиваться классический аддисонический криз с рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикостероидов больные быстро умирают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности:

- за исключением неотложных состояний и специальных показаний, назначать глюкокортикостероиды в соответствии с циркадианным ритмом;
- максимально широко использовать альтернирующую терапию;
- при курсе лечения более 10 дней глюкокортикостероиды отменять с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолон (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3—5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу

медленнее — на 2,5 мг каждые 1-3 нед;

• после отмены глюкокортикостероидов, которые применялись на протяжении 2 нед и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного в стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикостероидами и.

### **Взаимодействия глюкокортикостероидов с другими ЛС**

Эффект глюкокортикостероидов усиливается при сопутствующем приеме эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикостероидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикостероидов), эстрогенов.

Действие глюкокортикостероидов ослабляют индукторы микросомальных ферментов печени — фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и др.

Глюкокортикостероиды ослабляют действие антикоагулянтов, противодиабетических и антигипертензивных препаратов.

Глюкокортикостероиды усиливают действие теофиллина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, НПВС.

### **Общие показания к лечению глюкокортикостероидами**

Существует 3 принципиально различных вида глюкокортикостероидной терапии.

**Заместительная терапия.** Применение глюкокортикостероидов в физиологических дозах при надпочечниковой недостаточности любой этиологии. Кортизон или гидрокортизон вводят с учетом циркадианного ритма —  $\frac{2}{3}$  дозы утром и  $\frac{1}{3}$  вечером. Другие препараты назначают 1 раз в день утром.

**Супрессивная терапия.** Применение глюкокортикостероидов при адреногенитальном синдроме в фармакологических (превышающих физиологические) дозах, что ведет к подавлению секреции АКТГ и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников;  $\frac{1}{3}$  суточной дозы кортизона или гидрокортизона обычно дают утром, а  $\frac{2}{3}$  дозы — вечером.

**Фармакодинамическая терапия.** Наиболее частый вариант использования глюкокортикостероидов, подразделяется на системную и местную. При системной терапии глюкокортикостероиды назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное и противошоковое действие. При системной фармакодинамической терапии можно использовать различные пути введения и режимы дозирования глюкокортикостероидов в зависимости от тяжести состояния больного (табл. 24.5). Наиболее предпочтительны препараты средней продолжительности действия - преднизон, преднизолон, метилпреднизолон (табл. 24.6).

Препараты длительного действия следует назначать коротким курсом. Дексаметазон имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит, отек мозга, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактан-та в альвеолах легких), лейкоз (замена преднизолона дексаметазоном при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения ЦНС).

### **Принципы длительной терапии**

Назначение глюкокортикостероидов только при неэффективности других

лекарственных средств. Исключения — надпочечниковая недостаточность, ад-реногенитальный синдром, опасные для жизни состояния.

Использование глюкокортикостероидов средней продолжительности действия.

Синдром, связанный с гиперсекрецией надпочечниками половых гормонов.

Таблица 24.5. Режимы дозирования глюкокортикостероидов при системной фармакодинамической терапии

Режим дозирования	Показания	Комментарий	Эффективность	~НЛР~
Внутрь, низкая доза (менее 10 мг преднизолона) 1 раз в день	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, ослабление симптомов заболевания	+	+
Средняя доза (более 10 мг преднизолона), альтернирующая схема (через день)	Легкие и среднетяжелые заболевания, поддерживающая терапия	Более редкое развитие НЛР, меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза 1 раз в день	Контроль активности заболевания	Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях, меньше НЛР, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
Мини-пульс (100-200 мг преднизолона в течение 2-5 дней)	Быстрый контроль активности тяжелого заболевания	Более быстрый эффект, возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно депо-глюкокортикостероиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	+++

Внутривенно пульс-терапия	Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект, возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++
---------------------------	--	---	------	------

**Таблица 24.6. Сравнительная активность глюкокортикостероидов**

Препарат	Эквивалентная доза, мг	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	T <sub>1/2</sub>	
				В плазме, мин	В тканях, сут
<b>Короткого действия</b>					
Гидрокортизон	20	1	1 1	90	0,5
Кортизон	25	0,8		30	0,5
<b>Средней продолжительности действия</b>					
Преднизолон	5 5 4	4	0,8 0,8 0,5	200	0,5-1,5
Преднизон		4		60	0,5-1,5
Метилпреднизолон		5		200	0,5-1,5
<b>Длительного действия</b>					
Триамцинолон	4	5		>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30		>300	1,5-3

Индивидуальный подбор дозы, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного на лечение, чем от возраста или массы тела.

Постепенное снижение дозы до минимальной, обеспечивающей клиническую стабильность после получения желаемого эффекта.

Учет физиологического циркадианного ритма выделения глюкокортикостероидов: в большинстве случаев препараты следует назначать в виде одной утренней дозы, возможно назначение  $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$  дозы утром, а оставшейся части — около полудня. Такая схема приема снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку утром эта система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокортикостероидов.

Перевод больного на альтернирующую терапию при стабилизации состояния.

#### Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия заключается в назначении глюкокортикостероидов через день в виде 1 дозы, которая должна быть в 2 раза больше той, которая использовалась до перевода на альтернирующую терапию.

Главное преимущество альтернирующей терапии заключается в меньшем

подавлении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, следовательно, снижении риска развития надпочечниковой недостаточности.

Больного переводят на альтернирующую терапию постепенно и только после стабилизации состояния. Для альтернирующей терапии пригодны только глюкокортикостероиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон), после приема 1 дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12—36 ч. Нельзя использовать глюкокортикостероиды длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), так как при их назначении даже через день риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не уменьшается.

Альтернирующая терапия *недостаточно эффективна* при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях.

### **Пульс-терапия**

Пульс-терапия заключается в кратковременном назначении сверхвысоких доз глюкокортикостероидов. Минимальное минералокортикоидное действие метилпреднизолона, более слабое, чем у преднизолона, влияние на желудочно-кишечный тракт и ЦНС делают его препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Обычно метилпреднизолон вводят в дозе 1-2 г/сут внутривенно капельно 1 раз в день в течение 3—5 дней.

Показаниями к проведению пульс-терапии являются тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего системные коллагенозы (системная красная волчанка, васкулиты, тяжелый ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, тяжелый анкилозирующий спондилит и др.). Пульс-терапию используют также при тромбоцитопенической пурпуре, острой травме спинного мозга, рассеянном склерозе.

У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение ЦНС, ревматоидный васкулит системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапию следует обязательно сочетать с применением цитостатиков (циклофосфан).

**Противопоказания** для назначения глюкокортикостероидов относительные их нужно принимать во внимание при планировании длительной терапии:

- сахарный диабет (особенно опасны фторированные глюкокортикостероиды);
- психические заболевания, эпилепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая артериальная гипертензия.

В неотложных ситуациях глюкокортикостероиды вводят без учета противопоказаний.

**Предосторожности при применении глюкокортикостероидов у беременных и кормящих матерей**

Глюкокортикостероиды хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные полусинтетические препараты в целом безопасны для плода, не

ведут к внутриутробному развитию синдрома Кушинга и угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Фторированные глюкокортикостероиды при длительном приеме могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и уродства.

Глюкокортикостероиды применяют для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Используют глюкокортикостероиды длительного действия, чаще дексаметазон. Препарат вводят внутримышечно матери при сроке беременности до 34 нед за 24—48 ч до ожидаемых родов.

Роженице, принимавшей глюкокортикостероиды в течение последних 1,5-2 лет, для предупреждения острой надпочечниковой недостаточности следует дополнительно вводить гидрокортизона гемисукцинат по 100 мг каждые 6 ч.

При кормлении грудью низкие дозы глюкокортикостероидов, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка, так как глюкокортикостероиды плохо проникают в грудное молоко. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ребенка.

### **Местное применение глюкокортикостероидов**

Местное применение глюкокортикостероидов позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития нежелательных системных реакций.

Местное введение глюкокортикостероидов:

- ингаляционное (в легкие или полость носа) (см. главу 19);
- внутрисуставное, околосуставное;
- внутрикожное (в рубцы);
- эпидуральное;
- внутриполостное (внутриперикардальное, внутриплевральное и др.);
- ректальное;
- наружное (кожа, глаза, уши) (см. п. 26.4).

**Внутрисуставное введение.** Для внутри- и околосуставного введения используют водонерастворимые инъекционные препараты глюкокортикостероидов. При этом создается высокая концентрация глюкокортикостероидов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, обеспечивается максимальное местное противовоспалительное действие с минимумом вероятности системных эффектов.

**Показания к внутрисуставному введению.** Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера. Внутрисуставное введение применяют при моно- или олигоартрите, а в случае полиартрита — при выраженном воспалении одного или нескольких суставов.

Длительность эффекта зависит от вида используемого препарата и составляет от 1 до 3 нед. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев.

**Противопоказания.** Инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз, внутрисуставной перелом, периартикулярный целлюлит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, сепсис, патология свертывания крови.

**Околосуставное введение** глюкокортикостероидов используется при

упорных, не поддающихся лечению другими препаратами воспалительных заболеваний околоуставных тканей с болевым синдромом и нарушением функции суставов.

**Показания.** Капсулит, тендовагинит, бурсит, эпикондилит, подошвенный фасциит, предплечный туннельный синдром.

Для периартикулярного введения желательно использовать *гидрокортизона ацетат* (5-25 мг), поскольку его действие короче и его отрицательное влияние на метаболизм соединительной ткани (нарушение синтеза белка) менее выражено, чем у других препаратов.

**НЛР.** Боль, временное обострение воспалительного процесса, инфицирование, локальная атрофия и депигментация кожи, дегенеративные изменения в суставе, асептический некроз кости, образование свищевых ходов (если по ходу иглы остаются кристаллы препарата), повреждение сухожилий или нервных стволов.

**Меры профилактики НЛР.** Строгое соблюдение асептики и антисептики, использование тонкой иглы, местных анестетиков, покой для сустава в течение 1—2 сут после процедуры, одновременное введение не более чем в 3 сустава, как можно более длительные интервалы между инъекциями в один и тот же сустав.

## 24.7. Клиническая фармакология ЛС для базисной терапии ревматоидного артрита

### Соединения золота

Соединения золота обычно назначают в дополнение к НПВС, если они не подавляют в существенной мере воспаление суставов. Парентерально вводят **ауротиомалат натрия и ауротиоглюкозу**.

Препараты золота воздействуют на Т-лимфоциты, нарушая их активацию и развитие аутоиммунной реакции, вводят внутримышечно 1 раз в неделю.

Эффективность терапии ревматоидного артрита препаратами золота сопоставима с метотрексатом. Преимуществом являются отсутствие значительной иммуносупрессии и меньший риск развития интеркуррентных инфекций. Однако препараты золота вызывают множество НЛР, требующих их отмены.

Препараты золота противопоказаны при выраженных нарушениях функций печени, почек, при беременности, а также при гематологических заболеваниях.

В процессе терапии препаратами золота необходимо контролировать мочу, уровень гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и число тромбоцитов. Эти исследования повторяют в течение месяца перед каждой инъекцией препарата, а затем через каждые 1-2 нед.

**НЛР.** Зуд, дерматит, стоматит, протеинурия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, диарея, гепатит, пневмонит.

При развитии любой НЛР лечение препаратами золота прерывают. При незначительных проявлениях (слабый зуд или единичные кожные высыпания) через 2 нед можно осторожно возобновить лечение.

В случае значительных осложнений применяют **димеркапрол** (препарат, связывающий золото) в дозе 2,5 мг/кг внутримышечно до 4—6 раз в сутки в первые 2 дня, а затем 2 раза в день в течение 5-7 дней.

При использовании ауротиомалата натрия, особенно хранившегося на свету,

возможна кратковременная реакция: прилив крови к лицу, тахикардия, обморок через несколько минут после инъекции. В таких случаях необходимо перейти к применению другого соединения золота — ауротиоглюкозы, не вызывающей подобных реакций.

Препарат золота для приема внутрь — **ауранофин**.

#### **D-пеницилламин**

При плохой переносимости или недостаточной эффективности препаратов золота используют **D-пеницилламин**, который значительно им уступает по эффективности и переносимости.

**НЛР** (до 40%), заставляющие прекращать лечение D-пеницилламином, наблюдаются чаще, чем при лечении золотом. D-пеницилламин может угнетать костномозговое кроветворение и вызывать протеинурию, нефротический синдром, холестатическую желтуху и другие серьезные осложнения (миастения, пузырчатка, синдром Гудпасчера, полимиозит, волчаночноподобный синдром и др.), а также кожные сыпи и расстройства вкуса. Появление первых признаков этих осложнений требует прекращения терапии. Исключением является расстройство вкуса, которое может пройти спонтанно. До начала лечения и каждые 2—4 нед в период терапии нужно делать анализ мочи и анализ крови с подсчетом тромбоцитов.

У детей из-за значительных нежелательных явлений препараты золота и D-пеницилламин не получили широкого применения.

#### **Производные 5-аминосалициловой кислоты**

Препараты из группы сульфаниламидов (**сульфасалазин, салазопиридазин**), которые применяются при лечении язвенно-некротического энтероколита, используют и при терапии заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит). По эффективности они не уступают D-пеницилламину, но превосходят его по переносимости.

Действие препаратов связано с антагонизмом в отношении фолиевой кислоты и антицитокриновым действием, подобным метотрексату.

**НЛР.** Тошнота, рвота, нейтропения, гемолиз, гепатит и кожные сыпи.

Существенных различий сульфасалазина и салазопиридазина по эффективности и переносимости нет. Однако некоторые пациенты один из этих препаратов переносят лучше, чем другой.

#### **Аминохинолиновые препараты**

Противомалярийные препараты (**хлорохин, гидроксихлорохин**) часто применяют в связи с их хорошей переносимостью, но в действительности это самые слабые среди базисных средств для лечения системных заболеваний соединительной ткани.

Действие препаратов обусловлено слабым цитотоксическим свойством и угнетением функции макрофагов. Их можно применять у больных с минимальными проявлениями суставного синдрома, так как эффект развивается медленно, через 3-6 мес непрерывного приема.

**НЛР** незначительны и встречаются редко: дерматит, миопатия и помутнение роговицы, как правило, обратимое. При первых же жалобах на зрение препарат отменяют. Переносимость гидроксихлорохина лучше.

## 24.8. Клиническая фармакология цитостатиков и ЛС иммуносупрессивного действия

Многие препараты, применяемые для химиотерапии злокачественных новообразований, оказывают иммуносупрессивное действие и могут использоваться в трансплантологии и лечении аутоиммунных заболеваний. Цитостатики объединяют сходный механизм действия и способность блокировать как В-, так и Т-клеточную клональную активацию. Наиболее широко используют азатиоп-рин, микофенолата мофетил, циклофосфамид, метотрексат. Другие противоопухолевые цитостатики, такие как хлорамбуцил, винкристин, винбластин, дак-тиномицин, в качестве иммуносупрессивных препаратов не используются.

Для более старых цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат) характерно действие на клетки многих тканей и органов, новые препараты (мизорибин, микофенолата мофетил, бреквинар натрия) более селективно влияют на иммунокомпетентные клетки.

**Циклоспорин** (циклоспорин А) активизирует Т-лимфоциты. Циклоспорин в настоящее время является наиболее распространенным препаратом в трансплантологии и при лечении некоторых аутоиммунных болезней.

**Механизм действия.** Циклоспорин селективно подавляет активность CD4 Т-лимфоцитов, угнетает ранние фазы клеточного ответа на антигены и регуляторные стимулы путем нарушения функции белков, участвующих в активации Т-лимфоцитов и экспрессии генов, кодирующих синтез цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ФНО). Циклоспорин также подавляет хемотаксис мононуклеар-ных фагоцитов, экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосов-местимости на мембранах антигенпрезентирующих клеток.

**Фармакокинетика.** Биодоступность циклоспорина при приеме внутрь составляет 20-50%. Жирная пища снижает биодоступность, если препарат принимают в мягких желатиновых капсулах, и не влияет на всасывание циклоспорина применяемого в виде микроэмульсии. Пиковая концентрация достигается через 1,3—4 ч после приема внутрь. Благодаря хорошей растворимости в жирах циклоспорин равномерно распределяется в организме (объем распределения 13 л/кг), особенно в печени, легких, почках, поджелудочной железе, селезенке, жировой клетчатке, лимфатических узлах, где концентрация препарата превышает плазменную. Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко, хотя преодолевает плацентарный барьер и выявляется в амниотической жидкости. 50—60% препарата аккумулируется в эритроцитах, 10—20% — в лейкоцитах, оставшаяся часть связывается с липопротеидами плазмы и в меньшей степени — с альбумином.  $T_{1/2}$  6 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием более чем 30 метаболитов, которые выделяются преимущественно с желчью. Элиминация снижается при нарушении печеночной функции и у пожилых пациентов.

**Показания.** Циклоспорин остается основным препаратом для предупреждения реакции отторжения трансплантата (при пересадке почек, сердца, печени и других органов) в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортико-стероидами. Его используют также при аутоиммунных заболеваниях: синдроме

Бехчета, эндогенном увеите, псориазе, атоническом дерматите, ревматоидном артрите, болезни Крона (один из видов язвенного колита).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Циклоспорин взаимодействует с широким кругом лекарственных препаратов вследствие влияния на цитохром P450. Концентрацию циклоспорина снижают барбитураты, карбамазепин, рифампицин, сульфаниламиды, фенитоин. Концентрация циклоспорина повышается при одновременном назначении амфотерицина В, эритромицина, кетоконазола, глюкокортикостероидов, некоторых антагонистов кальция (верапамил, дил-тиазем), доксициклина. Метоклопрамид увеличивает всасывание циклоспорина А.

**НЛР.** Циклоспорин оказывает нефротоксическое действие, которое часто заставляет отменять препарат. Реже развиваются гипертензия, гепатотоксичность, нейротоксичность, гирсутизм, гиперплазия десен, диспепсические явления.

**Дозы и режим дозирования.** При терапии циклоспорином необходимо проводить лекарственный мониторинг.

### **Азатиоприн**

Синтетическое производное 6-меркаптопурина. Иммунодепрессивное действие азатиоприна сильнее его цитотоксического эффекта.

**Фармакодинамика.** Азатиоприн подавляет пролиферацию всех быстроделющихся клеток, причем Т-лимфоцитов в большей степени, чем В-лимфоцитов, в результате нарушения синтеза ДНК. Азатиоприн оказывает повреждающее действие на клетки во время митоза, поэтому он эффективен как до, так и после введения антигена.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь около 20%. Максимальная концентрация достигается через 1—2 ч. Наиболее высокие концентрации создаются в тканях печени, кишечника, а также в почках, легких, селезенке, мышцах. Препарат быстро метаболизируется и имеет очень переменный  $T_{1/2}$  (в среднем около 5 ч). Азатиоприн и его метаболиты выводятся почками.

**Показания.** При пересадке органов (в первую очередь почки) для предупреждения реакции отторжения трансплантата в комбинации с циклоспорином или глюкокортикостероидами либо в виде монотерапии. Является препаратом резерва при некоторых аутоиммунных заболеваниях (тяжелый, рефрактерный к глюкокортикостероидам ревматоидный артрит).

**НЛР.** Угнетение костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), реакции желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, алоpecia, повышенная восприимчивость к инфекциям, мутагенность, канцерогенность.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном назначении с аллопуринолом повышается токсичность азатиоприна. При необходимости одновременного назначения этих препаратов необходимо снизить дозу азатиоприна на 25-35%.

### **Циклофосфамид**

**Фармакодинамика.** Циклофосфамид угнетает синтез ДНК как пролиферирующих, так и покоящихся клеток, подавляет активность В- и Т-лимфоцитов. В большей степени влияет на В-лимфоциты и соответственно на активность антителогенеза.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность более 75%. Связывание с белками плазмы низкое, подвергается метаболизму в печени. Пиковая концентрация достигается через 2—3 ч.  $T_{1/2}$  3-12 ч. Выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 5—25% в неизмененном виде.

**Показания.** Пересадка костного мозга. В низких дозах Циклофосфамид применяют при лечении аутоиммунных заболеваний, таких, как системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ревматоидный артрит, дерматомиозит.

**НЛР.** При назначении больших доз возможны развитие геморрагического цистита, кардиотоксичность, тяжелая панцитопения, инфекции, токсическое поражение почек. Реже развиваются анемия, тромбоцитопения. Редко возникают анафилактические реакции, геморрагический колит, гепатит, стоматит.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Циклофосфамид потенцирует угнетение костного мозга другими миелотоксичными препаратами. Возможны усиление кардиотоксичности при применении циклофосфамида с доксорубицином и усиление гепатотоксичности при одновременном применении с азатиоприном, хлорамбуцилом, глюкокортикостероидами, циклоспорином, муромунабом-СОЗ.

### **Метотрексат**

**Фармакодинамика.** Применение метотрексата в больших дозах приводит к подавлению фолатзависимых ферментов, синтеза пурина и соответственно к гибели пролиферирующих клеток, т.е. развивается преимущественно цито-токсический эффект.

При использовании в малых и средних дозах преобладает иммуносупрессивный эффект в результате подавления синтеза провоспалительных цитокинов, индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов, угнетения подвижности нейтрофилов. Метотрексат также подавляет гуморальное звено иммунной системы и снижает концентрацию иммуноглобулинов классов G, M и A.

**Фармакокинетика.** Максимальная концентрация достигается через 1-4 ч после приема внутрь и через 40 мин после внутривенного введения. Биодоступность 60—70%.  $T_{1/2}$  3-10 ч. Выводится преимущественно почками. Часть препарата связывается с тканевыми белками и может оставаться в тканях до 1 мес.

**Показания.** Терапия второй линии ревматоидного артрита. Лечение псориаза, рефрактерного к стандартной терапии, псориазического артрита. Дерматомиозит.

**НЛР.** Тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности трансаминаз. При длительном использовании метотрексата у 40% пациентов отмечается дозозависимая гепатотоксичность с возможным развитием фиброза и цирроза печени. Возможны угнетение костного мозга, пневмониты, анафилаксия. Оказывает тератогенное и канцерогенное действие.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Метотрексат повышает гепатотоксичность других ЛС. При сочетании с фенилбутазоном возрастает риск угнетения костного мозга. Пенициллин и пробеницид повышают, а фенитоин снижает концентрацию метотрексата в плазме. Параллельное назначение пириметамина, триамтерена, триметоприма может привести к усилению токсических эффектов метотрексата.

## **24.9. Неспецифические инфекции костей и суставов**

## **Гнойный артрит**

Гнойный артрит - инфекционное поражение синовиальных оболочек суставов.

**Этиология.** По этиологии гнойные артриты подразделяют на гонококковые и негонококковые. У взрослых негонококковые артриты развиваются преимущественно при заболеваниях суставов или нарушениях иммунитета. Гонококковые артриты составляют примерно половину всех случаев инфекций суставов у взрослых пациентов до 40 лет. Негонококковые гнойные артриты чаще всего вызываются золотистым стафилококком (70% случаев) и стрептококками. Грамотрицательные микроорганизмы обуславливают гнойный артрит реже, как правило, при предшествующих заболеваниях суставов, у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, или после хирургических вмешательств. Гонококковый артрит возникает вследствие диссеминации гонококковой инфекции.

**Симптомы.** Клинические проявления гнойного артрита включают общие симптомы (лихорадка, недомогание) различной выраженности и специфические симптомы (боль, гиперемия, отек, местное повышение температуры и нарушение функции пораженного сустава).

При исследовании крови можно выявить лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

**Методы обследования и диагностика.** Для установления диагноза и назначения адекватной терапии необходимо бактериологическое исследование синовиальной жидкости, включая бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму. Подсчет лейкоцитов в мазке синовиальной жидкости также имеет диагностическое значение, а наблюдение за динамикой этого показателя позволяет оценивать эффективность лечения. При гнойных артритах следует также проводить посев крови.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения гнойного артрита** (сведения об антибактериальных ЛС приводятся в главе 31). Основные направления в терапии гнойных артритов включают парентеральное введение эффективных антимикробных препаратов, удаление экссудата из пораженного сустава, обеспечение функционального покоя пораженного сустава в остром периоде, назначение нестероидных противовоспалительных средств.

Больным молодого и среднего возраста назначают цефтриаксон или цефотаксим. При обнаружении в мазках синовиальной жидкости грамположительных кокков показан оксациллин или ванкомицин.

Больным старше 40 лет назначают оксациллин + цефтриаксон или оксациллин + ципрофлоксацин.

**Оценка эффективности и безопасности лечения** (см. главу 31).

## **Остеомиелит**

Остеомиелит — инфекционное поражение костной ткани. По происхождению остеомиелит может быть гематогенным и остеогенным (посттравматический и обусловленный распространением инфекции из соседних пораженных тканей).

**Этиология.** Наиболее частый возбудитель остеомиелита во всех возрастных группах — золотистый стафилококк, при нозокомиальном остеомиелите особое значение имеют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA).

Чаще всего гематогенный остеомиелит встречается у детей до 12 лет. При этом, кроме золотистого стафилококка, возбудителем инфекции может быть  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), а у новорожденных — стрептококк группы В, реже встречаются энтеробактерии. У взрослых пациентов при гематогенном остеомиелите поражается позвоночник (особенно поясничный отдел). Кроме *S. aureus*, инфекцию могут вызывать грамотрицательные палочки. Остеомиелит этой локализации часто связан с инфекцией мочевых путей. При гематогенном остеомиелите примерно у половины пациентов в анамнезе есть указания на фурункулез или поверхностные стафилококковые инфекции, предшествующие остеомиелиту, у многих больных были травмы в области поражения. Остеогенный остеомиелит вызывают *S. aureus*, энтеробактерии, синегнойная палочка, при сосудистой недостаточности различного генеза (атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет и т.д.) — и другие аэробные и анаэробные бактерии. Остеомиелит у пациентов с гемоглобинопатиями (например, серповидно-клеточной анемией) вызывают *S. aureus* и *Salmonella spp.*

**Симптомы.** Гематогенный остеомиелит у детей часто острый, начинается внезапно с озноба, лихорадки, тошноты, рвоты. Появляются боли в пораженной кости и ограничение движений больной конечностью из-за мышечного спазма и боли. Вокруг пораженной кости появляются отек мягких тканей, гиперемия.

У взрослых гематогенный остеомиелит позвоночника начинается постепенно, проявляется болями в спине и шее, лихорадкой.

**Методы обследования и диагностика.** В крови больных обнаруживаются нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, анемия.

В первые дни заболевания изменения на рентгенограмме не выявляются позже определяются разрежение костной ткани, образование секвестров (омертвевших и склерозированных участков кости), утолщение и очаговое отслоение надкостницы, признаки формирования новой костной ткани.

При необходимости уточнить этиологию заболевания делают пункционную биопсию кости и посев материала из очага поражения. Обязательно проводят бактериологическое исследование крови. При отсутствии инородных тел и хорошем кровоснабжении очага поражения активная парентеральная антимикробная терапия обычно ведет к излечению.

При хроническом остеомиелите, признаком которого является формирование секвестров и персистирующего свищевого хода, лечение должно быть комбинированным — терапевтическим и хирургическим (удаление секвестров). Следует помнить, что свищевые ходы, открывающиеся на коже, колонизируются микроорганизмами, составляющими нормальную микрофлору кожи, поэтому по результатам микробиологического исследования отделяемого из свищей нельзя судить об этиологии инфекции и выбирать антибактериальный препарат для ее лечения.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения остеомиелита** (сведения об антибактериальных ЛС приводятся в главе 31). Препаратами выбора для лечения остеомиелита являются оксациллин, ванкомицин или цеф-триаксон.

**Оценка эффективности и безопасности лечения** см. главу 31.

# ГЛАВА 25

## БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ ВОДНО- ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Большинству заболеваний почек свойственны некоторые общие симптомы в различных сочетаниях:

- **олигурия** — выделение менее 500 мл мочи в сутки взрослым человеком со средней массой тела,

- **анурия** — практически полное отсутствие выделения мочи (менее 100 мл/сут);

- **полиурия** — выделение мочи более 2500 мл/сут;

- **гематурия** - присутствие крови в моче (при **микрогематурии** эритроциты в моче определяют при микроскопии, при **макрогематурии** кровь изменяет цвет мочи до красного или коричневого);

- **отеки** - симптом, обусловленный избытком натрия и воды во внеклеточном пространстве. На ранних стадиях избыток воды проявляется только увеличением массы тела больного, позднее отеки становятся явными. При заболеваниях почек отеки часто (но не всегда) локализуются на лице и более выражены в утренние часы;

- **анемия** (в почках происходит синтез эритропоэтина, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге);

- **вторичная артериальная гипертензия.** Прогрессирование почечной недостаточности может приводить к генерализованным отекам — **анасарке**, кроме того, избыточная жидкость может накапливаться:

- в плевральной полости - **гидроторакс**;

- в полости перикарда — **гидроперикард**;

- в брюшной полости — **асцит**.

К лабораторным симптомам поражения почек следует отнести:

- **протеинурию** — присутствие белка в моче;
- **снижение относительной плотности и осмолярности мочи;**
- увеличение концентрации **креатинина** в сыворотке (скорость образования креатинина в организме относительно постоянна, а экскреция креатинина происходит только путем фильтрации). В норме содержание креатинина в крови равно 0,04-0,13 ммоль/л. По уровню креатинина можно оценить **скорость клубочковой фильтрации** (см. главу 8).

### 25.1. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность (ОПН) — быстро и непрерывно нарастающая азотемия<sup>32</sup> и олигурия.

**Этиология и патогенез.** К ОПН может приводить ряд заболеваний и состояний, которые разделяют на 3 группы.

- **Преренальные:** массивные кровотечения, сепсис, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, ожоги (потеря жидкости и электролитов и повреждение нефронов миоглобином и гемоглобином), артериальная гипотония.

- **Постренальные:** простатит, опухоли мочевого пузыря, таза, камни в мочевых путях и другие состояния, затрудняющие отток мочи.

- **Ренальные:** острое поражение канальцев (ишемия, воздействие токсинов и рентгеноконтрастных препаратов, аминогликозидов, повреждения, вызванные миоглобином и гемоглобином), злокачественная артериальная гипертензия, острый гломерулонефрит (см. раздел 25.3), ДВС-синдром (см. раздел 20.4), обструкция артерий или вен, пиелонефрит, подагра, миеломная болезнь.

**Симптомокомплекс ОПН.** Основными симптомами ОПН являются олигурия или анурия, а также ежедневно прогрессирующее повышение уровня креатинина плазмы. В дальнейшем у больных повышается уровень сывороточного калия, возникают гипертензия, отеки, геморрагические осложнения.

Если развитие ОПН связано с шоком, ожогами, острой сердечной недостаточностью, диагностика, как правило, не вызывает затруднений. Появление гематурии может указывать на опухоль или острый гломерулонефрит. При выявлении в крови мочевой кислоты в большой концентрации и поражении суставов можно заподозрить подагру. В каждом случае ОПН следует выяснить, не принимает ли больной нефротоксичные ЛС — аминогликозиды, не получал ли он рентгеноконтрастные препараты.

**Течение.** ОПН излечима, выживаемость больных при своевременном лечении составляет 60%. К смерти чаще приводит не сама ОПН, а те заболевания, которые обусловили ее развитие (травмы, ожоги, ДВС-синдром и т.д.).

В течении ОПН выделяют 3 периода: продромальный (длительность зависит от причины ОПН), олигурический (от 1—2 дней до 6-8 нед) и постолигурический.

**Диагноз** устанавливается при нарастании уровня креатинина в крови и

<sup>32</sup> Избыточное содержание в крови азотистых продуктов белкового обмена (мочевины, мочевой кислоты, креатинина и др.) при заболеваниях почек, усиленном распаде тканевых белков, резком уменьшении содержания хлоридов и т.д.

прогрессирующей олигурии.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения ОПН.** Развитие ОПН часто можно предотвратить путем поддержания нормального ОЦК и адекватного уровня АД. Больным с острой кровопотерей и ожогами для этих целей переливают плазму, альбумин, солевые растворы. При гипотензии на фоне нормального объема циркулирующей жидкости (шок, сепсис) применяют сосудосуживающие агенты (дофамин) (см. главу 14).

При заболеваниях, сопровождающихся гемолизом и острым некрозом скелетных мышц, в крови и моче появляются гемоглобин и миоглобин, оказывающие повреждающее действие на почки. При обнаружении этих пигментов в моче необходимо применение маннитола и фуросемида до тех пор, пока пигмент не исчезнет из мочи.

При первых симптомах ОПН внутривенное введение высоких доз фуросемида в комбинации с маннитолом или дофамином иногда позволяет восстановить нормальный диурез.

В олигурическом периоде ОПН показан гемодиализ<sup>33</sup>. Кроме того, следует значительно (до 500 мл/сут) ограничить прием жидкости, исключить поваренную соль и продукты, богатые калием. Таким больным противопоказаны все ЛС, элиминация которых происходит через почки, а также рентгеноконтрастные препараты.

**Контроль эффективности и безопасности лечения** при ОПН касается в первую очередь водно-электролитного баланса и требует регулярного мониторинга объема отделяемой мочи, массы тела больного, уровня креатинина сыворотки, а также калия и натрия.

## 25.2. Хроническая почечная недостаточность

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) развивается в исходе множества патологических процессов, ведущих к нарушению и недостаточности экскреторной и регуляторной функций почек.

**Этиология и патогенез.** Причины ХПН:

- заболевания почек (гломерулонефрит);
- поражения почек при нарушении обмена веществ (сахарный диабет, подагра);
- диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка);
- хронические мочевые инфекции (пиелонефрит);
- артериальная гипертензия;
- воздействие токсических факторов.

Прогрессированию ХПН способствуют снижение объема циркулирующей крови и гипотензия, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, инфекции, обструкция мочевых путей, тромбоз почечных вен и воздействие нефротоксических веществ.

---

<sup>33</sup> Гемодиализ — выведение нежелательных веществ из крови путем их диффузии через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации.

**Симптомокомплекс ХПН.** Выделяют 3 стадии ХПН: снижение функциональных резервов почек, декомпенсированную почечную недостаточность, уремию.

На начальных стадиях ХПН (при снижении скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% должной) симптомы заболевания могут почти полностью отсутствовать, несмотря на повышение уровня креатинина и мочевины в крови. По мере прогрессирования заболевания больные отмечают слабость, повышенную утомляемость. Прогрессирование ХПН нередко сопровождается появлением нейропатии<sup>34</sup> и мышечных спазмов. Отмечаются потеря аппетита, тошнота, рвота, у больных с ХПН увеличивается риск развития эрозий и язв желудка. Задержка жидкости в организме проявляется отеками, гидротораксом, гидроперикардом и перегрузкой сердца увеличенным объемом циркулирующей крови, что может привести к развитию или прогрессированию сердечной недостаточности. Увеличение объема циркулирующей крови сопровождается повышением АД.

Лабораторные симптомы ХПН включают в себя увеличение концентрации в крови креатинина и мочевины, умеренный ацидоз, повышение уровня калия в сыворотке крови, анемию. Осмолярность мочи у таких больных близка к осмолярности плазмы.

**Диагностика ХПН** основывается на лабораторных данных — определении уровня креатинина и мочевины в крови и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, используют инструментальные методы — урографию, УЗ И. Важным прогностическим критерием является увеличение концентрации калия.

**Течение ХПН.** ХПН может прогрессировать с различной скоростью. Развитие гиперкалиемии, олигурии и перикардита свидетельствует о терминальной стадии заболевания, но и у этих больных применение гемодиализа, а в последующем трансплантация почки могут обеспечить благоприятный исход.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения ХПН.** Потребность больных с ХПН в гемодиализе<sup>35</sup> в нашей стране удовлетворяется лишь на несколько процентов, поэтому медикаментозное лечение приобретает особенно большое значение. Терапия больных с ХПН включает:

- ограничение потребления поваренной соли;
- ограничение потребления белка с целью уменьшения накопления в организме азотистых шлаков;
- ограничение поступления фосфора с пищей (увеличение концентрации фосфатов в крови больных с ХПН приводит к прогрессированию заболевания и дистрофии костной ткани). При выраженном снижении скорости клубочковой фильтрации применяют ЛС, препятствующие всасыванию фосфора в кишечнике (антацидные препараты, содержащие гидроксид алюминия и карбонат кальция);
- применение препаратов витамина D для борьбы с гипокальциемией;
- активную терапию артериальной гипертензии гипотензивными ЛС, не уменьшающими почечный кровоток (клонидин, лабеталол);

<sup>34</sup> Нарушение передачи нервных импульсов (в данном случае чаще повреждаются периферические нервы)

<sup>35</sup> Гемодиализ у больных с ХПН осуществляется путем периодического подключения к аппарату «искусственная почка»

- применение петлевых диуретиков;
- коррекцию ацидоза бикарбонатом натрия;
- применение эритропоэтина при лечении анемии, обусловленной ХПН.

Неэффективность консервативной терапии ХПН требует гемодиализа и трансплантации почки.

**Контроль эффективности и безопасности лечения ХПН** проводят по концентрации креатинина и мочевины в крови. Для контроля за безопасностью диуретиков измеряют концентрацию калия в крови и оценивают кислотно-основное состояние. О развитии у больного такого потенциально опасного осложнения, как гиперкалиемия, может свидетельствовать изменение зубца *T* на ЭКГ.

### 25.3. Острый гломерулонефрит

Острый гломерулонефрит (острый нефротический синдром) сопровождается диффузными воспалительными изменениями в клубочках с внезапным появлением гематурии, протеинурией и во многих случаях гипертензией, отеками и азотемией.

**Этиология и патогенез.** Острый гломерулонефрит — это иммунокомплексное заболевание. Наиболее часто его вызывает стрептококковая инфекция (реже острый гломерулонефрит возникает при бактериальном эндокардите, пневмонии, абсцессах, ветряной оспе, вирусном гепатите). При этом заболевании антигены стрептококка группы А вызывают продукцию антител, а образовавшиеся иммунные комплексы (антиген—антитело) откладываются в стенках капилляров клубочков, что ведет к их повреждению и повышению проницаемости.

**Эпидемиология.** Заболевают в основном дети, случаи заболевания взрослых редки (5% всех случаев).

**Симптомокомплекс.** Латентный период между инфекцией и развитием гломерулонефрита составляет около 2 нед. Основные симптомы: отеки, олигурия, гематурия, гиперволемия и артериальная гипертензия. В моче присутствуют эритроциты в виде эритроцитарных цилиндров и белок. В крови выявляются антитела к стрептококкам (антистрептолизин О, антистрептокиназы, антигиалуронидазы).

**Течение и тяжесть заболевания.** Прогноз при остром гломерулонефрите обычно благоприятный, но в 1% случаев у детей и в 10% случаев у взрослых заболевание прогрессирует с исходом в острую почечную недостаточность.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз ставят на основании клинических (предшествующая стрептококковая инфекция) и лабораторных (эритроцитарные цилиндры в моче, антитела к стрептококкам в крови) данных. В сложных случаях для уточнения диагноза проводят игольную биопсию почек.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения острого гломерулонефрита.** Специфического лечения острого гломерулонефрита не существует. Необходима санация хронических очагов инфекции, назначают симптоматическую терапию (гипотензивные ЛС, диуретики), ограничивают потребление поваренной соли, в некоторых случаях при затяжном течении эффективны глюкокортикостероиды.

## 25.4. Нефротический синдром

Нефротический синдром — комплекс симптомов, связанный с длительным и сильно выраженным повышением проницаемости клубочков почек для белка.

Главный признак — протеинурия, т.е. выделение белка с мочой более 3 г/(м<sup>2</sup> сут) отмечают также гипоальбуминемию (снижение концентрации альбумина в сыворотке ниже 25 г/л) и генерализованные отеки.

**Этиология и патогенез.** Нефротический синдром может развиваться в любом возрасте. Описаны случаи наследственного (семейного) нефротического синдрома. Этот синдром может возникать при ряде заболеваний, приводящих к хроническому поражению ткани почек:

- сахарном диабете (диабетическая нефропатия);
- амилоидозе;
- хроническом гломерулонефрите;
- аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, узелковый периартериит);
- лейкозах, лимфомах, миеломной болезни;
- лекарственном повреждении почек (препараты золота, пеницилламин, НПВС, препараты лития, неочищенный героин);
- инфекциях (острый гломерулонефрит, вирусный гепатит В, ВИЧ).

**Симптомокомплекс нефротического синдрома.** Ранним признаком является появление пенистой мочи. В дальнейшем у больных возникает протеинурия, снижаются концентрация белков в плазме, аппетит, появляются отеки, боли в животе и атрофия мышц. Нередко выявляют асцит и плевральный выпот.

**Методы обследования и диагностика.** Диагностика нефротического синдрома опирается на клинические симптомы и протеинурию более 2 г/(м<sup>2</sup> сут), но окончательный диагноз ставят на основании гистологического исследования ткани почки.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС.** Лечение нефротического синдрома направлено на основной патогенетический процесс. При иммунных поражениях почек показаны глюкокортикостероиды, в некоторых случаях проводится терапия цитостатиками. Выбор ЛС зависит от морфологической картины поражения ткани почек, поэтому всем больным с нефротическим синдромом производят биопсию. С симптоматической целью назначают гипотензивные ЛС, ограничивают потребление поваренной соли. На поздних стадиях нефротического синдрома показаны гемодиализ, трансплантация почки.

**Контроль эффективности проводимого лечения** основан на динамике лабораторных показателей (протеинурия, креатинин плазмы).

## 25.5. Пиелонефрит

Пиелонефрит - это неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, при котором одновременно или последовательно поражаются паренхима (преимущественно интерстициальная ткань) и лоханка почки<sup>36</sup>.

По течению пиелонефрит подразделяют на неосложненный и осложненный.

<sup>36</sup> В паренхиме почек происходит образование мочи, которая затем поступает в чашечки и лоханку почек, т.е. в анатомические образования, служащие для сбора мочи.

Неосложненной считается инфекция мочевых путей без обструктивных изменений и без серьезных сопутствующих заболеваний<sup>37</sup>. Осложненный пиелонефрит развивается у пациентов с обструктивными<sup>38</sup> изменениями мочевых путей (стриктуры — сужения мочеточника, камни, опухоли, гипертрофия предстательной железы, нейрогенный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс<sup>39</sup>), после инструментального обследования и лечения, при тяжелых сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, нейтропения).

**Этиология.** Неосложненные инфекции обычно вызваны микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae*. Основным возбудителем является кишечная палочка - *Escherichia coli*, реже — *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и др. При осложненной инфекции частота выделения *E.coli* снижается, чаще встречаются другие возбудители: *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и другие энтеробактерии.

**Симптомы.** Клиническая картина пиелонефрита включает общие симптомы (озноб, лихорадка, тахикардия, недомогание, возможны тошнота и рвота) и специфические признаки (боль в поясничной области, дизурические явления).

**Методы обследования и диагностика.** При исследовании крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, СРВ, гиперглобулинемию.

Важную информацию для диагностики пиелонефрита дает лабораторное исследование мочи. При микроскопии мочи, как правило, выявляют выраженную пиурию (лейкоцитурию), иногда лейкоцитарные цилиндры, бактери-урию. Бактериологическое исследование мочи позволяет выделить возбудитель инфекции. Бактериурия считается диагностически значимой при выделении микроорганизма в количестве более  $10^5$  колониеобразующих единиц в 1 мл мочи.

Дополнительные методы исследования (УЗИ почек, рентгенологические методы) не имеют большого значения при неосложненном пиелонефрите, при осложненной инфекции эти методы позволяют выявить и оценить осложняющие факторы (камни, гипертрофия предстательной железы и др.).

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения пиелонефрита** (сведения об антибактериальных ЛС приводятся в главе 31). При неосложненном пиелонефрите применение антибактериальных препаратов в сочетании с дезинтоксикационной терапией обычно приводит к быстрому и полному излечению. При осложненном пиелонефрите, помимо указанных мер, зачастую приходится использовать дополнительные (в том числе хирургические) методы лечения, направленные на устранение осложняющих факторов. Подходы к лечению пиелонефрита определяются формой заболевания (табл. 25.1).

**Контроль эффективности проводимого лечения.** Критериями эффективности антибактериальной терапии являются нормализация температуры, уменьшение выраженности симптомов заболевания и исчезновение бактерий и лейкоцитов в моче.

**Оценка безопасности лечения** см. 31.4.

<sup>37</sup> Часто при этом бывает внутривнепочечная канальцевая обструкция

<sup>38</sup> В данном случае под обструкцией понимается нарушение оттока мочи.

<sup>39</sup> Патологический ретроградный заброс содержимого мочевых путей в почку.

**Таблица 25.1.** Выбор препаратов для лечения пиелонефрита

Клиническая ситуация	Препараты выбора	Сроки лечения, дни
Легкий и среднетяжелый пиелонефрит	Фторхинолоны (офлоксацин, перфлорксацин, ципрофлоксацин) внутрь, амоксициллин/клавуланат	10-14
Тяжелый пиелонефрит	Парентеральные фторхинолоны (офлоксацин, перфлорксацин, ципрофлоксацин), амоксициллин/клавуланат	14
Осложненный пиелонефрит		
Бессимптомная бактериурия беременных	Амоксициллин, ампициллин	7-14
Пиелонефрит беременных	Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины второго-третьего поколения	14

### 25.6. Общие аспекты клинической фармакологии диуретиков

Структурно-функциональной единицей почки является нефрон<sup>40</sup>, который состоит из сосудистого клубочка, окруженного капсулой, системы извитых и прямых канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, нейрогуморальных элементов (рис. 25.1).

В результате фильтрации в клубочках почек образуется фильтрат (первичная моча), содержащий воду, глюкозу, аминокислоты, ионы бикарбонатов, фосфатов и другие соединения (ежедневно в организме образуется около 200 л клубочкового фильтрата). В дальнейшем при продвижении фильтрата по системе канальцев происходит его концентрирование, 99% воды и электролитов подвергаются обратному всасыванию — *реабсорбции*. Замедление реабсорбции всего на 1% приводит к увеличению объема мочи в 2 раза, поэтому ЛС, даже незначительно влияющие на процессы обратного всасывания электролитов в канальцах нефрона, способны вызывать существенное изменение *диуреза*<sup>41</sup>. Вместе с тем патологические процессы, приводящие к временному или постоянному изменению структуры клубочков и канальцев, способны вызывать серьезные изменения водно-электролитного баланса в организме.

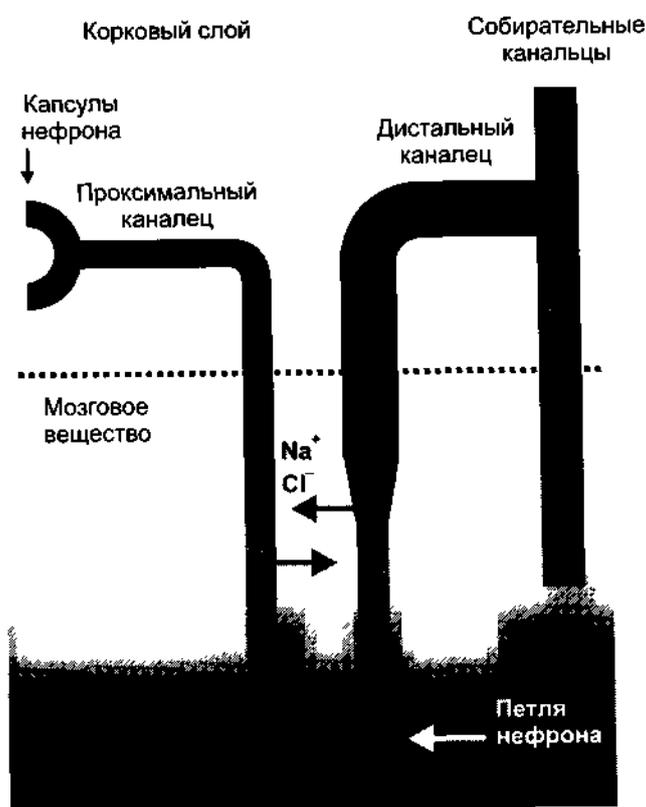
Препараты, влияющие на диурез, — *диуретики* имеют различные механизмы

<sup>40</sup> Нефрон — структурно-функциональная единица почечной ткани. В каждой почке взрослого человека насчитывается около миллиона нефронов. В зависимости от локализации различают нефроны, расположенные более поверхностно — корковые нефроны и расположенные ближе к мозговому слою — юкстамедуллярные нефроны.

<sup>41</sup> Диурез — объем мочи, выделяемый почками за определенный промежуток времени.

действия и влияют на процессы в различных участках нефрона (табл. 25.2).

Кроме того, существуют *внепочечные механизмы регуляции диуреза*. При снижении системного уровня АД ниже 90 мм рт. ст. (например, при шоке) происходят уменьшение почечного кровотока, снижение объема фильтрации и уменьшение диуреза. Критическим считается диурез менее 20 мл/ч. Классические диуретики в этой ситуации малоэффективны, так как при снижении фильтрации их проникновение в каналцы нефронов затруднено. Назначение ЛС, повышающих системное АД и/или увеличивающих почечный кровоток (добу-тамин, дофамин), приводит к увеличению диуреза.



**Рис. 25.1.** Строение нефрона. Области с высоким осмотическим давлением интерстици-альной жидкости обозначены более темным цветом.

**Проксимальные<sup>42</sup> каналцы нефрона.** В этом участке нефрона происходит активная реабсорбция натрия, сопровождающаяся изотоническим потоком воды в интерстициальное пространство. На реабсорбцию ионов в этом отделе влияют осмотические диуретики и ингибиторы карбоангидразы.

**Осмотические диуретики** (маннитол) - группа препаратов, фильтрующихся в клубочках нефрона, но плохо реабсорбирующихся в дальнейшем. В проксимальных каналцах нефрона они повышают осмотическое давление фильтрата и выделяются почками в неизменном виде с изоосмотическим количеством воды.

**Ингибиторы карбоангидразы.** Препараты этой группы (диакарб) уменьшают реабсорбцию бикарбонатов в проксимальных каналцах путем угнетения процессов гидратации двуокси углерода:



<sup>42</sup> Проксимальный - расположенный ближе (в данном случае ближе к клубочку) в отличие от дистального, расположенного дальше.

Таблица 25.2. Основные свойства различных групп диуретиков

Группа препаратов	Экскреция ионов						Экскреция натрия	Диуретический эффект	Влияние на кислотно-основное состояние
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ca <sup>2+</sup>				
Тиазидные диуретики	↑	↑	↑	↓	↓	↓	++	++	Алкалоз
Петлевые диуретики	↑	↑	↑	↓ или не изменяется	↑	↑	+++	+++	Не изменяется
Калийсберегающие диуретики	↑	↓	Не изменяется	↑	Не изменяется	↑	+	+	Ацидоз*
Антагонисты альдостерона	↑	↓	Не изменяется	↑	Не изменяется	↑	++	++	Не изменяется
Осмоглоческие диуретики	↑	Не изменяется	↑	↑	Не изменяется	↑	+	+++	Не изменяется
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑↑	Не изменяется	↑	Не изменяется	↑	+	+	Ацидоз

\* При длительном применении в высоких дозах.

\*\* Эффект более выражен при гиперальдостеронизме.

Образующиеся в результате этого процесса ионы водорода поступают в просвет канальца в обмен на ионы натрия. Таким образом, применение ингибиторов карбоангидразы увеличивает экскрецию воды, натрия и  $\text{HCO}_3^-$ . Повышение концентрации натрия в просвете канальца приводит к увеличению секреции калия. Потеря организмом бикарбоната может приводить к возникновению метаболического ацидоза, но при этом диуретическая активность ингибиторов карбоангидразы также снижается.

**Восходящий отдел петли нефрона.** Этот отдел нефрона непроницаем для воды, но в нем происходит реабсорбция ионов хлора и натрия. Ионы хлора активно переходят в интерстициальное пространство, увлекая за собой ионы натрия и калия ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -контранспортер), кроме того, примерно половина ионов натрия в этом отделе реабсорбируется пассивно. В результате интерстициальная жидкость становится гипертоничной по отношению к жидкости в просвете канальца. Реабсорбция воды происходит пассивно по градиенту осмотического давления через нисходящий участок петли нефрона. **Петлевые диуретики** (фуросемид) селективно блокируют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -контранспортер, нарушая транспорт ионов, что приводит к увеличению диуреза. Одновременно повышается экскреция ионов магния и кальция.

**Дистальный каналец.** В разводящем сегменте петли нефрона происходит активный совместный транспорт ионов натрия и хлора в интерстициальное пространство, в результате чего осмотическое давление фильтрата снижается. Здесь происходит реабсорбция кальция, который в клетках соединяется со специфическим протеином, а затем возвращается в кровь в обмен на ионы натрия. **Тиазидные диуретики** угнетают транспорт ионов натрия и хлора, в результате чего выведение из организма этих ионов и воды повышается. Увеличение содержания ионов натрия в просвете канальца стимулирует процесс обмена ионов натрия на калий и  $\text{H}^+$ , что может привести к гипокалиемии<sup>43</sup> и алкалозу.

**Собирающие трубочки** представляют собой альдостеронзависимый участок нефрона, в котором происходят процессы, контролируемые гомеостазом калия. Альдостерон регулирует обмен ионов натрия на  $\text{H}^+$  и ионы калия. **Калийсберегающие диуретики** понижают реабсорбцию ионов натрия, конкурируя с альдостероном за цитоплазматические рецепторы (**спиронолактон**) или блокируя натриевые каналы (**амилорид**). Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию.

**Классификация диуретиков.** Диуретики классифицируют по их действию:

- диуретики, вызывающие преимущественно водный диурез (ингибиторы карбоангидразы, осмотические диуретики), действуют преимущественно на проксимальные канальцы нефрона;
- петлевые диуретики с наиболее выраженным диуретическим действием, подавляющие реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле. Увеличивают экскрецию натрия на 15-25%;
- тиазидные диуретики, действующие преимущественно в области дистальных канальцев нефрона. Увеличивают экскрецию натрия на 5-10% ;
- калийсберегающие диуретики, действующие преимущественно в области собирающих трубочек. Увеличивают экскрецию натрия не более чем на 5%.

<sup>43</sup> Гипокалиемия - снижение концентрации калия в плазме крови.

### **Принципы рациональной терапии и выбор диуретического препарата.**

Принципиальные моменты в лечении мочегонными средствами:

- назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков.
- назначение мочегонных средств в минимальных дозах, позволяющих добиться эффективного диуреза (активный диурез предполагает прибавку 800-1000 мл/сут, поддерживающая терапия не более 200 мл/сут);
- применение комбинаций диуретиков с разным механизмом действия при недостаточной эффективности.

Выбор диуретического средства зависит от характера и тяжести заболевания. В неотложных ситуациях, например при отеке легких, сильные и быстродействующие петлевые диуретики вводят внутривенно. При выраженном отежном синдроме (например, у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности) терапию также начинают с внутривенного введения петлевых диуретиков, а в дальнейшем переводят больного на прием фуросемида внутрь.

При недостаточной эффективности монотерапии используют комбинации диуретиков с разным механизмом действия: фуросемид + гидрохлортиазид, фуросемид + спиронолактон.

Комбинацию фуросемида с калийсберегающими диуретиками используют также для предупреждения нарушения баланса калия.

Для длительной терапии (например, при артериальной гипертензии) применяют тиазидные и калийсберегающие диуретики.

Осмотические диуретики показаны для увеличения водного диуреза и предупреждения анурии (например, при гемоллизе), а также для снижения внутричерепного и внутриглазного давления.

Ингибиторы карбоангидразы используют при глаукоме (уменьшает продукцию внутриглазной жидкости), при эпилепсии, при острой высотной болезни, для повышения выведения с мочой фосфатов при тяжелой гиперфосфатемии.

#### **Контроль эффективности и безопасности диуретической терапии.**

Эффективность терапии оценивается по ослаблению симптомов (одышки при отеке легких, отеков при хронической сердечной недостаточности и т.д.), а также по увеличению диуреза. Наиболее надежный способ контроля эффективности долговременной диуретической терапии - взвешивание больного.

Для контроля безопасности проводимого лечения необходимо регулярно оценивать водно-электролитный баланс и АД, в некоторых случаях при проведении интенсивной терапии и реанимации может потребоваться контроль центрального венозного давления и состояния свертывающей системы крови (см. главу 20).

### **25.6.1. Клиническая фармакология тиазидных и тиазидоподобных диуретиков**

К тиазидным диуретикам относятся гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, бензтиазид, хлортиазид, циклотиазид, гидрофлуметиазид, метиклотиазид, политиазид, трихлорметиазид, к тиазидоподобным - хлорталидон, клопамид, ксипамид, индапамид, метолазон.

**Фармакокинетика.** Тиазиды и тиазидоподобные диуретики хорошо

всасываются в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь. Хлоротиазид плохо растворим в липидах, хлорталидон медленно всасывается и действует долго.

Связывание с белками высокое. Препараты подвергаются в почках активной канальцевой секреции и поэтому являются конкурентами для секреции мочевой кислоты, которая выводится из организма с помощью этого же механизма. В результате удаление мочевой кислоты замедляется и повышается ее уровень в плазме крови. Диуретики выводятся почти полностью почками, индапамид выводится главным образом с желчью.

**Показания.** Артериальная гипертензия, задержка жидкости, отеки, связанные с сердечной недостаточностью, циррозом печени, отеки при лечении глюкокортикостероидами и эстрогенами, некоторые нарушения функции почек, предупреждение образования кальциевых почечных конкрементов, лечение центрального и нефрогенного несахарного диабета.

**Противопоказания.** Анурия или тяжелое поражение почек (кроме индапамида), сахарный диабет, подагра или гиперурикемия, нарушение функции печени, гиперкальциемия или гиперлипидемия, гипонатриемия. Повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам или другим сульфаниламидным препаратам.

**Гидрохлоротиазид (гипотиазид)**

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В крови на 60% связывается с белками, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко, выводится почками. Начало действия через 30—60 мин, максимум достигается через 4 ч, продолжается 6—12 ч.  $T_{1/2}$  быстрой фазы равен 1,5 ч, медленной - 13 ч. Продолжительность гипотензивного эффекта 12-18 ч. Гидрохлоротиазид экскретируется более чем на 95% в неизменном виде, главным образом с мочой (60—80%).

**НЛР.** Большинство НЛР дозозависимы. Возможно развитие гипокалиемии, слабости, парестезии, гипонатриемии (редко) и метаболического алкалоза, глюкозурии и гипергликемии, гиперурикемии, гиперлипидемии. Диспепсические явления, аллергические реакции, гемолитическая анемия, холестатическая желтуха, отек легкого, узелковый некротический васкулит.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном применении с амиодароном, дигоксином, хинидином наблюдается повышение риска аритмий, связанных с гипокалиемией. Нестероидные противовоспалительные средства, особенно индометацин, могут противодействовать натрийурезу и повышению активности ренина плазмы, вызываемому тиазидными диуретиками, могут снижать антигипертензивный эффект и объем мочи, возможно, путем подавления синтеза простагландинов или задержки натрия и жидкости. Наблюдается перекрестная повышенная чувствительность с сульфаниламидными препаратами, фуросемидом и ингибиторами карбоангидразы. При одновременном применении с препаратами кальция возможна гиперкальциемия.

**Клопамид (бринальдикс)**

**Фармакокинетика.** Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, латентный период 1 ч, максимальная концентрация в крови определяется через 1,5 ч, длительность действия 12 ч. 60% препарата выводится с мочой в

неизменном виде.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном применении снижает эффективность инсулина и других сахаросодержащих средств.

**Индапамид (арифон)**

**Фармакодинамика.** Не только оказывает слабое диуретическое действие, но и расширяет системные и почечные артерии. Обладает гипотензивным действием.

Снижение АД объясняется снижением концентрации натрия и уменьшением общего периферического сопротивления из-за снижения чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, повышения синтеза простагландинов (E<sub>2</sub>). При длительном применении у больных с умеренной артериальной гипертензией и нарушением функции почек индапамид ускоряет клубочковую фильтрацию. Он не влияет на содержание липидов в плазме крови, не изменяет параметры углеводного обмена даже у пациентов с сахарным диабетом. Индапамид используется главным образом как гипотензивное ЛС.

Индапамид дает пролонгированный гипотензивный эффект без значительного влияния на диурез. Латентный период 2 нед. Максимальное устойчивое действие препарата развивается через 4 нед.

**Фармакокинетика.** Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в крови определяется через 2 ч. В крови на 75% связывается с белками, может обратимо связываться с эритроцитами. T<sub>1/2</sub> около 14 ч. 70% экскретируется через почки, остальное - через кишечник.

**НПР** при применении индапамида отмечаются у 5—10% больных. Возможны тошнота, диарея, кожная сыпь, слабость.

### 25.6.2. Клиническая фармакология петлевых диуретиков

К петлевым диуретикам относятся фуросемид, буметанид, этакриновая кислота.

**Показания.** Задержка жидкости, отеки, связанные с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, циррозом печени, заболеваниями почек (в том числе ОПН), острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), острые интоксикации. Не используются для лечения артериальной гипертензии, но их можно применять для купирования гипертонических кризов в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, а также для устранения гиперкальциемии.

**Противопоказания.** Тяжелые нарушения функции печени, панкреатит, сахарный диабет, гиперурикемия, нарушение слуха, повышенная чувствительность к сульфаниламидным препаратам. С осторожностью назначают больным с желудочковыми аритмиями.

**Фуросемид (лазикс)**

**Фармакодинамика.** Начало диуретического эффекта при приеме внутрь через 30—60 мин, максимум через 1-2 ч, продолжительность 6-8 ч. При внутривенном введении эффект проявляется через несколько минут, достигает максимума через 30 мин, продолжительность 2 ч. Препарат сохраняет эффективность при низкой клубочковой фильтрации, поэтому его можно использовать при почечной недостаточности.

**Фармакокинетика.** Фуросемид быстро и полно всасывается при введении любым путем. Биодоступность при приеме внутрь 60—70%, связывание с белками плазмы более 90%. Т 0,5—1 ч. Биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится с мочой (88%) и желчью (12%).

**НЛР.** Нарушения минерального обмена: гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия и гипомагниемия. Ототоксичность, которая чаще встречается при нарушении функции почек, быстром парентеральном введении больших доз или при совместном приеме с другими ототоксичными препаратами (например, аминогликозидами).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Следует избегать одновременного или последовательного назначения фуросемида и амфотерицина. В (усиливается нефротоксическое и ототоксическое действие амфотерицина, усугубляются нарушения водно-солевой о баланса). При одновременном назначении с аминогликозидами возможны ото- и нефротоксические эффекты. При сочетании с ингибиторами АПФ возможно развитие гипотензии при приеме первой дозы, ингибиторы АПФ могут ослаблять выраженность вторичного гиперальдостеронизма и гипокалиемии. Фуросемид может повышать уровень глюкозы в крови и уменьшать эффекты сахароснижающих препаратов. НПВС, особенно индометацин, могут противодействовать натрийурезу и повышению активности ренина, снижать эффективность фуросемида. При применении средств, вызывающих гипокалиемию, возрастает риск развития гипокалиемии.

### 25.6.3. Клиническая фармакология калийсберегающих диуретиков

**Показания.** Калийсберегающие диуретики не способны значительно увеличить диурез, поскольку в дистальных почечных канальцах реабсорбция натрия невелика. Однако их можно рационально сочетать с более активными диуретиками, так как они уменьшают потери калия. Калийсберегающие диуретики применяют как вспомогательные средства при состояниях, связанных с задержкой жидкости, отеками, особенно когда желателен калийсберегающий эффект: при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, которые часто сопровождаются вторичным гиперальдостеронизмом. Калийсберегающие диуретики применяют как вспомогательное средство при артериальной гипертензии, для предупреждения и устранения гипокалиемии, в том числе при терапии петлевыми и тиазидными диуретиками. Спиронолактон применяют для лечения первичного гиперальдостеронизма, синдрома поликистоза яичников, гирсутизма, предменструальной! синдрома.

**Противопоказания.** Гиперкалиемия, азотемия, анурия или нарушение функции почек со значительным снижением экскреторной функции. С осторожностью назначают при нарушении функции печени, сахарном диабете, особенно диабетической нефропатии, предрасположенности к метаболическому ацидозу, гипонатриемии, гиперкальциемии.

**НЛР.** Аллергические реакции, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты, диспепсические расстройства, головные боли, головокружение, психические расстройства, фотосенсибилизация, гинекомастия, эректильная дисфункция, нарушение

менструального цикла, мегалобластоз, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

**Взаимодействие с другими ЛС.** НПВС уменьшают натрийуретический и диуретический эффекты, возрастает риск развития почечной недостаточности. При одновременном применении могут снижаться свойства антикоагулянтов в результате уменьшения объема плазмы и повышения концентрации факторов свертывания. Ингибиторы АПФ, препараты калия, калиевые добавки способствуют развитию гиперкалиемии. Спиринолактон может увеличивать Т дигоксина.

### **Спиринолактон**

Спиринолактон (верошпирон, альдактон) - антагонист альдостерона, слабый калийсберегающий диуретик длительного действия.

**Фармакодинамика.** Диуретический эффект спинолактона 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. Гипотензивный эффект не зависит от уровня ренина в плазме и не проявляется при нормальном или низком АД. Спиринолактон не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.

**Фармакокинетика.** Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; биодоступность более 90%, связывается с белками более чем на 90%, 25-30% спинолактона трансформируется в печени до активного метаболита (канренона), который во многом обеспечивает мочегонный эффект.  $T_{1/2}$  13-24 ч при применении 1-2 раза в сутки, 9-16 ч - при применении 4 раза в сутки. Выводится преимущественно почками.

### **Триамтерен**

Триамтерен - калийсберегающий диуретик средней продолжительности действия. Самостоятельный диуретический эффект небольшой, повышается при комбинации триамтерена с другими диуретиками.

**Фармакокинетика.** Триамтерен всасывается быстро, но не полностью (60-70%). Связывание с белками умеренное (67%). Биотрансформация происходит в печени.  $T_{1/2}$  5—7 ч. Длительность действия однократной дозы триамтерена 7-9 ч. Выводится в основном с желчью.

### **Амилорид (мидамор)**

Амилорид — производное птеридина, структурно близок к триамтерену. Слабый калийсберегающий диуретик средней продолжительности действия.

**Фармакодинамика.** Длительность действия после однократного приема 24 ч. Самостоятельный диуретический эффект амилорида небольшой, потенцирует действие других диуретиков, применяется в комбинации с другими диуретиками (но не калийсберегающими).

**Фармакокинетика.** Всасывается из желудочно-кишечного тракта не полностью (15-20%), связывание с белками минимальное, биотрансформация отсутствует.  $T_{1/2}$  6-9 ч. Выводится в неизменном виде, поэтому его можно применять при нарушениях функции печени.

## **25.6.4. Клиническая фармакология ингибиторов карбоангидразы**

К ингибиторам карбоангидразы относится ацетазоламид (диакарб).

**Фармакокинетика.** Ацетазоламид хорошо всасывается из желудочно-

кишечного тракта, достигая максимальной концентрации через 2 ч, продолжительность действия до 12 ч. Распределяется главным образом в эритроцитах, почках, мышцах, тканях глазного яблока и ЦНС. Связь с белками крови высокая, проникает через плацентарный барьер, биотрансформации не подвергается, выводится почками в неизменном виде.

**Показания.** В настоящее время ингибиторы карбоангидразы в основном используются при глаукоме, повышении внутричерепного давления, малых приступах эпилепсии. При задержке жидкости и отеком синдроме, связанном с хронической сердечной недостаточностью, легочным сердцем, нарушением функции печени или почек (особенно в сочетании с алкалозом), ацетазоламид применяют в составе комплексной терапии. Кроме того, ингибиторы карбоангидразы назначают при предменструальном синдроме, для профилактики и лечения острой горной болезни. Назначение совместно с петлевыми диуретиками в ряде случаев позволяет преодолеть резистентность к действию последних.

**Противопоказания.** Метаболический ацидоз и склонность к ацидозу, например, при сахарном диабете, нарушение функции печени и почек (в том числе острая и хроническая почечная недостаточность), гипокалиемия, беременность.

**НЛР.** Сонливость, головокружение, головные боли. При длительном применении возможны парестезии, дезориентация, гемолитическая анемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, нефролитиаз, переходящая гематурия и глюкозурия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Мочегонный эффект ацетазоламида усиливается теофиллином, ослабляется кислотообразующими диуретиками. При одновременном применении повышается риск появления токсических эффектов сали-цилатов, карбамазепина, эфедрина.

**Применение.** Препарат не следует назначать более 5 дней подряд из-за возможности развития метаболического ацидоза.

### **25.6.5. Клиническая фармакология осмотических диуретиков**

К осмотическим диуретикам относятся **маннит, мочеви́на**.

**Фармакокинетика.** Осмотические диуретики плохо всасываются, в связи с чем их приходится вводить парентерально. При приеме внутрь маннит вызывает осмотическую диарею. В организме не метаболизируется, выводится путем почечной фильтрации без последующей канальцевой реабсорбции.

**Показания.** В качестве дегидратирующего средства осмотические диуретики используют для быстрого снижения внутричерепного или внутриглазного давления при отеке мозга, внутричерепной гипертензии, эпилептическом статусе, остром приступе глаукомы. Осмотические диуретики используют для создания форсированного диуреза при отравлениях барбитуратами, салицилатами и другими веществами. Маннит применяют для профилактики и лечения острой почечной недостаточности при условии сохранения фильтрационной функции почек.

**Противопоказания.** Осмотические диуретики не применяют у больных с тяжелыми нарушениями функции почек, так как в этом случае гипертонический раствор вызывает увеличение внутрисосудистого объема жидкости и может привести к острой сердечной недостаточности и отеку легких. Не применяют

осмотические диуретики у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности из-за повышения объема внеклеточной жидкости и увеличения нагрузки на сердце, при электролитных нарушениях (гипохлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия).

**НЛР.** Дегидратация, диспепсические расстройства, нарушения водно-электролитного баланса, головная боль, галлюцинации.

## 25.7. Нарушения водно-электролитного баланса организма

Нарушения водно-электролитного баланса бывают при ряде патологических состояний:

- болезнях почек;
- хронической сердечной недостаточности (см. главу 17);
- циррозе печени (см. главу 22);
- гипотиреозе (см. раздел 28.3) и некоторых других заболеваниях эндокринной системы;
- тяжелых инфекциях, сепсисе;
- избыточной инфузионной терапии<sup>44</sup>.

Общее количество жидкости в организме взрослого человека составляет 46-70% массы тела. Все обменные процессы в клетке протекают в водной среде. Вода служит универсальным растворителем и индифферентной основой для транспорта строительных и энергетических веществ в клетках, а также для эвакуации продуктов обмена. Все эти процессы требуют постоянства содержания воды и солей в организме.

Жидкость в организме функционально и анатомически разделяется клеточными мембранами на два основных отдела:

- внутриклеточное пространство (жидкость внутри клетки, или внутриклеточная жидкость);
- внеклеточное пространство (жидкость вне клетки, или внеклеточная жидкость). Внеклеточное пространство разделяется в свою очередь на плазму (жидкость в сердце и кровеносных сосудах) и интерстициальную жидкость, которая находится в тканях между кровеносными сосудами и клетками.

Важнейшими катионами жидкости организма являются натрий, калий, кальций, магний и в очень незначительном количестве ионы водорода. Наибольшее значение среди анионов имеют бикарбонат, хлорид, фосфат и органические кислоты.

Жидкость в каждом жидкостном пространстве имеет определенный состав электролитов. Главный катион внутриклеточной жидкости — калий, анион-фосфат. Основным катион плазмы и интерстициальной жидкости — натрий, а анион - хлорид. Катионы кальция и магния, анионы бикарбоната, сульфата и остатки органических кислот также содержатся в жидкостях организма в различных количествах.

Активные транспортные механизмы в клеточных мембранах поддерживают

---

<sup>44</sup> Инфузионная терапия — внутривенное введение больному жидкости с целью восполнения ее дефицита, коррекции шока и гипотензии или для детоксикации

разницу концентраций между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью. Вода свободно диффундирует через мембраны для поддержания общего осмотического равновесия во всем организме. Таким образом, если внеклеточная концентрация электролитов увеличивается, то вода диффундирует из клетки, благодаря чему осмолярность в клетке повышается, а внеклеточная концентрация электролитов снижается. Наоборот, если внеклеточная концентрация электролитов уменьшается, то внеклеточная вода диффундирует в клетки.

Осмотическое давление определяется количеством всех ионов и молекулярных веществ, содержащихся в растворе. Единицей осмотического давления является осмоль. В клинической практике расчет ведут в миллиосмолях (мОсм), т.е. 0,001 осмоля. Общая осмотическая концентрация плазмы составляет около 300 мОсм/л. Растворы, приблизительно соответствующие этой концентрации, называются изотоническими, растворы с большей общей осмолярностью — гипертоническими, с меньшей общей осмолярностью — гипотоническими.

Поддержание осмолярности, объема жидкости, состава и концентрации электролитов обеспечивает крайне сложная система регуляции (гомеостаз), в которой участвуют в первую очередь почки, надпочечники, гипофиз и легкие.

Кора надпочечников выделяет альдостерон — гормон, регулирующий реабсорбцию натрия из почечных канальцев. В условиях дефицита объема жидкости различного происхождения повышается выделение альдостерона и увеличивается реабсорбция натрия.

Задняя доля гипофиза выделяет антидиуретический гормон (АДГ), который повышает водную резорбцию в дистальных канальцах. Повышенная секреция является следствием увеличения осмолярности жидкости организма, уменьшения объема жидкости, шока и стресса. Пониженная осмолярность, повышенный объем жидкости и алкоголь уменьшают секрецию АДГ, что заставляет почку выделять разбавленную мочу.

При нарушении водно-электролитного баланса, превышающем компенсаторные возможности, организму для поддержания гомеостаза нужно дополнительное введение соответствующего количества жидкости и электролитов, чтобы компенсировать потери и восстановить нормальные внутри- и внеклеточные условия.

### **Гипогидратация**

**Симптомы гипогидратации.** Гипогидратации более всего подвержены дети и пожилые люди, испытывающие затруднения с восполнением потерь жидкости (слабость, недостаточный уход, нарушение механизма жажды, прием диуретиков). Значительный дефицит жидкости может развиваться вследствие лихорадки, повышенного потоотделения, диареи<sup>45</sup>.

Клинически гипогидратацию следует заподозрить при уменьшении тургора<sup>2</sup> кожи (у пожилых больных тургор кожи может быть исходно снижен). Отмечаются сухость полости рта и подмышечных впадин, снижение внутриглазного давления, ортостатическая гипотония<sup>3</sup>, тахикардия, уменьшение центрального венозного давления<sup>4</sup> (ЦВД), в выраженных случаях - олигурия. Более точный диагностический

<sup>45</sup> Диарея - понос

<sup>2</sup> Тургор — напряженность и эластичность кожи, создаваемые благодаря давлению внутриклеточной жидкости

<sup>3</sup> Снижение АД в положении стоя

<sup>4</sup> Для измерения ЦВД и быстрого восполнения дефицита жидкости прибегают к катетеризации подключичной вены ЦВД измеряется в миллиметрах водного столба

признак — снижение массы тела за короткое время (на практике этот признак редко удается использовать). Тяжесть состояния, обусловленная расстройствами водно-электролитного баланса, у больных с гипогидратацией может конкурировать с тяжестью основного заболевания.

Выделяют тотальную гипогидратацию, которая сопровождается снижением количества как внутриклеточной, так и внеклеточной жидкости, и изолированную внеклеточную гипогидратацию. При тотальной дегидратации отмечаются жажда, сухость языка, психические расстройства, лихорадка и снижение массы тела.

### **Обследование больного и клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения гипогидратации**

Больным с выраженной гипогидратацией устанавливают венозный катетер, чтобы осуществлять массивные инфузии и одновременно контролировать ЦВД.

Необходимо определить содержание натрия в плазме крови. У пациентов с гипогидратацией встречается:

- **гипертоническая гипогидратация** (концентрация натрия повышена), которая может возникнуть при высокой температуре, сильном потоотделении, полиурии, гипервентиляции, сахарном диабете. Для лечения необходимо восполнение дефицита жидкости растворами с низким содержанием электролитов и достаточным количеством свободной воды (5% раствор глюкозы);

- **нормотоническая дегидратация** (концентрация натрия в норме), отмечается при потере воды и солей в соответствии с их концентрацией в плазме крови. Причинами нормотонической дегидратации являются заболевания желудочно-кишечного тракта (рвота, понос, перитонит, образование свищей, кишечная непроходимость), потеря крови и плазмы (ожоги), частые пункции при асците. В этом случае показано введение изотонических электролитных растворов — раствора Рингера или изотонического раствора хлорида натрия. Возможна оральная компенсация водно-электролитных потерь (глюкосолан, цитраглюкосолан и др.);

- **гипотоническая дегидратация** (концентрация натрия снижена), развивается при замещении потерь жидкости водой без добавления электролитов, при повышенных потерях солей у больных с хронической почечной недостаточностью, а также при недостаточности коры надпочечников, диете с низким содержанием натрия. При гипотонической дегидратации внеклеточное пространство уменьшено, клетки перенасыщены водой. При нормальной функции почек в этом случае используют изотонический или гипертонический раствор хлорида натрия.

При быстром развитии гипогидратации возникает *гиповолемический шок*.

**Выбор инфузионной среды.** Состав раствора для восполнения дефицита жидкости зависит от формы гипогидратации и механизма потери жидкости.

Для быстрого устранения гиповолемии предпочтительны коллоидные растворы и изотонические солевые растворы. Кристаллоидные растворы плохо удерживаются в сосудистом русле, содержащаяся в них вода идет в основном для восполнения дефицита интерстициальной жидкости. Так, после инфузии изотонического раствора хлорида натрия в сосудистом русле остается только 20% от общего объема инфузии. Массивная инфузия только кристаллоидных растворов повышает риск отека легких. Вместе с тем инфузия 100 мл 25% раствора альбумина повышает ОЦК более чем на 500 мл, но при этом может возрастать дефицит интерстициальной жидкости. Для восполнения ОЦК обычно требуется объем

коллоидных растворов, равный дефициту внеклеточной жидкости. При применении кристаллоидных растворов объем инфузии должен в 2,5—3 раза превышать имеющийся дефицит внеклеточной жидкости. Малоконцентрированные растворы при восполнении гиповолемии не применяют.

**Контроль эффективности и безопасности проводимого лечения.** Об эффективности регидратации можно судить по:

- достижению нормального уровня ЦВД;
- исчезновению симптомов гипогидратации;
- нормальному уровню электролитов в плазме крови. Безопасность инфузионной терапии предполагает контроль симптомов

перегрузки сердечно-сосудистой системы объемом, обязательный в течение нескольких первых суток лечения. Наиболее благоприятным симптомом является стабилизация массы тела больного после восполнения исходных потерь жидкости. Появление признаков декомпенсации сердечной недостаточности является показанием к назначению диуретиков и значительному уменьшению объема инфузии, в первую очередь коллоидных растворов; контроль за содержанием натрия в сыворотке крови.

### **Гипергидратация**

**Гипотоническая гипергидратация (водное отравление).** Нарушение водно-электролитного баланса при поступлении воды, превышающем выделительную способность почек: длительное введение углеводных растворов без замещения электролитов, недостаточность коры надпочечников, снижение содержания натрия у пациентов с заболеваниями почек, печени, при недостаточном поступлении белка, а также при хронических заболеваниях, связанных с нарушением обменных процессов.

Перенасыщение водой в первую очередь повреждает клетки. Лечение начинают с осторожного введения гиперосмолярных растворов хлорида натрия и обезвоживания с помощью осмотических диуретиков.

**Изотоническая гипергидратация (внеклеточная).** Изотонический избыток жидкости объясняется отеками кардиального, ренального или гепатического происхождения (сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром). Это состояние также наступает при возмещении внутрисосудистой потери (крови, плазмы) растворами электролитов, а не коллоидными растворами. Поражается в первую очередь интерстициальное пространство.

**Гипертоническая гипергидратация (гиперсолемия).** Избыток натрия во внеклеточном пространстве возникает вследствие повышенной обратной реабсорбции натрия в почках или увеличения потребления концентрированных растворов солей. Перенасыщение водой поражает внеклеточное пространство, клетки при этом обезвоживаются.

### **Нарушение обмена калия**

В качестве причин **дефицита калия** (гипокалиемия) можно назвать рвоту, понос, длительную терапию кортизоном или антигипертензивными препаратами, диабетический ацидоз. Восполнение калия возможно только при сохранной функции почек и обязательно постепенно. Электролитные растворы содержат разное количество калия. Внутрь дают оротат калия, калий-нормин и др. Для целенаправленного замещения калия используют раствор глюкозы или раствор фруктозы с добавлением электролитов, например хлорида или лактата калия. Эти

электролитные концентраты нельзя применять неразведенными (опасность возникновения мерцательной аритмии).

**Гиперкалиемия** развивается при тяжелых заболеваниях почек, недостаточности надпочечников, использовании антагонистов альдостерона, вследствие ожогов или травм, после введения несвежих консервантов крови. В качестве лечения используют 20 и 40% растворы глюкозы с добавлением простого инсулина, одномолярный раствор гидрокарбоната натрия, глюконата или хлорида кальция, возможны ректальное введение или прием внутрь ионообменных препаратов (ковалитин), введение дезоксикортикостерона, высокопроцентных растворов маннита.

#### **Нарушение обмена кальция**

Причинами дефицита кальция (**гипокальциемии**) являются гипопаратиреоз, недостаток витамина D, панкреатит, заболевания почек, переливание цитратной крови. Для лечения парентерально вводят глюконат или хлорид кальция. В качестве длительного лечения показаны препараты кальция внутрь, витамин D, дигидротрахистерол, кальцитриол.

**Гиперкальциемия** развивается при первичном гиперпаратиреозе, активном разрушении костей, интоксикации витамином D, чрезмерном введении кальция с антацидами. Симптоматическое лечение включает в себя введение растворов глюкозы, фруктозы или раствора инвертазы (инвертостерил), изотонического раствора хлорида натрия. Применяют бисфосфонаты (ксидифон), трилон Б, кальцитрин.

### **25.8. Клиническая фармакология препаратов натрия**

**Изотонический раствор натрия хлорида** (физиологический раствор, 0,9% раствор хлорида натрия). 1 л раствора содержит 3,54 г натрия, 5,46 г хлора. Теоретическая осмолярность 308 мосм/л.

**Показания.** Плазмоизотоническое замещение жидкости, гипохлоремический алкалоз, нарушения водно-электролитного баланса, дефицит натрия, дегидратация, в качестве дезинтоксикационного раствора, для растворения различных лекарственных веществ.

**Противопоказания.** Гипернатриемия, гипертоническая дегидратация, циркуляторные нарушения, угрожающие отеком легких и мозга.

**НЛР.** Введение больших количеств может привести к накоплению натрия, отекам, гиперхлоремическому метаболическому ацидозу, усилению выведения калия из организма.

**Гипертонический раствор натрия хлорида** (для замещения натрия и хлорида при уравновешенном кислотно-основном обмене и при легком метаболическом алкалозе). 10% раствор хлорида натрия.

**Показания.** Гипонатриемия, гипохлоремия, отеки.

**Противопоказания.** Гипертензия, гиперволемиа.

**Натрия бикарбонат** (гидрокарбонат) 1,4; 4; 8,4% раствор.

Корректирующий электролитный раствор при ацидозе. Раствор бикарбоната натрия действует как щелочь и осуществляет коррекцию метаболического ацидоза благодаря введению биологически важной буферной базы.

**Показания.** Метаболический ацидоз, например, диабетического или ренального происхождения.

**Противопоказания.** Гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипернатриемия.

**Раствор Рингера** (физиологический замещающий раствор со слабокислотными свойствами). Содержит 8,6 г натрия хлорида, 300 мг калия хлорида, 500 мг кальция хлорида.

**Показания.** Замещение внеклеточной потери жидкости, потери хлорида; раствор-носитель электролитных концентратов.

**Противопоказания.** Гиперхлоремия, гипернатриемия.

## 25.9. Клиническая фармакология препаратов калия

**Калия лактата раствор одномолярный** предназначен для пролонгированного лечения метаболических ацидозов при одновременном дефиците калия. Лактат (соль молочной кислоты) метаболизируется, связывая ионы водорода. При нарушенной переработке вследствие тканевой гипоксии (молочнокислый ацидоз) буферное воздействие лактата сомнительно.

Состав: лактат калия 12,8%.

**Показания.** Возмещение калия при метаболическом и ренальном ацидозе, потеря щелочного кишечного секрета.

**Противопоказания.** Гиперкалиемия, нарушенная функция почек, гиперлактатемия.

**Калия-магния аспарагинат** (йоноцелл) - инфузионный раствор для выравнивания внутриклеточной потери электролитов. Теоретическая осмолярность 558 мосм/л.

**Показания.** Замещение комбинированного дефицита калия и магния, хирургические вмешательства, стимулирование кишечной перистальтики, ожоги, нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, кетоацидотическая кома, хронический алкоголизм и его последствия, потеря электролитов при терапии слабительными, глюкокортикостероидами, салуретическими средствами и сердечными гликозидами.

**Противопоказания.** Тяжелая почечная недостаточность, Гиперкалиемия, гипермагниемия, непереносимость фруктозы и сорбита, отравление метанолом, недостаток фруктозе-1,6-дифосфатазы.

**Калия хлорида раствор 3; 4; 10%.**

**Показания.** Гипокалиемия; также применяется в качестве добавки к бескальциевым инфузионным растворам.

**Противопоказания.** Гиперкалиемия, гиперхлоремия, олигурия, анурия.

НЛР при правильном применении не зарегистрированы.

**Панангин.** 1 мл содержит 45,2 мг калия аспарагината, 40 мг магния аспарагината.

**Показания.** Гипокалиемия, гипомагниемия, нарушения ритма, дигиталисная интоксикация.

**Противопоказания.** Гиперкалиемия, острая и хроническая почечная недостаточность.

Калий-нормин. 1 таблетка-ретард содержит 1 г калия хлорида.

**Показания.** Гипокалиемия.

**Противопоказания.** Гиперкалиемия, острая и хроническая почечная недостаточность.

Существует ряд препаратов, содержащих сбалансированный комплекс различных электролитов - **регидрон, орасан, гастролит, маратоник** и др. 1 пакетик регидрона содержит 3,5 г натрия хлорида, 2,5 г калия хлорида, 2,9 г натрия цитрата, 10 г глюкозы; 1 пакетик орасана - 3,3 г натрия хлорида, 2,9 г цитрата натрия, 2,5 г хлорида калия, 10 г глюкозы; 1 таблетка гастролита 0,03 г натрия хлорида, 0,075 г калия хлорида, 0,125 г натрия бикарбоната, 1,625 г глюкозы; 1 пакетик маратоника - 7 г глюкозы, 0,7 г фруктозы, 0,04 г натрия в виде цитрата и хлорида.

**Показания.** Комплексная терапия водно-электролитных потерь.

**Применение.** Внутрь, перед употреблением разбавлять теплой водой.

### **25.10. Клиническая фармакология препаратов кальция**

**Кальция глюконата 10% раствор (кальцитранс).** 1 ампула по 10 мл содержит 1,0 г кальция глюконата.

**Показания.** Дефицит кальция и его последствия, например тетания, спазмофилия, нарушения свертываемости крови, аллергия. Повышенная потребность в кальции при беременности, переломах и воспалениях. При гиперкалиемии применяется как ион-антагонист.

**Противопоказания.** Гиперкальциемия, дигитализация (синергическое действие), тяжелая почечная недостаточность.

**НЛР.** Тошнота, рвота, ощущение тепла, обильное потоотделение, снижение АД.

Не смешивать с фосфатсодержащими растворами.

**Кальция хлорида 10% раствор.** 1 ампула по 10 мл содержит 1,0 г кальция хлорида.

**Показания.** Дефицит кальция и его последствия, например тетания, спазмофилия, нарушения свертываемости крови, аллергия. Повышенная потребность в кальции при беременности, переломах и воспалениях. При гиперкалиемии применяется как ион-антагонист.

**Противопоказания.** Гиперкальциемия, атеросклероз, склонность к тромбозам.

**НЛР.** Ощущение жара, гиперемия лица, брадикардия, при быстром введении фибрилляция желудочков.

Нельзя вводить подкожно или внутримышечно, поскольку возможен некроз тканей.

#### **Кальцитриол**

Кальцитриол относится к регуляторам минерального обмена, это витамин D-подобное вещество. Способствует всасыванию кальция из кишечника, регулирует костную минерализацию, стимулирует остеобласты.

**Показания.** Гипокальциемия, остеодистрофия почечного генеза, гипопаратиреоз, фосфатдиабет.

**Противопоказания.** Гиперкальциемия, беременность, лактация, гиперчувствительность.

**НЛР.** Гиперкальциемия, диспепсические расстройства, головная боль, кальциноз мягких тканей, лихорадка, жажда, полиурия, задержка роста, инфекция мочевых путей.

### **25.11. Клиническая фармакология растворов для замещения объема**

**Растворы альбумина** (человеческого) содержат белок, полученный из плазмы, сыворотки или нормальной плаценты, не менее 95% белка составляют альбумины. Растворы могут быть изотоническими (содержат 4—5% белка) или концентрированными (содержат 20—25% белка).

**Показания.** Острая или подострая потеря плазмы, например, при ожогах, панкреатите, травмах, осложнениях хирургических вмешательств и др., шок, обменное переливание плазмы, гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, поражения желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, опухоли, непроходимость кишечника).

**Противопоказания.** Сердечная недостаточность, тяжелая анемия, тромбоз, выраженная гипертензия.

**НЛР.** Аллергические реакции с тошнотой, рвотой, гиперсаливацией, лихорадкой, ознобом, боли в поясничной области.

При указании на сердечно-сосудистые заболевания вводить медленно во избежание подъема АД и декомпенсации сердечной недостаточности; необходимы мониторинг функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, коррекция дегидратации при применении концентрированных растворов.

**Декстраны** являются полимерами глюкозы с различной степенью полимеризации. Растворы с высокой относительной молекулярной массой — 60000-70000 Д (декстран 70, лонгастерил 70, неорондекс, полиглюсоаль, полиглюкин, макродекс, полифер, рондекс) используются для восстановления ОЦК. Из-за высокого онкотического давления они длительно циркулируют в кровеносном русле, нормализуя гемодинамику в результате тока жидкости по градиенту концентрации из тканей в сосуды. Быстро повышается АД, уменьшается отек тканей. Растворы, содержащие среднемoleкулярные декстраны 30000-40000 Д, используют как дезинтоксикационные средства (декстран 40, лонгастерил 40, лонгастерил 40 с 20% сорбита, реомакродекс, реополиглюкин, реоглюман). При их введении улучшается текучесть крови, уменьшается агрегация форменных элементов. Они стимулируют диурез по осмотическим механизмам (фильтруются в клубочках, создают в первичной моче высокое онкотическое давление и препятствуют реабсорбции воды в канальцах).

**Показания.** Высокомолекулярные декстраны применяются для восполнения ОЦК при кровопотерях, шоке различного генеза, среднемoleкулярные декстраны — при интоксикациях, нарушениях микроциркуляции при шоке, ожогах, панкреатите, перитоните и др., для лечения и профилактики тромбофлебитов, тромбоэмболии.

**Противопоказания.** Заболевания почек с олигоанурией, тяжелая сердечная недостаточность, черепно-мозговые травмы с повышенным внутричерепным давлением, геморрагический инсульт, тромбоцитопения, связанные с ней кровотечения.

**НЛР.** Аллергические реакции, кровоточивость, ОПН.

# ГЛАВА 26

## КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ

Диагностика большинства заболеваний кожи основывается преимущественно на данных осмотра кожных покровов. В дерматологии любое патологическое изменение кожных покровов обозначается термином «сыпь». Некоторые наиболее распространенные элементы сыпи приведены в табл. 26.1.

### 26.1. Общие принципы применения ЛС в фармакотерапии кожных заболеваний

#### Принципы выбора ЛС для терапии кожных заболеваний

Выбор препарата в дерматологической практике зависит от диагноза и характера повреждений (высыпаний) кожи. Большое значение имеют форма препарата и его основа, которая не всегда является инертным веществом. Неадекватная основа препарата для местного применения может привести к замедлению фармакодинамических эффектов или даже развитию НЛР.

Препараты для местного лечения подбирают с учетом характера дерматоза (острый, подострый, хронический), стадии процесса (прогрессирующая, стационарная, регрессирующая), глубины и локализации поражения, фармакологических свойств медикамента, показаний и противопоказаний к его применению, концентрации ЛС, лекарственной формы наружного средства и др.

Тип сыпи имеет особую важность при выборе лекарственных форм. В дерматологии соблюдается старинное правило: «Мокрое лечится мокрым, а сухое — сухим». Например, при остром дерматите с мокнущими участками кожи растворы или лосьоны помогают высушивать поврежденную область, напротив, при лечении псориаза ЛС в форме мазей и эмульсий позволяют сохранять естественную влажность кожи, замедляя испарение жидкости.

**Таблица 26.1.** Основные элементы сыпи

Элементы сыпи	Описание
Пятно (макула)	Ограниченное изменение окраски кожи или слизистой оболочки располагающееся на одном уровне с окружающей кожей и не отличающееся от нее по консистенции
Узелок (папула)	Бесполостное плотное образование (диаметром до 10 мм), возвышающееся над уровнем кожи и разрешающееся без образования рубца
Бляшка	Крупный (диаметром более 10 мм) узелок (см выше)
Узел (нодус)	Плотное образование (диаметром 5-10 мм), расположенное в подкожной жировой клетчатке
Пузырек (везикула)	Полостное образование, возвышающееся над уровнем кожи и содержащее жидкость
Пузырь (булла)	Крупный пузырек (диаметром более 5 мм)
Пустула (гнойничок)	Экссудативный полостной элемент, содержащий гной
Волдырь (уртикария)	Экссудативный бесполостной элемент, образующийся в результате ограниченного островоспалительного отека сосочкового слоя кожи
Телеангиэктазия	Расширение поверхностных сосудов кожи
Чешуйки	Отторгнутые роговые пластинки
Корка	Подсохший на поверхности кожи экссудат, кровь или гной
Эрозия	Поверхностный дефект кожи в пределах эпидермиса
Язва	Дефект кожи с поражением эпидермиса, дермы, а иногда и подлежащих тканей
Рубец	Замещение кожи грубой волокнистой тканью. Различают атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы
Лихенизация	Утолщение, уплотнение кожи с резким усилением ее рисунка, гиперпигментацией, сухостью, шероховатостью
Ссадина	Дефект кожи, возникший вследствие расчесов или других травматических повреждений

Для улучшения проникновения ЛС в кожу используют местные аппликации. Оптимальная абсорбция большинства ЛС для местного лечения достигается при их применении на влажной коже — немедленно после принятия ванны или использования влажных пропиток.

#### **Лекарственные формы для наружного применения**

Основа ЛС для местного применения может быть порошкообразной, масляной и водной. Порошковая основа хорошо адсорбирует влагу, уменьшает трение и позволяет легко распределять ЛС на больших участках кожи. Масла оказывают смягчающее действие и увеличивают адсорбцию ЛС. Жидкости в составе ЛС

быстро испаряются, обеспечивая охлаждение, под их воздействием экссудативные поражения кожных покровов лучше высыхают.

- *Мази* содержат одно или несколько ЛС, равномерно смешанных с жировой мазевой основой (вазелин, ланолин, нафталан и др.). Мази оказывают глубокое действие, поэтому их назначают при хронических и подострых заболеваниях кожи.

- *Кремы* представляют собой полутвердые эмульсии масла в воде (20-50% воды). Кремы применяют при сухой коже, уменьшении ее эластичности и незначительных воспалительных явлениях. Входящий в состав крема ланолин делает кожу более мягкой и эластичной, а вода, охлаждая кожу, оказывает противовоспалительное действие.

- *Взбалтываемые взвеси (болтушки)* бывают водными и масляными. Это порошки, взвешенные в воде и глицерине. После испарения воды порошки (30-45% массы) отлагаются на коже тонким равномерным слоем и удерживаются на ней, оказывая противовоспалительное и подсушивающее действие. В масляных болтушках жидкая основа жировая (подсолнечное, персиковое или вазелиновое масло). Такие болтушки смягчают кожу, помогают снять чешуйки и корки. Перед употреблением водные и масляные взвеси взбалтывают. Их используют при острых и подострых патологических состояниях кожного покрова.

- *Примочки* в форме водных и спиртовых растворов применяют как противовоспалительное, вяжущее или дезинфицирующее средство. Имеют водную основу или состоят из воды с добавлением различных веществ. При быстром испарении препарата происходит охлаждение, возникают подсушивающий эффект, сужение сосудов кожи, в результате чего уменьшаются явления местного отека. Растворы позволяют очищать кожные покровы, гипертонические растворы используют для дренирования инфицированных повреждений кожи и язв. Примочки применяют через 5-15 мин (по мере высыхания и согревания) в течение 1-1,5 ч; всю процедуру повторяют несколько раз в сутки.

- *Гели* при подсыхании образуют на поверхности кожи тонкую прозрачную пленку. Охлаждение как основное свойство данной формы оказывает противовоспалительное и сосудосуживающее действие.

### **Средства для очищения и защиты кожи**

Для очищения кожи используют детергенты и растворители. Самый распространенный детергент — мыло, применяют также синтетические средства. Для промывания кожи вокруг глаз и очищения ран и ссадин, а также для удаления корочек и чешуек при экземе и псориазе используют детские шампуни. Главным растворителем для очищения кожи служит вода (в виде примочек, ванн и компрессов) или слабые растворы местных антисептиков.

К защитным средствам относятся присыпки, которые применяют для лечения и профилактики опрелости кожных складок (в паху, подмышечных впадинах, между ягодицами). Присыпка высушивает и обезжиривает кожу, охлаждая ее, и способствует сужению поверхностных сосудов кожи. Однако при применении на мокнущих поверхностях кожи присыпки могут смешиваться с эксудатом, образуя корки, которые вызывают дополнительное раздражение кожи.

С защитной целью применяют также кремы и мази. Коллодий и другие пленкообразующие вещества создают на коже эластичное полужесткое покрытие.

Для предохранения чувствительной кожи от ультрафиолетовых лучей существуют солнцезащитные средства.

### **Смягчающие средства**

В качестве смягчающих средств в дерматологии применяют кератопластические (или рассасывающие) мази с нафталаном, дегтем, ихтиолом, салициловой и молочной кислотами.

**Окклюзионная терапия.** Применение цинкового желатина позволяет создать окклюзивную повязку (повязка Унны). Такие окклюзивные повязки значительно увеличивают всасывание и повышают эффективность глюкокортикостероидов местного действия и используются при лечении псориаза и атонического дерматита. Обычно на ночь кожу больного смазывают кремом или мазью, а сверху покрывают полиэтиленовой пленкой или слоем цинкового желатина.

## **26.2. Применение глюкокортикостероидов в фармакотерапии кожных заболеваний (подробно клиническая фармакология глюкокортикостероидов рассматривается в главе 24)**

**Адсорбция глюкокортикостероидов при их местном применении.** Глюкокортикостероиды для местного применения лучше адсорбируются из воспаленных областей, чем со здоровых участков кожи. Кожа детей лучше поглощает эти ЛС. Разные области кожи обладают различной способностью к адсорбции глюкокортикостероидов: хуже всего эти ЛС адсорбируются кожей подошв и ладоней, а максимальная адсорбция наблюдается на коже лица и гениталий.

Так, при местном применении кожа подошв адсорбирует 0,14% глюкокортикостероида, ладоней - 0,83%, предплечья - 1%, волосистой части головы - 3,6%, лба - 6%, челюсти - 13%, гениталий - 42%.

Применение после ванны или увлажнение кожи другими способами значительно увеличивает эффективность всасывания местных глюкокортикостероидов.

**Фармакодинамика глюкокортикостероидов при местном применении.** Противовоспалительную активность глюкокортикостероидов для местного применения оценивают по сужению сосудов кожи (тест побледнения кожи). По эффективности глюкокортикостероиды для местного применения делят на 7 групп (табл. 26.2).

Наиболее активные ЛС относятся к 1-й группе, они приблизительно в 1000 раз более эффективны, чем 1% гидрокортизон. Препараты этой группы используют только при тяжелых дерматозах - псориазе, тяжелом атоническом дерматите, тяжелом контактном дерматите (но не области лица и гениталий, где их высокая адсорбция может вызвать системные НЛР и местные изменения в виде атрофии кожи). Они особенно эффективны при терапии заболеваний ладоней и стоп, так как в этих областях адсорбция низкая.

Препараты с высокой активностью (2-3-я группа) назначают при умеренно выраженных дерматозах, но не в области лица и гениталий. Дерматозы в области век и половых органов требуют лечения глюкокортикостероидами с промежуточной активностью (4-5-я группа). При лечении больших областей кожи следует

применять средства 2-4-й группы из-за риска системных НЛР.

Продолжительность лечения препаратами 1-й группы не должна превышать 3 нед, а ЛС с промежуточной активностью (4-5-я группа) - 3 мес.

**НЛР.** Препараты с максимальной активностью (1-я группа) уже через 3 дня после начала применения могут вызвать атрофию кожи, а при использовании в суточной дозе 2 г уже через 2 нед отмечается угнетение функции надпочечников. В целом глюкокортикостероиды при местном применении способствуют инфекциям кожи, угревой сыпи. Ряд препаратов может вызывать аллергические реакции.

**Таблица 26.2.** Относительная эффективность некоторых глюкокортикостероидов для местного применения

Группа	Препарат	Форма	Концентрация, %
1-я	Модифицированный бетаметазона дипропионат	Крем, мазь	0,05
	Клобетазола пропионат	Крем, мазь	0,05
2-я	Бетаметазона дипропионат	Мазь	0,05
	Флуоционид	Крем, гель, мазь	0,05
3-я	Бетаметазона дипропионат	Крем	0,05
	Бетаметазона валерат	Мазь	0,1
	Триамцинолона ацетонид	Мазь	0,1
4-я	Флуоцинолона ацетонид	Мазь	0,025
	Гидрокортизона валерат	Мазь	0,2
	Триамцинолона ацетонид	Крем	0,1
5-я	Бетаметазона дипропионат	Взбалтываемая смесь	0,02
	Бетаметазона валерат	Крем	0,1
	Флуоцинолона ацетонид	Крем	0,05
	Гидрокортизона валерат	Крем	0,2
	Триамцинолона ацетонид	Взбалтываемая смесь	0,1
6-я	Бетаметазона валерат	Взбалтываемая смесь	0,05
	Флуоцинолона ацетонид	Раствор	0,01
7-я	Гидрокортизона ацетат	Крем, мазь	1 0

**Тахифилаксия** — прогрессивное снижение клинической эффективности местных ЛС при многократном использовании из-за развития толерантности клеток кожи к их фармакологическому действию. Особенно часто отмечается при местном применении глюкокортикостероидов, поэтому при длительном назначении рекомендуется их временно отменять и назначать альтернативные препараты с другим механизмом действия.

### 26.3. Дерматит

Дерматит — воспалительное поражение кожи, возникающее в результате воздействия на нее внешних факторов. Различают простые (артифициальные) и аллергические (сенсбилизационные) дерматиты.

- *Дерматиты простые* возникают при воздействии на кожу облигатных

(обязательных) химических, физических, биологических и механических раздражителей. Выраженность явлений зависит от силы раздражителя и времени его действия на кожу. Выделяют 3 стадии: эритематозную, везикулобуллезную и некротически-язвенную. Воспалительные изменения на коже строго соответствуют месту воздействия раздражителя и возникают без скрытого периода.

• *Дерматиты аллергические* возникают под влиянием факультативных раздражителей у лиц с повышенной чувствительностью к ним и представляют собой аллергическую реакцию замедленного типа. Скрытый период составляет 7—10 дней и более. Клинически различают эритематозную, везикулезную, мокнущую, корковую и сквамозную стадии. Процесс сопровождается зудом.

**Лечение.** Основная цель — устранение раздражителя. При эритеме показаны примочки, глюкокортикостероидные мази, при везикулобуллезных высыпаниях пузыри вскрывают, применяют дезинфицирующие холодные примочки, мази с глюкокортикостероидами и антибиотиками. Лечение некротически-язвенных проявлений проводят в стационаре.

**Контроль эффективности и безопасности лечения.** Об эффективности лечения можно судить по исчезновению высыпаний.

#### 26.4. Экзема

Экзема — хроническое рецидивирующее заболевание кожи. Проявляется полиморфной сыпью, прежде всего пузырьками. Вызывается экзо- и эндогенными факторами.

**Симптомокомплекс.** Выделяют экзему истинную, микробную, себорейную<sup>146</sup>, детскую, профессиональную. Каждая из них может быть острой, подострой или хронической. Острая стадия проявляется эритемой, отеком, везикуляцией, мокнутием, корками, подострая — эритемой, лихенификацией, чешуйками и ссадинами, хроническая — эритемой, лихенификацией и гипо- или гиперпигментацией.

**Течение заболевания,** как правило, хроническое рецидивирующее.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз экземы устанавливают, как правило, на основании анамнеза и данных осмотра дерматологом.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения экземы.** Лечение комплексное, в его основе лежит устранение провоцирующих факторов.

Назначают антигистаминные препараты внутрь. Наружно при острой мокнущей экземе применяют примочки, после прекращения мокнутия — болтушки, затем пасты или кремы с глюкокортикостероидами. Кроме того, при микробной экземе местно назначают препараты с антибактериальным действием. При лихенификации после обострения используют мази с кератолитическими средствами, содержащие 5—20% нафталана, 3—10% ихтиола и т.д.

**Контроль эффективности и безопасности лечения.** Об эффективности лечения можно судить по исчезновению зуда и высыпаний.

#### 26.5. Псориаз

Псориаз - одно из самых распространенных системных хронических

---

<sup>146</sup> Себорея (от лат. sebum — сало и греч. rheo — теку) — болезненное состояние кожи вследствие усиленного салоотделения

заболеваний с поражением не только кожи, но и ряда внутренних органов. Мономорфная сыпь состоит из плоских папул различных размеров, склонных к слиянию, быстро покрывающихся рыхлыми серебристо-белыми чешуйками.

**Этиология и патогенез.** Причины заболевания неизвестны. Определенное значение, возможно, имеет наследственность, так как псориаз нередко встречается у родственников. Иногда появлению сыпи предшествуют местные травмы кожных покровов или (чаще у детей) вирусные инфекции.

**Эпидемиология.** Псориазом страдает примерно 2-4% населения.

**Симптомокомплекс псориаза.** Чаще всего единственной жалобой больного является внешний вид кожи, реже (при тяжелом течении заболевания) возникают боли в суставах, ограничивающие движения (псориатический артрит очень похож на ревматоидный артрит; см. главу 24).

Псориатические поражения захватывают преимущественно разгибательные поверхности конечностей, спину, ягодицы. После заживления бляшки не оставляют следов. Болезнь обычно не сопровождается зудом.

**Течение заболевания.** Псориаз чаще развивается в возрасте от 10 до 40 лет. Течение заболевания хроническое рецидивирующее: в периоды ремиссии обычно сохраняются 1—2 «дежурные» псориатические бляшки, чаще всего в области локтей. Продолжительность и частота обострений могут быть различными. Тяжесть заболевания варьирует от 1—2 элементов до тяжелого дерматоза с артритом и обильным шелушением кожи. Обычно общее состояние остается удовлетворительным (если не считать психологического дискомфорта, вызванного внешним видом поражений кожи), но развитие псориатического артрита лишает больного трудоспособности.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз псориаза устанавливают, как правило, на основании анамнеза и данных осмотра; специальных исследований не требуется.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения псориаза.** Эффективных методов лечения псориаза мало. Лечение должно быть комплексным, включающим общее и местное воздействие, соблюдение режима и диеты. Местно назначают противовоспалительные (при прогрессировании процесса), кератолитические (в стационарной стадии) и редуцирующие (в регрессивной стадии) средства. В качестве противовоспалительного средства широко используют 1—2% салициловый крем или мазь. Кератолитический эффект дает 2—5% салициловая мазь, к редуцирующим препаратам относят 5% ихтиоловую, 5—10% нафталановую, 2—5% серно-дегтярную мази. На всех стадиях заболевания возможно применение глюкокортикостероидных кремов и мазей.

Добиться длительной ремиссии иногда удается с помощью облучения ультрафиолетовыми лучами высокой интенсивности (ПУВА-терапия), что применяют при тяжелом течении псориаза. При тяжелом псориазе и псориатическом артрите бывают эффективными глюкокортикостероиды и цитостатики (см. главу 24). В последнее время перспективными препаратами стали ароматические ретиноиды и кальципотриол (витамин D<sub>3</sub>).

**Контроль эффективности и безопасности лечения.** Об эффективности лечения можно судить по регрессу высыпаний на коже. Контроль за безопасностью применения глюкокортикостероидов и цитостатиков описан в главе 24.

## 26.6. Неспецифические инфекции кожи и мягких тканей

Инфекции кожи и мягких тканей разделяют на поверхностные (импетиго, фолликулит), при которых обычно не требуется системного применения антибиотиков, и инфекции с более глубоким и распространенным поражением кожи и мягких тканей, сопровождающимся некрозом, гнойным расплавлением тканей, формированием абсцессов.

В отдельную нозологическую форму выделяют **рожистое воспаление** - острое поверхностное эритематозное инфекционное поражение кожи с отеком и четкими границами, с вовлечением кожных лимфатических сосудов, вызываемое β-гемолитическим стрептококком серогруппы А (*Streptococcus pyogenes*). Диагностика рожистого воспаления основана на характерных местных (очаг поражения резко ограничен, гиперемирован, с блестящей напряженной поверхностью, горячий и болезненный при пальпации; могут быть пузырьки, иногда отмечается регионарная лимфаденопатия) и общих (повышение температуры тела, недомогание) клинических проявлениях. Возбудитель из очага поражения обычно выделить не удается, но иногда его обнаруживают в крови. При рожистом воспалении назначение антибактериальной терапии обязательно.

Локальное распространение инфекции обычно происходит по пути наименьшего сопротивления вдоль фасциальных<sup>47</sup> пространств. Распространение инфекции по лимфатическим путям может привести к лимфангиту, гнойному лимфадениту. Вид возбудителя и анатомия пораженного участка определяют особенности лечебной тактики, назначение местной или системной антибактериальной терапии и исход заболевания.

**Симптомы.** Инфекции кожи и мягких тканей практически всегда сопровождаются классическими местными проявлениями воспаления: гиперемией, уплотнением и отеком, местным повышением температуры и болью. Полосы покраснения, идущие проксимально от места поражения и сопровождающиеся уплотнением и увеличением регионарных лимфатических узлов, указывают на лимфангит<sup>2</sup>. Выявление флюктуации<sup>3</sup> является признаком гнойного расплавления тканей и образования абсцесса. Общие симптомы заболевания могут отсутствовать или быть слабовыраженными либо включать в себя лихорадку, озноб, недомогание и т.д.

При поверхностных инфекциях, не требующих антибактериальной терапии, изменения в общем анализе крови не выявляются, при тяжелом течении отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ.

**Дополнительные методы исследования,** например рентгенологические, могут быть полезны для выявления или исключения поражения других структур (суставов, подлежащей кости).

**Бактериологическое исследование,** безусловно, важно для определения этиологии инфекций кожи и мягких тканей. Результат обязательного бактериоскопического исследования окрашенных по Граму мазков клинического материала позволяет судить о вероятных возбудителях инфекции и служит основанием для назначения рациональной антимикробной терапии. Тяжелые

<sup>47</sup> Пространство между соединительнотканными оболочками, покрывающими мышцы, сухожилия, сосудисто-нервные пучки

<sup>2</sup> Воспаление лимфатических сосудов

<sup>3</sup> Размягчение мягких тканей, выявляемое при пальпации

инфекции кожи и мягких тканей могут сопровождаться бактериемией, поэтому необходимо взять кровь для бактериологического исследования.

**Импетиго** — контагиозная поверхностная везикулопустулезная<sup>1</sup> инфекция, вызванная β-гемолитическим стрептококком серогруппы А (*Streptococcus pyogenes*), иногда в сочетании с золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*). Язвенная форма этой инфекции получила название эктима. Чаще всего развивается у детей в теплое время года, а у взрослых служит наиболее частым инфекционным осложнением хронического дерматита. Предрасполагающими факторами могут быть травмы с нарушением целостности кожных покровов, педикулез, чесотка, грибковые поражения кожи.

Клинически импетиго проявляется множественными эритематозными очагами с интенсивным зудом и образованием гнойных пузырьков (пустул). Общее состояние взрослых пациентов обычно не страдает. У детей импетиго может осложняться развитием метастатических абсцессов и острого гломерулонефрита, у взрослых распространение инфекции может приводить к регионарному лимфангиту, лимфадениту. При легких формах заболевания назначения системных антибиотиков, как правило, не требуется, достаточно соблюдения правил гигиены и обработки антисептиками (хлоргексидином и др.). При более тяжелых, распространенных формах необходимо назначение антибиотиков, эффективных против *S. pyogenes* и *S. aureus*.

**Фолликулит** — поверхностная стафилококковая инфекция волосяных фолликулов<sup>482</sup>, проявляющаяся мелкими эритематозными узелками без вовлечения в процесс окружающих участков кожи или глубоких тканей. Принципы лечения фолликулита те же, что и импетиго.

Более обширную и глубокую инфекцию фолликулов и сальных желез с частичным вовлечением в процесс подкожных тканей называют **фурункулом**. В очаге поражения сначала появляются зуд и незначительная боль, затем усиливаются отечность и эритема, при надавливании или при движении возникает острая боль. После самопроизвольного прорыва или хирургического вскрытия боль быстро прекращается. Назначение антибиотиков необходимо при рецидивирующем фурункулезе, при выраженном нарушении общего состояния, локализации процесса на лице.

Стафилококковые инфекции толстых, фиброзных, неэластичных кожных покровов задней поверхности шеи и верхней части спины сопровождаются образованием **карбункула**. Карбункул представляет собой большой плотный болезненный конгломерат, состоящий из многочисленных гнойных, с трудом дренирующихся ячеек. Формирование карбункула сопровождается гнойно-некротическим воспалением глубоких слоев кожи, часто с локальным отторжением некротических масс. Карбункул сопровождается выраженным нарушением общего состояния, лихорадкой, лейкоцитозом, резкой болью в пораженном участке. Возможна бактериемия.

При стафилококковой инфекции потовых желез в подмышечных или паховых областях развивается **гнойный гидраденит** («сучье вымя»).

**Абсцессы и флегмоны мягких тканей** различной локализации обычно

<sup>48</sup> Сопровождается образованием пузырьков и волдырей, заполненных гноем

<sup>2</sup> Корни волос

развиваются вследствие травм, проникающих ранений, инородных тел, распространения инфекции из других участков или гематогенной диссеминации. Основные возбудители — стафилококки, стрептококки, анаэробы, грамотрицательные бактерии. Обычно инфекция вызвана ассоциациями микроорганизмов. Выявляются общие симптомы и местные признаки воспаления: боль, гиперемия, гипертермия и отек кожи над местом поражения, при гнойном расплавлении появляются очаги размягчения и флюктуации, что становится показанием к хирургическому вскрытию.

**Некротизирующий фасцит и мионекроз** (газовая гангрена) - инфекционные поражения кожи, подкожной клетчатки, фасций, а также мышц (мионекроз) сопровождающиеся некрозом тканей. В этиологии важную роль играют анаэробы, а также ассоциации анаэробных и аэробных бактерий. Мионекроз (газовая гангрена) — анаэробная раневая инфекция, развивающаяся после травмы или хирургического вмешательства. Основные возбудители: *Clostridium perfringens*, другие клостридии, ассоциации анаэробных и аэробных бактерий. Типичный признак газовой гангрены - внезапное появление сильной боли в области раны. В очаге поражения отмечаются отечность, серозное, иногда геморрагическое и пенистое отделяемое со специфическим сладковатым запахом. Кожа напряженная, бледная, иногда «мраморная» и синюшная. При пальпации очага поражения можно ощутить крепитацию из-за скопления газа в подкожной клетчатке и мышцах. Резко нарастают признаки интоксикации и гемодинамические нарушения (тахикардия, снижение АД), появляются симптомы острой почечной недостаточности (снижение диуреза).

В окрашенных по Граму мазках раневого отделяемого выявляют множество грамположительных палочковидных бактерий.

Лечение заключается в неотложном хирургическом вмешательстве и назначении парентеральной антибиотикотерапии.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения инфекций кожи** приведены в табл. 26.3.

**Оценка эффективности и безопасности лечения** см. главу 31.

### 26.7. Инфекции, передающиеся половым путем

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), или венерические заболевания, имеют не только медицинское, но и социальное значение. В нашей стране функционирует система специализированной помощи больным с

**Таблица 26.3.** Выбор антибиотиков для лечения инфекций кожи и мягких тканей

Заболевание	Препараты выбора	Продолжительность лечения
Рожа	Пенициллин, эритромицин, цефалексин	14 дней
Импетиго	Амоксициллин/клавуланат, оксациллин	10-14 дней
Фолликулит		

Фурункул карбункул	и Амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины первого поколения	До 1 мес
Гидраденит		14 дней
Лимфангит	Пенициллин	14 дней
Некротизирующий фасцит	Ампициллин + гентамицин + клиндамицин	До исчезновения симптомов
Гнойный тендовагинит	Амоксициллин/клавуланат, оксациллин	

ИППП и контроля за распространенностью этих инфекций (кожно-венерологические диспансеры). ИППП должен лечить только специалист, поэтому фармацевтическое консультирование таких больных недопустимо. Пациентов, имеющих симптомы венерических заболеваний (сыпь и/или изъязвления в области половых органов, патологические выделения из мочеиспускательного канала, болезненность и/или зуд в области мочеиспускательного канала), а также больных с положительными результатами серологических тестов на ИППП направляют в специализированное лечебно-профилактическое учреждение.

ВОЗ разработаны критерии, которым должны отвечать препараты для лечения ИППП:

- эффективность не менее 95%;
- хорошая переносимость, низкая токсичность;
- возможность однократного применения;
- прием внутрь;
- возможность назначения во время беременности;
- медленное развитие резистентности микроорганизмов,
- доступная цена.

Препаратами выбора для лечения сифилиса в настоящее время являются пенициллины. В последнее время широко используют пролонгированные препараты пенициллина: эктенциллин и ретарпен. В качестве резервных препаратов используют тетрациклин, эритромицин, азитромицин, цефтриаксон.

При лечении гонореи применяют  $\beta$ -лактамы антибиотики, предпочтение отдают цефтриаксону и другим цефалоспорином третьего поколения (в ряде случаев в комбинации с азитромицином и доксициклином). Альтернативные средства (при неэффективности или непереносимости цефтриаксона) - азитромицин, доксициклин и фторхинолоны.

Препаратами выбора для лечения хламидиоза являются антибиотики 4 групп (тетрациклины, антибиотики-макролиды, рифампицины-анзамицины, фторхинолоны). При трихомонозе эффективны протистоцидные препараты (метронидазол, тинидазол, нитазол).

Клиническая фармакология антибактериальных ЛС, применяемых для лечения ИППП, представлена в главе 31.

# ГЛАВА 27

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

### 27.1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет - группа заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией<sup>49</sup>. В основе патогенеза сахарного диабета лежит недостаточность инсулина, которая может быть абсолютной (при нарушении секреции инсулина) или относительной (при уменьшении числа рецепторов к инсулину на поверхности клеток и развитии толерантности клеток к его действию или при увеличении синтеза глюкозы в организме<sup>2</sup>).

#### **Инсулин**

**Инсулин** - полипептидный гормон, состоящий из 2 аминокислотных цепей. Синтез инсулина происходит в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Синтезированный инсулин накапливается в клетках в секреторных гранулах в виде кристаллов, содержащих цинк.

**Высвобождение инсулина из секреторных гранул** в кровь происходит под влиянием различных факторов<sup>3</sup>, из которых наиболее важным является повышение уровня глюкозы крови (после еды секреция инсулина повышается). В высвобождении инсулина из  $\beta$ -клеток островков Лангерганса участвуют калиевые каналы, проницаемость которых регулируется уровнем АТФ. При повышении концентрации глюкозы в крови увеличивается ее поступление в  $\beta$ -клетки, что обуславливает увеличение синтеза АТФ и закрытие калиевых каналов. Этот процесс вызывает деполяризацию клеточной мембраны

**Метаболизм инсулина.** В плазме инсулин не имеет белка-носителя, поэтому его  $T_{1/2}$  не превышает 5—7 мин. Метаболизм инсулина происходит особенно активно в печени и менее активно в почках (у беременных в плаценте). За один пассаж через печень из плазмы исчезает до 50% содержащегося в ней инсулина.

<sup>49</sup> Гипергликемия - уровень сахара в крови выше 6,1 ммоль/л.

<sup>2</sup> Ряд гормонов (глюкагон, адреналин и глюкокортикостероиды) стимулируют синтез глюкозы в организме и/или тормозят синтез инсулина.

<sup>3</sup> Стимуляторы  $\alpha$ -адренорецепторов (адреналин) тормозят секрецию инсулина даже в присутствии глюкозы,  $\beta$ -адреностимуляторы оказывают противоположное действие.

<sup>4</sup> увеличение поступления в клетку ионов кальция, что приводит к высвобождению инсулина из гранул.

В метаболизме инсулина принимают участие 2 ферментные системы: инсулин-специфическая протеиназа, которая содержится во многих тканях организма, но преимущественно в печени и почках, и глутатионинсулинтрансгидрогеназа.

На поверхности клеток молекулы инсулина взаимодействуют с *инсулиновыми рецепторами*, которые представляют собой гликопротеиновые комплексы, состоящие из 2 субъединиц ( $\alpha$  и  $\beta$ ), связанных между собой дисульфидными мостиками.  $\alpha$ -Субъединица располагается целиком внеклеточно и отвечает за связь с молекулой инсулина, а  $\beta$ -субъединица отвечает за преобразование сигнала. Рецепторы к инсулину постоянно синтезируются и распадаются, в среднем  $T_{1/2}$  рецептора на поверхности мембраны составляет 7—12 ч, а их количество на поверхности одной клетки достигает 20 000.

У ряда больных сахарный диабет сопровождается образованием антител к инсулиновым рецепторам, которые препятствуют связыванию рецептора с инсулином, что приводит к *инсулинорезистентности*. В редких случаях бывают генетически обусловленные дефекты строения рецепторов.

**Физиологические эффекты инсулина.** В организме инсулин:

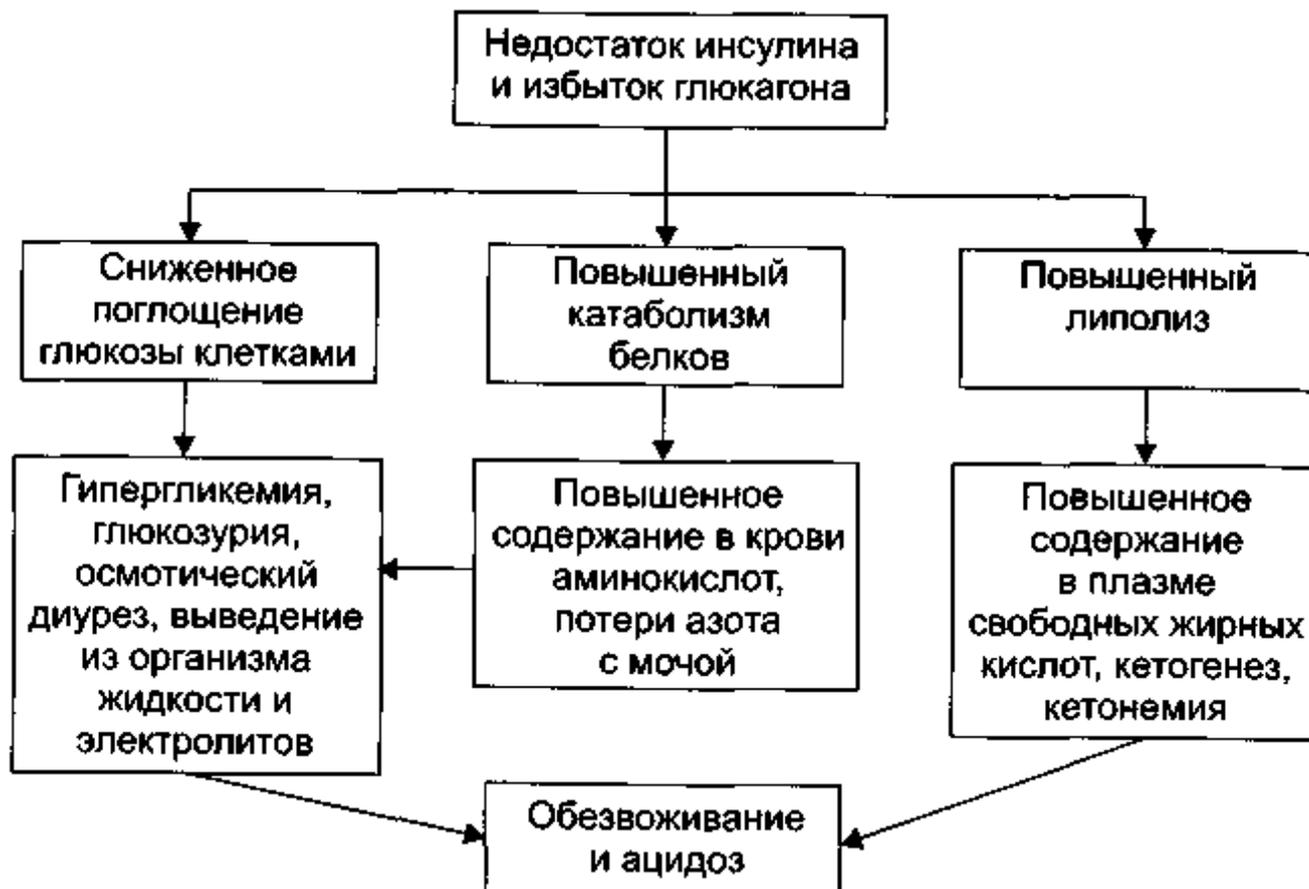
- стимулирует транспорт глюкозы через мембрану клетки посредством механизма облегченной диффузии. Скорость поступления глюкозы в мышечные и жировые клетки определяет интенсивность ее фосфорилирования и дальнейшего метаболизма. Примерно половина глюкозы, поступившей в организм, расходуется на энергетические нужды (гликолиз), от 30 до 40% превращается в жиры, а около 10% — в гликоген;
- снижает концентрацию глюкозы в плазме крови;
- ингибирует глюконеогенез;
- ингибирует липолиз;
- стимулирует синтез белков и тормозит их распад — анаболическое действие;
- стимулирует рост и размножение клеток.

**Патологическая физиология сахарного диабета**

Недостаточность инсулина при сахарном диабете приводит в первую очередь к снижению поглощения глюкозы клетками и гипергликемии. Особенно высокое содержание глюкозы в плазме крови наблюдается вскоре после еды (так называемая постпрандиальная гипергликемия).

В норме почечные клубочки непроницаемы для глюкозы, но при уровне в плазме выше 9—10 ммоль/л она начинает активно выделяться с мочой (*глюкозурия*). Это в свою очередь приводит к повышению осмотического давления мочи, замедлению реабсорбции почками воды и электролитов. Количество суточной мочи увеличивается до 3—5 л (7-8 л в тяжелых случаях), т.е. развивается *полиурия* и как следствие обезвоживание (*гипогидратация*) организма (рис. 27.1), что сопровождается сильной жаждой. В отсутствие инсулина происходит избыточное расщепление белков и жиров, которые используются клетками в качестве источников энергии. С одной стороны, организм теряет азот (в виде мочевины) и аминокислот, а с другой - в нем накапливаются токсичные продукты липолиза - *кетонь*. Последние играют очень важную роль в патофизиологии сахарного диабета: выведение из организма сильных кислот, которыми являются аце-

тоуксусная и  $\beta$ -гидроксималяная кислоты, приводит к потере буферных катионов, истощению щелочного резерва и *кетацидозу*. Особенно чувствительны к изменению осмотического давления крови и параметров кислотно-основного равновесия ткани головного мозга. Нарастание кетацидоза может приводить к *кетацидотической коме*, а позднее к необратимым повреждениям нейронов и смерти больного.



**Рис. 27.1.** Патофизиология недостаточности инсулина.

Сахарный диабет вызывает ряд осложнений, причем некоторые из них протекают более тяжело, чем собственно диабет, и могут приводить к инвалидности и смерти. В основе большинства осложнений лежит повреждение кровеносных сосудов вследствие атеросклероза и гликозилирования белков (т.е. присоединения глюкозы к молекулам белков).

Основные осложнения сахарного диабета:

- атеросклероз, который в свою очередь приводит к развитию макрососудистых осложнений: инфаркта миокарда и инсульта. Атеросклероз становится непосредственной причиной смерти 65% больных сахарным диабетом;
- нефропатия (повреждение почек) с прогрессированием хронической почечной недостаточности (у 9-18% больных);
- нейропатия (поражаются преимущественно периферические нервы);
- ретинопатия (повреждение сетчатки, приводящее к слепоте) и катаракта (уменьшение прозрачности хрусталика);
- снижение резистентности организма к инфекции;
- трофические нарушения кожных покровов (с образованием длительно незаживающих язв). Отдельно выделяют *синдром диабетической стопы* (инфекция,

язва и/или деструкция глубоких тканей стопы), который связан с неврологическими нарушениями (нейропатия) и снижением магистрального кровотока (ангиопатия) в артериях нижних конечностей. Синдром диабетической стопы является наиболее частым осложнением диабета.

### Этиология и клинические формы сахарного диабета

Различают две основные формы сахарного диабета:

- инсулинзависимый сахарный диабет, или сахарный диабет первого типа (СД1),
- инсулиннезависимый сахарный диабет, или диабет второго типа (СД2).

Сравнительная характеристика этих типов диабета представлена в табл. 27.1.

СД1 является аутоиммунным заболеванием, при котором специфические антитела повреждают  $\beta$ -клетки островков Лангерганса, постепенно (в течение нескольких лет) приводя к их полной гибели. СД1 обычно развивается в молодом возрасте и требует пожизненной заместительной терапии инсулином.

СД2 обычно заболевают в зрелом возрасте. У этих больных часто имеется генетическая предрасположенность и отчасти сохранен синтез инсулина. В заместительной терапии инсулином больные СД2, как правило, не нуждаются.

**Таблица 27-1.** Сравнительная характеристика основных типов сахарного диабета

Признаки	I тип	II тип
Причина	Аутоиммунное поражение $\beta$ -клеток, синтезирующих инсулин	Неизвестна; имеется четко выраженная генетическая предрасположенность
Производство инсулина	Резко снижено или отсутствует	Сохранено, но продукция инсулина ниже должного для данного уровня глюкозы в плазме
Чувствительность клеток к инсулину	Сохранена	Часто снижена
Возраст начала заболевания	В детстве, в подростковом возрасте	Обычно у людей старше 30 лет
Антитела к $\beta$ -клеткам, синтезирующим инсулин	Есть	Нет
Склонность к кетоацидозу	Более выражена	Менее выражена
Эффективность препаратов сульфонилмочевины	Неэффективны	Эффективны, как правило, в начале заболевания
Сопутствующее ожирение	Нет	Часто
Препараты выбора для лечения	Инсулин	Пероральные гипогликемизирующие

Бывают и другие виды диабета: диабет беременных, диабет на фоне болезни Иценко-Кушинга или длительного приема глюкокортикостероидов, а также при тяжелых поражениях поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит).

### **Эпидемиология сахарного диабета**

Сахарный диабет является наиболее распространенным заболеванием желез внутренней секреции: в 2000 г. в мире был зарегистрирован 151 млн больных СДП. Число больных СД1 примерно в 4 раза меньше. Большинство больных сахарным диабетом одновременно страдают еще рядом заболеваний, в первую очередь атеросклерозом, ИБС и артериальной гипертензией. Примерно 1/4 больных сахарным диабетом нуждаются в постоянном введении инсулина.

**Симптомокомплекс сахарного диабета.** Основными признаками заболевания являются повышенная утомляемость, *полиурия* (увеличение количества мочи), *полидипсия* (жажда) и *полифагия* (повышенный аппетит). Кроме того, возникают кожные проявления (зуд, особенно в области промежности, фурункулы, карбункулы), ухудшение зрения, похудание, раздражительность и др.

В течении сахарного диабета различают состояния компенсации и декомпенсации. В последнем случае у больного имеются обезвоживание (сухость кожи и слизистых оболочек), заторможенность, резко усиливается жажда. При декомпенсации сахарного диабета имеется высокий риск развития кетоацидотической комы. Непосредственными причинами декомпенсации сахарного диабета могут быть стресс, чрезмерная физическая нагрузка, грубое нарушение диеты, инфекции, обострение сопутствующих заболеваний. Кома при сахарном диабете может развиваться как при гипер-, так и при гипогликемии. При гипогликемии уровень глюкозы крови ниже 3,5 ммоль/л, что сопровождается активацией контринсулярных гормонов (в первую очередь надпочечники выбрасывают катехоламины). Гипогликемическая кома развивается быстро (в течение нескольких минут), проявляется резкой слабостью, тахикардией, холодным потом, потерей сознания. Без экстренной помощи Гипогликемическая кома может привести к смерти больного. Гипергликемическая кома, напротив, сопровождается медленным, постепенным нарастанием жажды, вялости, заторможенности вплоть до потери сознания.

**Методы обследования и диагностика.** Сахарный диабет можно заподозрить на основании характерных жалоб (полиурия, полидипсия и полифагия).

При осмотре отмечают ожирение (СДП) или снижение массы тела (СД1), часто сухость кожных покровов. В далеко зашедших случаях заболевания возможны трофические нарушения (язвы, гангрена нижних конечностей).

Однако для подтверждения диагноза необходимы лабораторные исследования - определение содержания глюкозы в крови и моче. Иногда для подтверждения диагноза применяют нагрузочный тест с глюкозой.

Для диагностики кетоацидоза делают анализ мочи на кетоновые тела.

Критерием сахарного диабета является повышение уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л.

Болезнь Иценко-Кушинга сопровождается повышенным синтезом глюкокортикостероидов.

### **Клинико-фармакологические подходы к лечению СД1**

Всем больным СД1 показана пожизненная заместительная терапия инсулином.

Секреция инсулина у здорового человека происходит неравномерно в течение дня. Базальная (фоновая) секреция инсулина не зависит от приема пищи и составляет примерно 1 ЕД/ч. Во время еды происходит добавочная (стимулированная) секреция инсулина. Выделяется около 1-2 ЕД инсулина на каждые 10 г углеводов, поступающих в организм.

Заместительная терапия инсулином должна имитировать сложную физиологическую кинетику секреции инсулина: перед едой больной должен получать инсулин короткого действия, а для поддержания необходимого уровня инсулина в промежутках между едой, а также ночью - длительно действующие препараты с медленным (1 ЕД/ч) высвобождением.

Необходимая доза инсулина зависит от уровня гипергликемии, которая в свою очередь связана с характером питания, физическими нагрузками, заболеваниями, предрасполагающими к декомпенсации. Избыточность инсулина еще более опасна для больного, чем недостаточность, так как приводит к опасному для жизни гипогликемическому состоянию. Адекватное и безопасное лечение можно обеспечить только больному, прошедшему специальное обучение. Такое обучение включает в себя следующие аспекты:

- знакомство с правилами рационального питания при сахарном диабете (ограничение легкоусвояемых углеводов);
- оценка энергетической ценности пищи (для этого используют специальные таблицы или систему «хлебных единиц<sup>1</sup>»);
- обучение правильной технике парентерального введения инсулина;
- обучение приемам профилактики осложнений диабета (уход за стопами и т.п.);
- знакомство с симптомами гипогликемии и методами неотложной помощи при этом состоянии;
- представление о допустимом уровне физических нагрузок;
- правила поведения в нестандартных ситуациях (пропуск очередной инъекции инсулина, респираторная инфекция и т.п.).

Наиболее распространенная схема инсулинотерапии:

- перед завтраком инсулин пролонгированного (12 ч) действия + инсулин короткого действия;
- перед обедом инсулин короткого действия;
- перед ужином инсулин короткого действия;
- на ночь инсулин пролонгированного (12 ч) действия. Альтернативные схемы лечения:
- инсулин средней продолжительности действия + инсулин короткого действия 3 раза в день перед едой (используются тогда, когда при двукратном введении инсулина длительного действия через 10—12 ч после очередной инъекции отмечается повышение уровня глюкозы крови);

- инсулин короткого действия 3 раза в день перед едой и на ночь инсулин пролонгированного (12 ч) действия.

Контроль за эффективностью лечения должен проводить сам больной (или медицинский персонал, если больной не может самостоятельно это делать) с помощью портативных приборов или тест-полосок для определения уровня глюкозы крови.

Об эффективности лечения свидетельствует достижение уровня глюкозы:

- перед едой 3,9—6,7 ммоль/л;
- после еды < 10 ммоль/л.

Кроме того, у больного должны отсутствовать симптомы гипергликемии, кетонурия и эпизоды гипогликемии.

Другой важной целью терапии СД1 является профилактика развития или прогрессирования осложнений.

Для лечения больных СД1 используются преимущественно препараты человеческого инсулина.

### **Клинико-фармакологические подходы к лечению СДП**

Существуют два основных подхода к лечению СДП.

*Консервативная стратегия лечения.* Цель — устранение симптомов гипергликемии. Пациентам с впервые выявленным СДП рекомендуют диету и снижение массы тела<sup>1</sup>, добавляют один из пероральных сахароснижающих препаратов.

*Интенсивная стратегия лечения.* Цель — достижение адекватного уровня глюкозы и липидов крови (табл. 27.2). Применяют один пероральный сахароснижающий препарат, а при неэффективности несколько ЛС или комбинацию перорального сахароснижающего препарата с инсулином. Дополнительные условия интенсивного лечения:

- снижение массы тела до нормы;

**Таблица 27.2. Цели лечения СДП**

Параметры	Низкий риск осложнения	Высокий риск макрососудисты осложнения (инфаркт, инсульт)	Высокий риск микрососудисты осложнения (нефропатия,
Гликозилированный гемоглобин, ммоль/л	<6,5	>6,5	>7,5
Глюкоза натощак, ммоль/л	<6,0	>6,0	>7,0
Глюкоза после еды (пик), ммоль/л	<7,5	>7,5	>9,0
Холестерин общий, ммоль/л	<4,8	4,8-6,0	>6,0
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	<3,0	3,0-АО	>4,0

Холестерин ммоль/л	ЛПВП,	>1,2	1,0-1,2	<1,0
Триглицериды, ммоль/л		<1,7	1,7-2,2 ,	>2.2
АД, мм рт ст		< 140/85	> 140/85	

- диета с уменьшенным содержанием углеводов и липидов пониженной энергетической ценности;

- дробное (5-6 раз в день) питание;
- рациональная физическая активность.

Многолетнее (20 лет) многоцентровое контролируемое исследование, в которое были включены 5000 больных СДП, продемонстрировало значительное (на 21%) уменьшение риска осложнений диабета при интенсивной тактике лечения.

Пероральные сахароснижающие препараты показаны тем больным, у которых соблюдение диеты в сочетании со снижением массы тела и физической нагрузкой не обеспечивает компенсации углеводного обмена. В настоящее время доступны 6 фармакологических групп таких ЛС с различными механизмами действия. Их выбор часто бывает сложным и входит в компетенцию специалиста-эндокринолога. Больным с небольшой гипергликемией и повышенной массой тела предпочтительнее назначать бигуаниды, а в более тяжелых случаях — производные сульфонилмочевины. В комбинацию двух пероральных сахароснижающих препаратов включают ЛС с различным механизмом действия (см. табл. 27.4). Дополнительным условием правильного лечения является обучение больных.

Больным СДП назначают инсулин в случае:

- кетоацидоза и комы;
- инфекционных заболеваний;
- хирургических вмешательств (при состояниях, предрасполагающих к декомпенсации);
- беременности.

Назначение инсулина больным СДП должно носить временный характер, в дальнейшем больной возвращается к приему пероральных сахароснижающих препаратов. Относительным показанием к назначению инсулина являются неэффективность этих ЛС, их непереносимость и впервые выявленный СДП с высокой гипергликемией.

**Контроль безопасности лечения.** Основная НЛР при лечении сахарного диабета — гипогликемия (уровень глюкозы ниже 3,5 ммоль/л). Появление признаков гипогликемии требует немедленных действий — внутривенного введения глюкозы и глюкагона.

При лечении препаратами сульфонилмочевины ежемесячно делают общий анализ крови и мочи (для выявления нарушений функции почек и кроветворения).

## 27.2. Клиническая фармакология инсулина

**Фармакодинамика и метаболизм** инсулина подробно освещены в начале этой главы.

**Фармакокинетика.** В клинической практике применяют препараты инсулина, получаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота, свиньи, и

человеческий инсулин (синтетический и полученный путем генной инженерии). В связи с высокой частотой аллергических реакций на обычные препараты инсулина предпочтение отдается высокоочищенным препаратам и человеческому инсулину. Действие инсулина пролонгируют различные добавки (цинк, белки, полимеры).

Инсулины *короткого действия* применяют в виде растворов, их можно назначать как внутривенно, так и подкожно. При подкожном введении эффект наступает через 30—60 мин, а максимум действия отмечается через 2—4 ч. Новый препарат инсулина быстрого действия — инсулин лиспро, рекомбинантный аналог инсулина человека (*инсулин ультракороткого действия*). Для этого препарата характерно более быстрое начало действия (через 15 мин при подкожном введении) и меньшая продолжительность действия. По сравнению с обычными растворимыми инсулинами фармакокинетика инсулина лиспро более близка к кинетике человеческого инсулина, что позволяет более эффективно проводить терапию *постпрандиальной гипергликемии* (гликемия после приема пищи). Кроме того, инсулин ультракороткого действия допускает большую гибкость в режиме дня и приеме пищи. Обычный инсулин рекомендуется вводить за 1/2 ч до еды, а после инъекции больной *обязательно должен принять пищу*. Кроме того, поскольку продолжительность действия растворимого инсулина достигает 6—8 ч, в этом промежутке времени больному часто необходим дополнительный прием пищи (в противном случае возникнет гипогликемия). Инсулин лиспро можно применять непосредственно перед едой, благодаря небольшой продолжительности действия дополнительных приемов пищи не требуется. Вместе с тем инсулин ультракороткого действия не следует применять при тяжелой гипергликемии.

Из пролонгированных инсулинов (табл. 27.3) в клинической практике наиболее часто применяют НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна; английская аббревиатура NPH), который в отличие от суспензий цинк-инсулинов можно смешивать в одном шприце с инсулинами короткого действия. Начало действия НПХ-инсулина (через 1,5—2 ч после инъекции) приходится на максимум действия растворимого инсулина, вследствие чего одновременное назначение обоих препаратов не вызывает дополнительной гипогликемии. Инсулины с промежуточной продолжительностью действия назначают 2 раза в сутки (реже 1 раз в сутки на ночь или 3 раза в день). Реальная продолжительность действия таких препаратов зависит от их дозы — при введении низких доз эффект заканчивается быстрее, чем при использовании высоких доз. Все инсулины промежуточного или длительного действия вводят только подкожно.

**НЛР.** Передозировка инсулина или (чаще) нарушение диеты при лечении инсулином может привести к гипогликемии или гипогликемической коме. У ряда больных возникают аллергические реакции на инсулин. В местах подкожных инъекций образуются участки липодистрофии. Наконец, к НЛР относят инсулинорезистентность с формированием синдрома Сомоджи (спонтанная гипогликемия с развитием в последующем гипергликемии).

### **27.3. Клиническая фармакология препаратов сульфонилмочевины**

Фармакодинамика. Препараты сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (но лишь тогда, когда клетки

сохранили способность к продукции инсулина) (табл. 27.4). Эта способность обеспечивается их взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности клеток, которые, подобно инсулиновым рецепторам, вызывают закрытие калиевых каналов и деполяризацию клеточных мембран. В присутствии глюкозы стимулирующее действие производных сульфонилмочевины выражено сильнее, так как эти ЛС используют тот же механизм активации р-клеток, что и глюкоза. Различия между отдельными препаратами этой группы касаются в основном фармакокинетики.

**Таблица 27.3. Препараты инсулина**

<b>Препараты инсулина (торговые названия, в скобках указана фирма-производитель)</b>	<b>Начало действия</b>	<b>Максимум действия</b>	<b>Продолжительность действия</b>
Растворимый инсулин высокоочищенный инсулин "животных Нурпурин (СР) Pork Velosulin (Novo Nordisk, GSC) человеческий инсулин Human Actrapid (Novo Nordisk) Human Velosulin (Novo Nordisk, GSC) Humulin S (Lilly) Бринсулрапи (Брынцалов А)	30-60 мин	2-4 ч	До 8 ч
Инсулин лиспро рекомбинантный аналог инсулина человека Humalog (Lilly)	15 мин	0,5-2,5 ч	3-4 ч
Инсулин-цинк суспензия высокоочищенный инсулин животных Нурпурин Bovine Lente (СР) Lentard MC (Novo Nordisk) человеческий инсулин Human Monotard (Novo Nordisk) Human Lente (Lilly)	2,5ч	7-15 ч	24ч
Инсулин-цинк суспензия аморфная Semitard MC (Novo Nordisk)	1,5ч	5-10 ч	12-16ч
Инсулин-цинк суспензия кристаллическая Human Ultratard (Novo Nordisk) Humulin Zn (Lilly)	2-4 ч	10-30 ч	28-36 ч
Инсулин изофан (NPH) высокоочищенный инсулин животных Нурпурин Bovine Isophane (СР) Pork Insulatard (Novo Nordisk, GSC) человеческий инсулин Human Insulatard ge (Novo Nordisk) Humulin I (Lilly) Бринсулмиди (Брынцалов А)	1,5-2 ч		20-22 ч

Дозы производных сульфонилмочевины подбирают индивидуально путем титрования (интервал между назначениями титруемых доз должен составлять 1-2 нед).

**Фармакокинетика.** Препараты сульфонилмочевины хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, а основные различия в фармакокинетике этих

препаратов определяются особенностями их элиминации (табл. 27.5).

**Таблица 27.4.** Группы пероральных сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Механизм действия	Важнейшие НЛР и резистентность	Риск гипогликемии
Препараты сульфонилмочевинны	Стимуляция синтеза инсулина	Диспепсия, полицитемия Резистентность первичная 5%, вторичная* 5-10%	Имеется "
Бигуаниды	В присутствии инсулина повышают утилизацию глюкозы тканями, уменьшают синтез глюкозы из гликогена в печени, замедляют всасывание углеводов в кишечнике	Лактацидоз, нарушение всасывания ряда питательных веществ и витаминов в кишечнике	Нет
Ингибиторы α-глюкозидаз	Конкурируют с углеводами за пищеварительные ферменты	Диспепсия	Нет
Прандиальные регуляторы гликемии	Стимуляция синтеза инсулина	Диспепсия	Минимальный
Средства тиазолидиндионного ряда	Стимуляция транскрипции генов, отвечающих за передачу эффектов инсулина в клетках	Отеки, увеличение массы тела	Нет

\*Возникает в течение 1 года лечения.

**НЛР.** Наиболее серьезной НЛР при приеме препаратов сульфонилмочевинны является гипогликемия, возникающая при неадекватной дозе или при погрешностях в диете. В отличие от гипогликемии при лечении инсулином гипогликемия при передозировке препаратов сульфонилмочевинны более длительна из-за более продолжительного сахароснижающего действия этих ЛС. Даже после восстановления нормального уровня глюкозы в крови гипогликемия может рецидивировать в течение 12—72 ч.

**Таблица 27.5.** Фармакокинетика производных сульфонилмочевинны

Препарат	Продолжите	Элиминация	T <sub>1/2</sub> , Ч	Суточная
----------	------------	------------	----------------------	----------

	<b>льность действия, ч</b>			<b>доза, мг</b>
Гликлазид (диабетон)	10-12	Почки	12	40-320
Глибенкламид (манинил)	10-12	Желудочно-кишечный тракт (50%), почки (50%)	10-12	2,5-20
Глипизид (минидиаб)	10-24	Почки	4-6	2,5-20
Гликвидон (глюренорм)	10-12	Желудочно-кишечный тракт (95%), почки (5%)	4-5	30-180

Другой НЛР является диспепсический синдром (снижение аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, поносы), который развивается в течение первых месяцев лечения и обычно не требует отмены препарата. Более серьезными НЛР являются аллергические реакции, нарушения кроветворения - панцитопения, токсическое поражение печени и почек. Кроме того, препараты этой группы могут вызывать увеличение массы тела.

**Взаимодействие препаратов сульфонилмочевины.** Усиление гипогликемического действия при комбинации с салицилатами, бутадиионом, противотуберкулезными препаратами, левомецетином, тетрациклиновыми антибиотиками, ингибиторами MAO и β-адреноблокаторами. Ослабление гипогликемического эффекта при комбинации с оральными контрацептивами, аминазином, сим-патомиметиками, глюкокортикостероидами, гормонами щитовидной железы, препаратами, содержащими никотиновую кислоту.

**Резистентность к препаратам сульфонилмочевины.** При отсутствии сахароснижающего действия препаратов сульфонилмочевины даже, в максимальной дозе у больного констатируют *первичную резистентность* (у 5% больных СДН). Как правило, первичная резистентность означает неспособность β-клеток поджелудочной железы выполнять свою функцию, таким больным показан инсулин. Вторичная резистентность развивается через несколько лет лечения и ежегодно отмечается у 5-10% больных. Причина вторичной резистентности также обычно заключается в прогрессировании заболевания и требует назначения инсулина. В других случаях неэффективность этих ЛС может быть вызвана обострением сопутствующих заболеваний. После курса инсулинотерапии чувствительность β-клеток к препаратам сульфонилмочевины нередко восстанавливается.

**Глибенкламид (манинил)** - наиболее широко применяемый пероральный сахароснижающий препарат. Выпускается в двух формах:

- обычная форма - таблетки по 5 мг с биодоступностью до 70% и  $T_{1/2}$  10-12 ч
- микроионизированная форма - таблетки по 1,75 и 3,5 мг с биодоступностью около 100% и  $T$  несколько меньше 10 ч.

Суточная доза глибенкламида в обычной форме составляет от 2,5 до 20 мг. В нашей стране глибенкламид назначают 3 раза в день. Однако из-за большой продолжительности действия это ЛС лучше назначать 1 или 2 раза в день (в последнем случае утренняя доза равна вечерней или их отношение составляет 2:1). Глибенкламид принимают за 30 мин до еды.

Эффективность ионизированной формы глибенкламида в 0,5 и./л раза больше, чем обычной формы, в одинаковых дозах. Микроионизированный глибенкламид начинает активно всасываться уже через 5 мин после приема, поэтому интервал между приемом препарата и приемом пищи можно сократить. Максимальная концентрация препарата в крови также отмечается раньше, совпадая с пиком постпрандиальной гликемии. Действие этой формы глибенкламида продолжается около 24 ч, что позволяет стимулировать секрецию инсулина в течение суток и уменьшает риск возникновения гипогликемии. • Уменьшение числа всех форменных элементов крови (анемия, лейкопения и тромбоцитопения)

**Глипизид** также представлен двумя формами с различной кинетикой: традиционной (минидиаб) и ретардированной ГИТС (гастроинтестинальная терапевтическая система) — глибенез ретард.

Назначают в дозе от 2,5 до 20 мг/сут, разделенной на 2 приема. Глипизид в виде ГИТС назначают 1 раз в день. Ядро этой таблетки состоит из 2 слоев, окруженных полупроницаемой для воды мембраной. В одном слое ядра содержится ЛС, в другом — нейтральные вещества с высокой осмотической активностью. Вода, проникая в лекарственную форму, накапливается в осмотическом слое, который, расширяясь, постепенно выдавливает действующее вещество наружу сквозь мельчайшие отверстия в поверхности таблетки, выполненные с помощью лазера. Это обеспечивает равномерное высвобождение препарата в течение суток и снижает риск гипогликемии. Препарат в ретардированной форме начинает действовать через 2-3 ч после приема, максимум достигается через 6—12 ч. Равновесная концентрация препарата в плазме наступает на 5-й день лечения. Прием пищи практически не влияет на кинетику этого ЛС.

**Гликлазид** (диабетон) по эффективности несколько уступает глибенкламиду, но наряду со стимуляцией р-клеток поджелудочной железы способен улучшать микроциркуляцию и реологические свойства крови. Стимулирует преимущественно раннюю фазу секреции инсулина. Назначают 2 раза в день. Существует форма с модифицированными свойствами — диабетон МВ с практически 100% биодоступностью, назначаемая 1 раз в день (эффективная доза при приеме этой формы препарата в 2 раза меньше, чем при лечении обычным гликлазидом).

**Глимепирид** (амарил) взаимодействует с рецептором, отличным от рецептора сульфонилмочевины. Высвобождение инсулина происходит в 2,5—3 раза быстрее, чем при лечении глибенкламидом (механизм стимуляции (J-клеток у обоих препаратов одинаков). Кроме того, усиление секреции инсулина происходит почти исключительно после приема пищи (т.е. в присутствии глюкозы), благодаря чему при применении глимепирида почти не возникает гипогликемии. Выпускается в таблетках по 1, 2, 3, 4 и 6 мг, что создает дополнительные удобства для применения. Препарат назначают 1 раз в сутки.

**Гликвидон** практически полностью (на 95%) выводится с каловыми массами,

что позволяет применять это ЛС при хронической почечной недостаточности. Это единственный пероральный сахароснижающий препарат, который можно применять у больных с тяжелой диабетической нефропатией.

#### **27.4. Клиническая фармакология бигуанидов**

**Фармакодинамика.** Бигуаниды применяют для лечения легкого или средне-тяжелого СДП у больных с повышенной массой тела. Они не влияют на высвобождение инсулина, но в его присутствии повышают утилизацию глюкозы тканями. Бигуаниды уменьшают продукцию глюкозы из гликогена в печени и замедляют всасывание углеводов в кишечнике. Все это позволяет комбинировать бигуаниды с препаратами сульфонилмочевины.

Бигуаниды снижают липогенез и уровень триглицеридов в крови, но повышают липолиз, содержание свободных жирных кислот и глицерина.

**Фармакокинетика.** Препараты этой группы действуют непродолжительно, выводятся в основном почками.

Биодоступность наиболее часто применяемого препарата этой группы **метформина** составляет 50-60%. В дозе более 3 г дальнейшего усиления сахароснижающего действия не отмечается. Метформин принимают во время еды.

Буформин (глибутид) применяют в дозе 100—150 мг/сут, продолжительность действия 6—8 ч, элиминируется почками,  $T_{1/2}$  4—6 ч.

Метформин (диформин) применяют в дозе 300—500 мг/сут, продолжительность действия 3-6 ч, элиминируется почками,  $T_{1/2}$  1—2 ч.

**НЛР.** Бигуаниды увеличивают анаэробный гликолиз, продукцию лактата и пирувата в крови и могут вызвать лактацидоз. Одновременно с нарушением всасывания глюкозы в тонкой кишке они уменьшают всасывание аминокислот, желчных кислот, воды, витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты. Недопустимо применение бигуанидов у больных, употребляющих фруктозу, из-за большой вероятности развития лактацидоза. Риск развития лактацидоза наименьший при применении метформина.

При лечении бигуанидами возможны фотосенсибилизация, тошнота, металлический вкус во рту, рвота. Кроме того, эти ЛС способны вызывать повышение уровня печеночных ферментов (щелочная фосфатаза) и развитие холестаза. Однако эти явления самостоятельно исчезают в течение 5—6 нед после отмены препаратов. К числу НЛР также относятся лейкопения и агранулоцитоз.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Салицилаты и препараты сульфонилмочевины потенцируют действие бигуанидов.

#### **27.5. Клиническая фармакология пероральных сахароснижающих средств других фармакологических групп**

##### **Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз**

К этой группе относятся псевдотетрасахариды (акарбоза), которые конкурентно взаимодействуют с пищеварительными ферментами (сахаразой, мальтазой, декстразой), замедляя процессы ферментирования и всасывания ди-, олиго- и полисахаридов, что способствует снижению постпрандиальной гипергликемии. Акарбоза наиболее эффективна у больных с изолированной

постпрандиальной гипергликемией и нормальным уровнем глюкозы в крови натощак.

К НЛР этих препаратов относятся метеоризм и диарея (активация микрофлоры кишечника при высоком содержании углеводов в каловых массах).

Акарбоза самостоятельно не вызывает гипогликемию, но может потенцировать сахароснижающее действие других пероральных сахароснижающих препаратов.

### **Прандиальные регуляторы гликемии**

На российском рынке препараты этой группы представлены репаглинидом (другой препарат этой группы — натеглинид). Подобно производным сульфонилмочевины, эти препараты стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками, но используют для этого рецептор, отличный от рецептора сульфонилмочевины. Стимуляция клеток возможна только в присутствии глюкозы (при концентрации глюкозы более 5 ммоль/л), а эффективность репаглинида в несколько раз превышает эффективность препаратов сульфонилмочевины.

Репаглинид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, действие начинается уже через 5-10 мин после приема, что позволяет принимать его вместе с пищей. Пиковая концентрация в плазме достигается через 40-60 мин, а продолжительность действия не превышает 3 ч. Таким образом, параметры кинетики репаглинида позволяют эффективно контролировать пост-прандиальную гипергликемию с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Репаглинид выводится на 90% с желчью, что позволяет использовать препарат у больных с нарушенной функцией почек.

Репаглинид назначают в дозе от 0,5 до 4 мг перед приемом пищи (2-4 раза в день). Если больной не собирается есть, очередной прием препарата отменяют.

### **Тиазолидиндионы**

Действие тиазолидиндионов (пиоглитазон, розиглитазон) заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину. Однако в отличие от бигуанидов средства тиазолидиндионного ряда воздействуют на транскрипцию генов, отвечающих за передачу эффектов инсулина в клетках. Следовательно, для реализации их эффектов требуется больше времени. Препараты этой группы не вызывают гипогликемии, их можно безопасно сочетать с инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами.

Пиоглитазон назначают 1 раз в день независимо от приема пищи. В ходе лечения необходим контроль уровня печеночных ферментов.

# ГЛАВА

## 28

# БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Функция щитовидной железы. В фолликулах щитовидной железы синтезируются йодсодержащие гормоны: трийодтиронин ( $T_3$ ) и тироксин — тетраiodтиро-нин ( $T_4$ ), регулирующие процессы роста, развития, дифференцировки тканей и активирующие обмен веществ. В парафолликулярных клетках щитовидной железы образуется кальцитонин, участвующий в регуляции обмена кальция. Секреция  $T_4$  и  $T_3$  регулируется гипофизарным тиреотропным гормоном (ТТГ), который в свою очередь находится под контролем тирео-либерина, синтезируемого в гипоталамусе.

Для синтеза  $T_4$  и  $T_3$  необходим йод, который поступает в организм с пищей. Ионы йода активно поглощаются клетками щитовидной железы (тироцитами) путем активного трансмембранного транспорта; скорость такого транспорта зависит от уровня ТТГ. Процесс высвобождения гормонов щитовидной железы также контролируется гипофизом по механизму отрицательной обратной связи (уменьшение содержания  $T_4$  и  $T_3$  в крови активирует секрецию ТТГ в гипофизе, и наоборот).

Гормоны щитовидной железы взаимодействуют со специфическими вне- и внутриклеточными рецепторами, влияя на активность митохондрий<sup>1</sup> и транскрипцию ряда генов. Основные эффекты  $T_4$  и  $T_3$ :

- усиление утилизации кислорода клетками и увеличение теплопродукции;
- увеличение поглощения клетками глюкозы и аминокислот;
- увеличение числа, размеров и активности митохондрий;

<sup>1</sup> Митохондрии — органеллы клетки, отвечающие за синтез основной массы АТФ

- повышение активности ряда ферментов транскрипции (РНК-полимера-зы) и количества мРНК;
- увеличение синтеза белка;
- увеличение числа адренергических рецепторов с усилением влияния катехоламинов на клетки.

Значение гормонов щитовидной железы для организма очень велико. Их недостаточность приводит к тяжелым нарушениям развития плода (кретинизм) или к его гибели. Изменения функции щитовидной железы встречаются часто (у 2% населения) вследствие ряда заболеваний. Ухудшение экологической и радиологической обстановки способствует росту частоты заболеваний щитовидной железы. В частности, в последние годы неблагоприятно изменяется питание: почти в 10 раз уменьшается потребление морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно высоко. Авария на Чернобыльской АЭС также привела к росту патологии щитовидной железы.

Патологические состояния, приводящие к изменениям в синтезе тиреоидных гормонов, можно разделить на заболевания со снижением продукции  $T_4$  и  $T_3$  (**гипотиреоз**) и заболевания, при которых уровень этих гормонов повышен (**гипертиреоз**).

### 28.1. Гипертиреоз

К гипертиреозу наиболее часто приводит заболевание, получившее название «диффузный токсический зоб» (или Базедова болезнь). Это аутоиммунное заболевание с патологическим повышением секреции тиреоидных гормонов (гипертиреоз) и диффузным увеличением щитовидной железы (зоб). В основе патогенеза этого заболевания лежит выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам ТТГ, вероятно, в результате врожденного дефекта иммунной системы. У женщин диффузный токсический зоб встречается в 5-10 раз чаще, чем у мужчин. Заболевание, как правило, возникает в молодом и среднем возрасте.

Реже гипертиреоз обуславливается острым воспалением щитовидной железы (тиреоидит) и опухолью.

#### Симптомокомплекс гипертиреоза

Выраженность симптомов гипертиреоза может быть различной (в зависимости от степени увеличения продукции тиреоидных гормонов). Симптомы выраженного гипертиреоза:

- увеличение щитовидной железы, в тяжелых случаях она принимает вид зоба в нижней половине шеи;
- постоянная тахикардия, часто мерцательная аритмия, а при длительном заболевании сердечная недостаточность с сохраненной функцией левого желудочка сердца;
- катаболический синдром: похудание, субфебрилитет, горячая кожа, потливость, повышенный аппетит, мышечная слабость;
- повышенная возбудимость, плаксивость, суетливость, симптом Мари (тремор пальцев вытянутых рук), дрожь (симптом «телеграфного столба»);
- офтальмопатия Грейвса. Это аутоиммунное заболевание, которое часто (но не всегда) сочетается с диффузным токсическим зобом и проявляется пучеглазием и некоторыми другими нарушениями глазодвигательных мышц.

**Течение заболевания.** Гипертиреоз может долго обуславливать только несколько симптомов (например, похудание, повышенная раздражительность и тахикардия), поэтому его трудно диагностировать в ранних стадиях. Часто о гипертиреозе свидетельствует появление у молодого больного мерцательной аритмии. В целом заболеванию свойственно длительное доброкачественное течение.

**Методы обследования и диагностика.** Гипертиреоз можно заподозрить на основании жалоб (похудание, раздражительность, сердцебиение, субфебрилитет). Ощупывание (пальпация) щитовидной железы дает представление о ее размерах и структуре. Дополнительные данные получают при ультразвуковом или радионуклидном сканировании (размеры, узлы, участки сниженного или повышенного накопления рентгенофармпрепарата).

На ЭКГ часто выявляется тахикардия или мерцательная аритмия.

Диагноз подтверждается исследованием уровня гормонов щитовидной железы, ТТГ, антител к ТТГ в крови, а также биопсией щитовидной железы, которую выполняют специальной иглой. Для гипертиреоза характерно повышение уровня  $T_4$  и  $T_3$  в крови.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС.** При гипертиреозе у лиц молодого возраста применяют тиреостатики, а при частых рецидивах гипертиреоза делают частичную резекцию щитовидной железы. Пациентам старше 40 лет проводят терапию радиоактивным йодом. Симптоматическая терапия  $\beta$ -адреноблокаторами позволяет ослабить явления, связанные с избыточной симпатической стимуляцией и в первую очередь тахикардию и аритмию.

**Эффективность лечения.** Об эффективности терапии можно судить по ослаблению симптомов гипертиреоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови.

## 28.2. Клиническая фармакология антитиреоидных средств

### Производные имидазола

**Фармакодинамика.** Препараты этой группы подавляют синтез тиреоидных гормонов, ингибируя йодидпероксидазу — фермент, принимающий участие в их синтезе. Наиболее распространены **мерказолил** (метимазол, тиамазол) и **пропилтиоурацил** (пропицил).

Мерказолил имеет относительную терапевтическую активность 10—50, длительность действия 24 ч и более,  $T_{1/2}$  4-6 ч, пропилтиоурацил — соответственно 1, 12—24 ч и 1—2 ч.

Тремор — дрожание.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь мерказолил быстро абсорбируется в кишечнике (20—30 мин); до 70% препарата экскретируется с мочой в метаболизированном виде в течение 48 ч. Среди метаболитов есть карбимазол. Необходим индивидуальный подбор дозы под еженедельным, а в дальнейшем ежемесячным контролем уровня лейкоцитов крови. Терапию уместно сочетать с назначением  $\beta$ -адреноблокаторов, которые ослабляют симптомы заболевания. По мере уменьшения симптоматики (через 2—3 нед)  $\beta$ -адреноблокаторы постепенно отменяют, а дозу мерказолила также постепенно снижают до поддерживающей. Поддерживающую дозу больной должен принимать не менее 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года (дети — не менее 2 лет). Ранняя отмена препарата при только начавшейся ремиссии неизбежно приведет к рецидиву тиреотоксикоза.

Мерказолил, как правило, назначают 3—4 раза в день, но возможен и однократный прием препарата, поскольку в щитовидной железе стабильная концентрация препарата сохраняется более 1 сут.

По достижении эутиреодного состояния (нормализация уровня ТТГ) назначают заместительную терапию L-тироксином, который также принимают на протяжении 1 1/2 лет. Длительная терапия одновременно мерказолилом и L-тироксином известна как схема «блокируй и замещай». Мерказолил в данном случае блокирует секрецию тиреоидных гормонов, а L-тироксин поддерживает эутиреодное состояние (при монотерапии мерказолилом развивается медикаментозный гипотиреоз), предотвращая, таким образом, возможный зобогенный эффект мерказолила. Частота рецидивов после медикаментозного лечения составляет около 40%.

**НЛР.** Обычно мерказолил переносится хорошо, осложнения наблюдаются редко. Это лейкопения, гранулоцитопения, токсико-аллергические реакции (кожные высыпания, тошнота, рвота), медикаментозный гипотиреоз. Развитие выраженных осложнений требует временной отмены препарата. Тяжелыми, но редкими (менее 1% случаев) осложнениями терапии тионамидами могут быть агранулоцитоз, васкулиты, холестатическая желтуха, тромбоцитопения. В 1-5% случаев встречаются сыпь, зуд, крапивница, транзиторная гранулоцитопения, артралгии.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Больным, принимающим мерказолил, противопоказаны ЛС, угнетающие лейкопоз (амидопирин, сульфаниламиды). Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами ускоряет наступление ремиссии. β-адреноблокаторы тормозят симпатомиметический эффект избытка тиреоидных гормонов и уменьшают трансформацию T<sub>4</sub> в биологически активный T<sub>3</sub>. β-адреноблокаторы противопоказаны при выраженной сердечной недостаточности на фоне тиреотоксикоза.

#### **Радиоактивный йод**

<sup>131</sup>I применяют для лечения тиреотоксикоза более 40 лет. Чтобы лечение было успешным, доза излучения <sup>131</sup>I, поглощенного тканью железы, должна составлять 30—40 Гр. Для создания этой дозы больному нужно ввести <sup>131</sup>I в таком количестве, чтобы на 1 г массы железы пришлось 2,2—3 МБк <sup>131</sup>I. Для расчета общего количества <sup>131</sup>I определяют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за 24 ч и оценивают массу железы (по таблицам или по данным сцинтиграфии). Необходимое количество <sup>131</sup>I обычно соответствует 150—270 МБк; всю дозу дают одномоментно или дробно (2—3 порции через 2—3 сут). Как правило, примерно через 6 мес после приема <sup>131</sup>I восстанавливается эутиреоз. У некоторых больных после лечения <sup>131</sup>I возникает гипотиреоз, иногда в отдаленные сроки. Таким образом, больные после лечения <sup>131</sup>I нуждаются в постоянном наблюдении с ежегодной оценкой функции щитовидной железы.

Прием <sup>131</sup>I вызывает быстрый выброс гормонов из щитовидной железы, что приводит к резкому повышению уровня T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> и обострению симптомов тиреотоксикоза примерно у 20% больных, обычно на 5—10-е сутки, поэтому рекомендуется сочетанное применение <sup>131</sup>I и тионамидов.

Если тиреотоксикоз рецидивирует, <sup>131</sup>I можно назначать повторно, но не более 3 раз.

Из-за канцерогенного эффекта у-излучения <sup>131</sup>I обычно не применяют для лечения тиреотоксикоза у детей, подростков и молодых людей.

## Йодиды

Насыщенный раствор калия йодида в дозе 250 мг (5 капель) 2 раза в сутки оказывает лечебное действие у большинства больных, но примерно через 10 сут лечение обычно становится неэффективным (феномен «ускользания»). Калия йодид используют в основном для подготовки больных к операциям на щитовидной железе, так как йод вызывает уплотнение ее тканей и уменьшает кровоснабжение. Калия йодид очень редко применяют как средство выбора при длительном лечении тиреотоксикоза. При тиреотоксическом кризе вводят натрия йодид внутривенно.

### 28.3. Гипотиреоз

Различают первичный, вторичный и периферический гипотиреоз. **Первичный гипотиреоз** вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры или секреторной функции тироцитов. Причины **вторичного гипотиреоза** — заболевания аденогипофиза или гипоталамуса. **Периферический гипотиреоз** чаще всего обусловлен резистентностью тканей-мишеней к  $T_4$  и  $T_3$ , вызванной генетическими дефектами рецепторов  $T_4$  и  $T_3$ .

**Симптомокомплекс гипотиреоза** включает:

- нарушение памяти, заторможенность, депрессию, снижение слуха, замедление рефлексов;
- брадикардию, снижение сердечного выброса, увеличение сердца;
- запоры;
- сухую, холодную, желтоватую кожу (из-за накопления каротина), которая не собирается в складки;
- отеки, одутловатость лица;
- скудные менструации у женщин или аменорею;
- задержку роста у детей.

**Методы обследования и диагностика.** Большое значение имеют симптомы заболевания (мягкие слизистые отеки, холодная кожа, брадикардия, склонность к запорам). Для уточнения диагноза щитовидную железу пальпируют (если причиной заболевания является патология гипофиза, щитовидная железа может оказаться неизменной), проводят ультразвуковое и радионуклид-ное сканирование. Заболевания, вызывающие вторичный гипотиреоз, диагностируют на основании компьютерной томографии черепа и других методов исследования головного мозга. Окончательными критериями диагностики являются данные исследования  $T_4$ ,  $T_3$  и ТТГ в крови.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС.** В качестве заместительной терапии гипотиреоза используют препараты гормонов щитовидной железы естественного происхождения и синтетические.

Дозу тиреоидных гормонов всегда подбирают индивидуально. Лучше начинать лечение с малых доз левотироксина (25 мкг), постепенно увеличивая дозу до эффективной. Большинству больных для компенсации гипотиреоза требуется 100—200 мкг левотироксина. Некоторым пациентам показано сочетание тироксина с препаратами  $T_3$  (комбинированные препараты тиреокOMB или тиреотом).

**Эффективность и безопасность лечения.** Об эффективности терапии свидетельствуют исчезновение симптомов гипотиреоза и достижение нормального уровня ТТГ в крови. Так как передозировка тироксина может вызывать нежелательное повышение симпатической активности, дозу подбирают под

контролем параметров сердечной деятельности (ЧСС и ритм сердца).

#### 28.4. Клиническая фармакология гормонов щитовидной железы

**Тиреоидин** (тиранон, тироид, тиротан) получают из щитовидных желез убойного скота, содержит смесь тиреоидных гормонов (в основном тироксин), органический и неорганический йод.

**Фармакокинетика.** Действие препарата связано с резорбцией  $T_4$  и развивается постепенно в течение 2-3, реже 5 сут.  $T_{1/2}$  6~8 сут. Об эффективности терапии можно судить через 2-3 нед. В настоящее время во всем мире используют преимущественно синтетические гормоны щитовидной железы.

**Тироксин** (L-тироксин, левотироксин) — левовращающая форма тироксина.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь начинает действовать через 12 ч, латентный период объясняется насыщением тироксином белков плазмы крови и тканевых рецепторов. Максимальный эффект препарата наблюдается через 10-15 сут.  $T_{1/2}$  7 сут. Препараты тироксина целесообразно назначать для продолжительной терапии.

**Трийодтиронин** (лиотиронин, трионин) — натриевая соль трийодтиронина.

**Фармакокинетика.** Начало действия через 6-8 ч. Трийодтиронин меньше связывается с белками, чем тироксин, примерно в 3 раза активнее тироксина при использовании в одинаковых дозах, лучше всасывается (до 95%). Хотя биологический эффект при приеме трийодтиронина наступает быстро, он скорее выводится из организма.  $T$  24 ч. В основном применяют внутривенно для комбинированной терапии гипотиреодной (микседе-

**НЛР.** Аллергические реакции на тиреоидин, связанные с йодом и белковыми примесями, тахикардия и повышение АД при неправильном дозировании препаратов, редко диспепсические расстройства.

Сведения о **комбинированных препаратах гормонов щитовидной железы** приведены в табл. 28.1.

**Таблица 28.1.** Комбинированные препараты гормонов щитовидной железы

Препарат	Содержание в таблетке, мкг		
	тироксин	тиронин	калия йодид
ТиреокOMB	70	10	150
Тиреотом	40	10	-
Тиреотомф орте	120	30	—

По мнению экспертов ВОЗ, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости у детей, которую легко предупредить. По данным исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром РАМН совместно с ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15-25%, а в отдельных регионах достигает 40%. Важным направлением профилактики заболеваний щитовидной железы в нашей стране является применение йода в виде пищевых добавок.

# ГЛАВА 29

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И НАРКОЗ

### 29.1. Принципы фармакотерапии болевого синдрома

Боль является наиболее распространенным субъективным признаком заболевания. Почти половина больных, обращающихся за медицинской помощью, жалуются на те или иные болевые ощущения. Наиболее частые причины болей:

- нарушение анатомической целостности органа или ткани (травма);
- воспаление органов или нервных окончаний;
- стойкое сокращение мускулатуры внутренних органов или сосудов (спазм), а также скелетных мышц;
- сдавление нервных окончаний или нервов извне:
- растущей опухолью;
- грыжей межпозвоночных дисков или патологическими разрастаниями костной ткани (остеофиты),
- при отеке внутренних органов (например, боли в печени у больных с сердечной недостаточностью).

В восприятии боли принимают участие механизмы высшей нервной деятельности, т.е. сознание. В связи с этим боль является восприятием, а не ощущением. Известно, что разные люди могут различным образом реагировать на боль, возникающую при одном и том же заболевании. В состоянии максимального напряжения или стресса (например, при военных действиях) человек может не воспринимать боль даже при тяжелой травме или ранении. Вместе с тем больные с хроническим болевым синдромом испытывают боль даже после того, как источник болевых ощущений устранен (так называемые фантомные боли после ампутации конечности).

Правильное и своевременное лечение способно в большинстве случаев устранить боль патогенетическими средствами. Например, применение глюкокортико-стероидов, не обладающих обезболивающим (*анальгетическим*) эффектом, у больных с ревматоидным артритом быстро приводит к уменьшению болей в суставах. Боли, возникающие при инфекционных заболеваниях (ангина), исчезают после применения антибиотиков. При болях, связанных со спазмом гладкой мускулатуры, обезболивание достигается применением спазмолитиков, а боли в костях, связанные с остеопорозом, постепенно проходят после длительного лечения витамином D<sub>3</sub> и препаратами кальция.

Тем не менее существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли, или выраженный болевой синдром требует немедленного лечения (например, инфаркт миокарда или травматический шок). Симптоматическую терапию боли проводят и тогда, когда причину боли устранить невозможно (например, при злокачественных опухолях, которые не поддаются лечению). Отдельной темой является обезболивание хирургических вмешательств.

Обезболивания можно достичь, применяя несколько групп ЛС:

- местные анестетики (прием анестезина при болях, вызванных язвой желудка);
- НПВС (см. главу 24);
- наркотические анальгетики;
- препараты, косвенно влияющие на восприятие боли, — седативные, транквилизаторы и т.п. (см. главу 30).

Лечение хронического болевого синдрома у больных со злокачественными новообразованиями - важная социальная и медицинская проблема.

В зависимости от выраженности болевого синдрома ВОЗ предложена *трехступенчатая схема* обезболивания при раке. При слабой боли назначают ненаркотические анальгетики совместно со вспомогательными (адьювантными) ЛС. При умеренной боли применяют слабый опиат, например кодеин. Его эффект усиливается ненаркотическим анальгетиком и средствами адьювант-ной терапии. При сильной боли назначают сильный наркотический анальгетик, например морфин, в сочетании с ненаркотическим анальгетиком и вспомогательными средствами. При любой схеме обезболивания противоболевой эффект существенно усиливают адьювантные средства: нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, антигистаминные препараты.

Настоящая глава посвящена клинической фармакологии наркотических анальгетиков и средств для наркоза.

## **29.2. Клиническая фармакология наркотических анальгетиков**

Препараты опия - одни из первых ЛС с выраженным анальгетическим действием, которые стали применять в медицинской практике более 2 столетий назад. Кроме того, это первые препараты, которые около 80 лет назад стали выпускать фабричным способом, послужившим прототипом современных фармацевтических компаний.

В 70-е годы XX в. были обнаружены опиатные рецепторы и их эндогенные агонисты, что позволило не только раскрыть механизмы действия наркотических

анальгетиков, но и по-новому классифицировать эти ЛС.

В зависимости от характера взаимодействия с опиатными рецепторами все опиаты делят на **агонисты** (морфин, кодеин, промедол, фентанил, просидел дипидолор), **частичные агонисты** (бупренорфин) и **агонисты-антагонисты** (буторфанол, пентазоцин, налорфин). Существуют опиоидные анальгетики со смешанным механизмом действия (трамадол). При этом часть препаратов получают из опия, другие — синтетическим способом.

### **Фармакодинамика наркотических анальгетиков**

Механизм действия наркотических анальгетиков связан с их способностью взаимодействовать с *опиатными рецепторами*. Выделяют несколько типов таких рецепторов:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\chi$ ,  $\sigma$ ,  $\nu$  причем каждый из них может иметь подтипы. Эти рецепторы обнаружены в различных отделах ЦНС, имеющих непосредственное отношение к передаче и анализу болевых сигналов. Высокая плотность опиатных рецепторов выявлена в боковых отделах спинного мозга и головном мозге. Были выделены эндогенные соединения — пептиды с опиато-подобными свойствами, способные воздействовать на специфические рецепторы, они получили название «*эндорфины*» — эндогенные морфины. Наиболее близок к морфину по фармакологическим характеристикам р-эндорфин. Выделены также короткие пептиды: мет-энкефалин и лей-энкефалин. Содержание этих соединений в различных отделах мозга увеличивается при болевом стрессе. Эндорфины и ЛС из группы наркотических анальгетиков способны оказывать *антиноцицептивное действие* — заметно повышать порог восприятия боли путем влияния на  $\mu$ ,  $\beta$  и  $\chi$  -рецепторы. Действие этих соединений на нейроны головного и продолговатого мозга выражается в торможении путей передачи болевых сигналов.

Влияние наркотических анальгетиков на эмоциональную сферу связано с воздействием на опиатные рецепторы в лимбических структурах головного мозга.

Ведущий фармакологический эффект наркотических анальгетиков - **противоболевое действие**. При этом длительно существующая, хроническая боль ослабляется лучше, чем острое болевое ощущение. Не только понижается восприятие болевых ощущений, но и изменяется эмоциональная реакция на боль. Болевые ощущения могут не устраняться полностью, но оцениваются больными как малоактуальные.

**Эйфория** развивается при использовании морфина и других наркотических анальгетиков. Это чувство эмоциональной удовлетворенности, устранение страха, тревоги. Впрочем, у некоторых пациентов после введения морфина возможно развитие дисфории в виде страха, возбуждения, дискомфорта.

**Седативное действие** довольно типично для наркотических анальгетиков, в частности для морфина. Оно проявляется сонливостью, снижением двигательной активности, ослаблением концентрации внимания, безразличием. Выполнение мыслительных задач затрудняется. При увеличении дозы наступает глубокий сон.

**Влияние на дыхание** у наркотических анальгетиков проявляется его угнетением. Это действие препаратов связано как с прямым тормозящим воздействием на дыхательный центр, так и со снижением чувствительности его нейронов к повышению концентрации углекислого газа в крови. Высокое содержание двуокиси углерода поддерживает компенсаторное обеспечение функции

дыхания, что особенно важно, например, при введении высоких доз морфина. Оксигенотерапия в этой ситуации устраняет стимулирующее действие двуокси углерода, что даже может вызвать апноэ<sup>1</sup>

Умеренное снижение функции дыхания при введении терапевтических доз наркотических анальгетиков вполне компенсируется у большинства пациентов. Однако у больных с патологией органов дыхания, хронической сердечной недостаточностью, повышенным внутричерепным давлением возможно развитие тяжелой дыхательной недостаточности.

**Влияние на кашлевой центр** — хорошо известное свойство наркотических анальгетиков. Морфин, кодеин и некоторые другие препараты этой группы угнетают кашлевой рефлекс. Однако подавление кашля может способствовать накоплению бронхиального секрета и приводить к развитию или усугублению бронхиальной обструкции.

**Влияние на рвотный центр** связано с воздействием наркотических анальгетиков на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка головного мозга. В связи с этим при введении морфина и его аналогов возможны тошнота и рвота. Впрочем, при наращивании дозы эти препараты, наоборот, могут угнетать рвотный центр.

**Влияние на глаз** в виде сужения зрачка (миоз) свойственно всем агонистам опиатных рецепторов. Миоз связан с влиянием наркотических анальгетиков на ядра III пары черепных нервов. Толерантность к миозу практически не развивается. При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет.

Морфин оказывает стимулирующее **влияние на ядра блуждающего нерва**. В связи с этим может развиваться брадикардия.

Ряд наркотических анальгетиков повышают рефлекторную возбудимость моторных нейронов спинного мозга, а это приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры. Ригидность дыхательных мышц может ухудшить дыхательную функцию. Влияние на скелетную мускулатуру наиболее выражено у фентанила.

Морфин повышает **тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта**. Развивается спазм гладкомышечных сфинктеров, замедляется и ослабляется перистальтика. В итоге замедляется продвижение содержимого кишечника, повышается реабсорбция воды, нарастает плотность каловых масс, поэтому при применении наркотических анальгетиков запоры — весьма частое явление. Спазм сфинктера Одди<sup>50</sup> вызывает резкое повышение давления в желчном пузыре. Нарушение оттока желчи и панкреатического секрета приводит к повышению уровня амилазы и липазы в плазме крови.

Аналогичным образом повышается тонус мочевых путей. Это может привести к острой задержке мочи у больных с гиперплазией предстательной железы. Ухудшается состояние пациентов с мочекаменной болезнью. Кроме того,

в связи с усилением образования антидиуретического гормона и уменьшением почечного кровотока наркотические анальгетики могут снижать диурез.

---

<sup>50</sup> Сфинктер Одди - круговой мышечный жом, регулирующий поступление желчи из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку

Хорошо известна способность наркотических анальгетиков увеличивать продолжительность родов. Полагают, что это связано как с центральным действием, так и с влиянием препаратов на гладкую мускулатуру матки.

Большинство наркотических анальгетиков в терапевтических дозах существенно не влияют на сердечный ритм и АД. Однако при введении морфина возможна умеренная брадикардия. В связи с повышением высвобождения гистамина могут расширяться сосуды. Способность морфина понижать АД следует учитывать у больных с гиповолемией.

Расширение сосудов кожи проявляется ее покраснением. Возможно появление зуда (из-за действия гистамина), потливости.

**Толерантность к наркотическим анальгетикам** развивается при повторном введении препаратов в терапевтических дозах. Эффективность постепенно снижается, и для достижения прежнего результата приходится вводить все более высокие дозы. Сравнительно быстро формируется толерантность к анальгетическому, эйфоризирующему, противокашлевому действию препаратов, а также к их угнетающему влиянию на дыхание.

**Фармакокинетика наркотических анальгетиков.** Наркотические анальгетики -алкалоиды опия (морфин и кодеин) сравнительно хорошо всасываются. При первом прохождении через печень препараты подвергаются метаболизму с образованием глюкуронидов. В связи с этим биологическая доступность при приеме внутрь может быть сравнительно низкой. Пресистемный метаболизм менее всего выражен у кодеина благодаря метильной группе в его структуре. Биодоступность морфина при приеме внутрь составляет 20%. Естественно, что при заболеваниях печени, в частности при циррозе, пресистемный метаболизм морфина нарушается.

Опиаты довольно слабо связываются с белками плазмы крови: морфин на 35%, кодеин всего на 7%. Морфин и кодеин сравнительно быстро распределяются из системного кровотока и поступают в ткани, имеющие хорошее кровоснабжение. Наибольшие концентрации отмечаются в легких, печени, почках. Значительное количество этих веществ может накапливаться в скелетной мускулатуре. Они хорошо проходят через плацентарный барьер и выделяются с материнским молоком.

**Морфин** — агонист опиатных рецепторов с преимущественным воздействием на  $\mu$ -рецепторы. Препарат обладает выраженным антиноцицептивным и противошоковым действием, возбуждает центр блуждающего нерва, повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (в том числе сфинктеров желчевыводящих путей, бронхов, мочевого пузыря). Препарат ослабляет перистальтику ЖКТ, угнетает дыхательный центр. Эффект при подкожном введении препарата развивается через 10—15 мин и продолжается 3-5 ч. Пролонгированная форма морфина (морфилонг) при внутримышечном введении может оказывать противоболевое действие до 22—24 ч.

**Оmnopон** — смесь хлористоводородных солей алкалоидов опия. Содержит до 50% морфина. Кроме того, в состав входят кодеин, наркотин, папаверина гидрохлорид. Препарат обладает анальгезирующим и спазмолитическим действием.

**Промедол** — синтетический препарат, по анальгетическому действию в 2-4

раза слабее морфина. Расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов, однако повышает тонус и усиливает сокращения матки. Слабее, чем морфин, угнетает дыхательный центр, не вызывает рвоты.

**Просидол** — наркотический анальгетик, по свойствам близкий к промедолу. Длительность анальгетического действия при приеме внутрь 4~6 ч, при парентеральном введении — 1,5-6 ч.

**Фентанил** по анальгетической активности в 100 раз превосходит морфин. Обладает коротким действием. Эффект развивается через 2~3 мин после внутривенного введения и продолжается 20-30 мин. Угнетает дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, на АД не влияет. Вызывает мышечную ригидность. Применяется в сочетании с дроперидолом для нейролептанальгезии.

**Бупренорфин** (сангезик) относится к частичным агонистам опиатных рецепторов. Эффективно влияет на  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторы. Превосходит по выраженности противоболевого действия морфин. Обладает более продолжительным эффектом. Вместе с тем слабее угнетает дыхание. Менее опасен, чем морфин, в плане развития лекарственной зависимости. Сублингвальные таблетки буп-ренорфина могут применяться в экстремальной медицине при оказании неотложной помощи большому количеству пораженных. При внутривенном введении эффект формируется через 15 мин, а после внутримышечного или сублингвального введения — через 30 мин. Препарат оказывает длительное обезболивающее действие 6—8 ч.

**Буторфанол** (морадол) относится к агонистам-антагонистам опиатных рецепторов (стимулирует  $\kappa$ - и блокирует  $m$ -рецепторы). По анальгетической активности превосходит морфин, по сравнению с которым в меньшей степени угнетает дыхание и реже вызывает лекарственную зависимость. Не оказывает влияния на моторику ЖКТ и тонус сфинктеров. Повышает системное АД и давление в легочной артерии. Эффект развивается через 10-15 мин после внутримышечного введения. Продолжительность действия 3—4ч

**Трамадол** — наркотический анальгетик со смешанным механизмом действия. Активирует опиатные  $m$ -,  $\kappa$ - и  $\beta$ -рецепторы, обладает анальгетическим эффектом. В терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника и дыхание. Анальгетическое действие развивается через 15-30 мин после введения и продолжается 3-5 ч.

**Морфин** подвергается метаболизму в печени с образованием парных соединений с глюкуроновой кислотой. Уже через 20 мин после введения морфина в крови обнаруживаются его глюкурониды. Конъюгирован<sup>ые</sup> метаболиты морфина включают в себя фармакологически активную форму морфин-6-глюкуронид. Только 5% введенной дозы инактивируется N-деметилованием в норморфин. Глюкурониды активно выводятся почками — 75% введенной дозы за 24 ч. Около 10% препарата выводится с мочой после клубочковой фильтрации в неизменном виде. Следы морфина в моче можно обнаружить в течение 48 ч, хотя 90% дозы экскретируется в 1-е сутки. При нарушении выделительной функции почек активные метаболиты морфина могут накапливаться в организме, что усиливает и пролонгирует его действие. Часть препарата вовлекается в гепатокишечную рециркуляцию.

**Кодеин** частично (10% введенной дозы) превращается в морфин в ходе метаболизма в печени. Кроме того, образуются и неактивные метаболиты, которые выводятся почками.

**Промедол** отличается сравнительно хорошей биодоступностью, поэтому его анальгетический эффект при приеме внутрь всего в 1,5—2 раза ниже, чем при парентеральном введении. До 40% препарата связывается с белками плазмы. Незначительное количество препарата выводится почками в неизмененном виде. Большая часть подвергается метаболизму в печени путем гидролиза с последующей конъюгацией.

**Фентанил** имеет сравнительно малый  $T_{1/2}$  — 2-4 ч. Препарат быстро перераспределяется из крови и мозга в мышечную и жировую ткани, поэтому его эффект весьма кратковремен. С белками плазмы связывается до 79% препарата. Биотрансформация происходит в печени путем N-деалкилирования и гидроксирования. Несмотря на кратковременность действия, фентанил довольно медленно выводится из организма. За 3-4 сут с мочой выводится около 67% введенного препарата.

**Буторфанол** быстро проникает из места внутримышечного введения в системный кровоток. Наиболее высокая концентрация препарата в крови достигается через 20-40 мин после инъекции. Подвергается метаболизму в печени, с мочой в виде метаболитов выводится 70—80% введенной дозы, в неизмененном виде — только 5%. Препарат проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  буторфано-ла у лиц среднего возраста 4,7 ч, а у пожилых пациентов 6,6 ч. При нарушении выделительной функции почек  $T_{1/2}$  увеличивается до 10 ч.

**Трамадол** при приеме внутрь хорошо всасывается (до 90% введенного количества). Биодоступность около 70%, имеет тенденцию к увеличению при повторных приемах препарата. При использовании ректальных свечей биодоступность несколько выше — 80%. С белками плазмы крови трамадол связывается сравнительно слабо (около 20%). Препарат быстро и хорошо проникает в органы и ткани, проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. В печени трамадол подвергается биотрансформации путем деметилирования и конъюгации. При этом из 11 образующихся метаболитов только один обладает активностью. С мочой выводится около 90% введенного препарата, преимущественно в виде метаболитов, с калом —10%.

**Просидол** хорошо всасывается при приеме внутрь, связь с белками плазмы около 40%, подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится преимущественно почками как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов. При внутримышечном введении эффект развивается через 15—30 мин, длится до 4 ч.

Фармакокинетика наркотических анальгетиков определяет различную *продолжительность их анальгетического действия*. Это необходимо учитывать при проведении аналгезии (табл. 29.1).

**Таблица 29.1.** Длительность обезболивающего эффекта наркотических анальгетиков

Препарат	Продолжительность аналгезии, ч
----------	--------------------------------

Морфин	4-5
Промедол	2-4
Фентанил	0,5
Кодеин	3-4
Пентазоцин	3-4
Бупренорфин	6-8
Буторфанол	3-4
Просидол	3-6

**Основные показания и клинико-фармакологические подходы к выбору наркотических анальгетиков.** Наркотические анальгетики, в частности морфин, находят широкое применение для устранения интенсивной и постоянной боли при инфаркте миокарда, переломах костей, ожогах.

Наркотические анальгетики используют для премедикации и потенцирования эффекта средств для наркоза. Морфин можно применять для эпидуральной анестезии. При введении наркотического анальгетика в эпидуральное пространство обезболивание сегментарное, системные НПР сравнительно редки. Для эпидуральной анестезии можно также использовать фентанил. В отличие от морфина и ряда других препаратов этой группы фентанил хорошо растворяется в липидах и имеет низкую гидрофильность. Он активно проникает через тканевые барьеры, воздействует на желатинозную субстанцию спинного мозга, нарушая проведение болевых импульсов. В связи с низкой гидрофильностью фентанил не накапливается в спинномозговой жидкости и поэтому меньше угнетает центр дыхания.

Наркотические анальгетики применяют для уменьшения болей и в послеоперационном периоде. Для этих целей чаще используют промедол, поскольку морфин в этой ситуации может угнетать дыхание, вызывать задержку мочи и запоры.

Некоторые препараты, в частности промедол, находят применение для обезболивания родов. Морфин для этого непригоден из-за опасности угнетения дыхания у новорожденного.

При печеночной и почечной коликах морфин обычно не назначают, так как он усиливает спазм гладкой мускулатуры. Не показан морфин и в послеоперационном периоде при операциях на желчных путях, поскольку из-за спазма сфинктера Одди пассаж желчи может нарушаться, повышается вероятность развития панкреатита. Впрочем, для купирования печеночной и почечной колик можно применить промедол или омнопон. Последний содержит в своем составе папаверин, который способствует расслаблению гладких мышц желчных и мочевых путей.

Большое значение имеет применение наркотических анальгетиков для предупреждения болевого шока при травмах. Однако при подозрении на повреждение органов брюшной полости введение этих препаратов противопоказано из-за затруднения диагностики в дальнейшем.

Морфин находит применение в неотложной терапии острой левожелудочковой сердечной недостаточности (отека легких). Его терапевтическое действие объясняется снижением возбуждения и подавлением патологической одышки

(гипервентиляции).

Используют и противокашлевое действие наркотических анальгетиков. Обычно для этих целей применяют кодеин. Однако при обильной вязкой мокроте эти препараты, подавляя кашлевой рефлекс, могут нарушать бронхиальную проходимость и усиливать бронхообструкцию.

Опиоидные анальгетики могут купировать диарею любого происхождения хотя сегодня для этих целей используют иные препараты, например лоперамид.

Наркотические анальгетики необходимы для *паллиативной (симптоматической) терапии* у неоперабельных больных со злокачественными опухолями. В этой ситуации пренебрегают проблемами толерантности и зависимости, стремясь к максимальному облегчению страданий обреченного больного.

В России успешно применяется схема терапии хронического болевого синдрома, предложенная МНИОИ им. П.А. Герцена (1993):

- при слабой боли рекомендуется ненаркотический анальгетик в сочетании со вспомогательными средствами;
- при умеренной боли назначают трамадол и по показаниям адъювантные препараты;
- при сильной боли применяют бупренорфин внутримышечно или внутривенно в сочетании со вспомогательными средствами. Удобны для использования сублингвальные таблетки по 0,2-0,4 мг, которые дают каждые 6-8 ч.

Наряду с трамадолом и бупренорфином в альтернативную схему паллиативной терапии можно включать и другие синтетические опиаты и опиоиды, например просидол. Довольно удобны для применения защечные таблетки этого препарата. При их использовании эффект развивается через 10-30 мин длительность анальгезии 3-6 ч. Просидол целесообразно использовать при недостаточной эффективности трамадола как промежуточное средство между трамадолом и бупренорфином. Препарат можно применять достаточно длительно при условии постепенного повышения дозы. При плохой переносимости основных наркотических анальгетиков можно использовать буторфанола тартрат (морadol, стадол). После подкожного введения препарата эффект развивается через 20-30 мин и продолжается в течение 3-4 ч.

При паллиативной терапии упор делают на применение длительно действующих анальгетиков, например морфилона - раствора для внутримышечного введения.

**Неинвазивное введение наркотических анальгетиков.** В последние годы в связи с появлением новых лекарственных форм морфина и других наркотических анальгетиков отдают предпочтение неинвазивным методам введения препаратов, пролонгированным формам кодеина и морфина. При умеренной боли рекомендуется ДНС континус (дигидрокодеина тартрат - таблетки с системой контролируемого высвобождения активного вещества).

При сильной боли можно использовать МСТ континус (морфина сульфат - таблетки с системой контролируемого высвобождения активного вещества).

Хороший обезболивающий эффект дает трансдермальная терапевтическая система Дюрогезик, которая представляет собой пластырь, содержащий фентанил.

После его аппликации достигается анальгезия длительностью до 72 ч. У больных, которые раньше не принимали наркотические анальгетики, терапию начинают с наименьшей дозы - 25 мкг/ч. При переходе от других наркотических анальгетиков к Дюрогезику необходимо подсчитать предшествовавшую суточную потребность в анальгетике (табл. 29.2).

**Таблица 29.2.** Эквивалентные обезболивающие дозы наркотических анальгетиков

Препарат	Доза при внутримышечном введении, мг	Доза при приеме внутрь, мг
Морфин	10	30
Оmnopон	15	-
Промсдол	75	-
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,3	0,8 (сублингвально)
Трамадол	100	150

После первой аппликации Дюрогезика концентрация фентанила в плазме крови нарастает постепенно в течение первых 12—18 ч, поэтому больному могут потребоваться анальгетики короткого действия. Если на 2-й или 3-й день после аппликации начальной дозы препарата больной продолжает нуждаться в дополнительном введении других противоболевых препаратов, то через 72 ч дозу следует увеличить на 25 мкг/ч. При необходимости подбор дозы продолжают с интервалом 72 ч.

В случае прекращения приема Дюрогезика следует помнить, что содержание фентанила в организме снижается постепенно, на 50% за 17 ч. В связи с этим переход к другим опиоидам должен быть осторожным, с постепенным повышением их дозы.

Использованные трансдермальные терапевтические системы необходимо вернуть лечащему врачу для уничтожения в установленном порядке.

**НЛР наркотических анальгетиков.** Основные НЛР наркотических анальгетиков связаны с их фармакологическими свойствами. Следует иметь в виду способность препаратов **угнетать дыхание**. При введении морфина в терапевтических дозах некоторое урежение дыхания компенсируется его углублением, поэтому объем легочной вентиляции обычно не снижается. Однако при увеличении дозы этот эффект представляет опасность для пациентов в связи с возможным развитием апноэ. Особенно это касается пожилых больных и детей первых лет жизни. К действию опиатов повышено чувствительны больные гипотиреозом и болезнью Аддисона<sup>51</sup>.

У пациентов с ХОБЛ, эмфиземой легких, деформациями грудной клетки также легко развивается дыхательная недостаточность. Угнетение дыхания, подавление кашлевого рефлекса, а иногда и развитие бронхоспазма представляют особую опасность при применении наркотических анальгетиков у больных

<sup>51</sup> Болезнь Аддисона - снижение продукции гормонов коркового слоя надпочечников.

бронхиальной астмой.

При использовании наркотических анальгетиков для обезболивания родов возможно угнетение дыхания новорожденного. В этих случаях отдают предпочтение промедолу. Обычно этот препарат не влияет на новорожденного, хотя при патологии беременности, недоношенности, асфиксии в родах в сочетании с некоторыми другими ЛС также возможно угнетение дыхания у младенца.

Прием наркотических анальгетиков, особенно морфина, приводит к развитию запора, что особенно нежелательно в послеоперационном периоде, а также у онкологических больных, получающих паллиативную терапию. Запоры — стабильно сохраняющееся побочное действие морфина и кодеина независимо от длительности их применения. У ряда пациентов бывает рвота, требующая применения противорвотных средств, например метоклопрамида. Противорвотные препараты можно отменить через 2 нед, поскольку наступает резистентность к рвотному действию морфина.

Наркотические анальгетики способны повышать внутричерепное давление, в связи с чем возникает выраженная *головная боль*.

Повторные введения наркотических анальгетиков приводят к развитию *толерантности*. Клиническую значимость она приобретает обычно через 2-3 нед ежедневного применения терапевтических доз. Толерантность быстрее формируется при частом применении больших доз и имеет перекрестный характер. При ослаблении действия, например, промедола будет снижена эффективность и морфина, и других препаратов. Впрочем, при использовании препаратов из группы агонистов-антагонистов толерантность меньше. Кроме того, не отмечается перекрестной толерантности к агонистам и агонистам-антагонистам опиатных рецепторов.

**Лекарственная зависимость.** Повторное использование наркотических анальгетиков приводит к развитию лекарственной зависимости. Скорость ее формирования и выраженность неодинаковы при применении различных препаратов. На первых этапах зависимость *психическая*. Причиной ее формирования являются эйфория и седативный эффект. Постепенно развивается *физическая зависимость* с возникновением *синдрома отмены* (абстинентного синдрома) при прекращении введения наркотических анальгетиков. Интенсивность абстиненции зависит от того, какой препарат использовали. Наиболее выражен синдром отмены при использовании морфина (или героина у наркоманов). В первые 6—10 ч после лишения препарата постепенно нарастают тревога, беспокойство, агрессивность. Затем появляются зевота, обильное потоотделение, слезотечение и насморк. Все эти проявления усиливаются в первые 24 ч. Затем у больного расширяются зрачки, появляется «гусиная кожа», возникают болезненные судороги икроножных мышц и мышц живота, развиваются понос, рвота. Повышаются АД и температура тела, достигая максимума на 3—4-й день. Субъективные ощущения крайне тяжелые и достигают пика через 2—3 дня после лишения наркотического анальгетика, постепенно ослабевая к 5—10-му дню.

Синдром отмены при использовании агонистов-антагонистов менее выражен. У больных отмечают тревожность, беспокойство, потерю аппетита, тахикардию, повышение температуры тела, озноб, спазмы гладкой мускулатуры органов

брюшной полости.

Острый синдром отмены можно наблюдать на фоне регулярного приема опиоидных агонистов при введении антагониста (налоксон) либо агониста-антагониста.

Абстинентный синдром бывает у младенцев, рожденных женщинами-наркоманками. В первые часы после рождения у новорожденного развиваются обильная потливость, учащение дыхания с возможным возникновением гипервентиляционного синдрома, нарушение сна, неэмоциональный крик с вы-

сокочастотными компонентами, тремор, гипервозбудимость, судороги, рвота, диарея, заложенность носа, чиханье, субфебрильная и фебрильная температура тела. Выраженная абстиненция может вести к нарушению адаптации новорожденного, возможны нарушения дыхания и даже внезапная смерть.

При тяжелом абстинентном синдроме у новорожденного его приходится корректировать с помощью медикаментов. Обычно рекомендуется использовать фенобарбитал в суточной дозе 6-9 мг/кг, разделенной на 3 приема, в течение 2 нед с уменьшением дозы после устранения признаков гипервозбудимости. При судорогах необходима гораздо большая доза фенобарбитала.

**Острое отравление наркотическими анальгетиками** возможно при случайном приеме этих препаратов или их структурных аналогов. В последние годы особенно часто приходится сталкиваться с отравлением опиатами у наркоманов. Особенно высока вероятность тяжелого отравления при использовании наркоманами синтетических фентанилов.

Основные проявления интоксикации наркотическими анальгетиками — угнетение функции большинства отделов ЦНС. Наибольшую значимость имеет угнетение дыхания, которое определяет тяжесть интоксикации и развитие других симптомов. Наблюдается выраженное снижение числа дыханий с появлением периодов апноэ (дыхание Чейна—Стокса). Дыхание становится поверхностным. Развиваются гипоксемия, гипоксия и ацидоз. Повышение содержания углекислоты в крови ведет к расширению сосудов мозга, что в свою очередь способствует повышению внутричерепного давления. В тяжелых случаях развивается отек мозга. При длительной гипоксии к дыхательному ацидозу присоединяется метаболический, нарушается водно-электролитный баланс. Возможно развитие отека легких — это достаточно частое осложнение тяжелых отравлений опиатами.

Мочеиспускание и дефекация задержаны. В связи с высвобождением гистамина могут наблюдаться гиперемия лица, кожный зуд. Важный диагностический признак интоксикации морфином и его аналогами - выраженный миоз и отсутствие реакции зрачков на свет. При прогрессировании гипоксии мозга зрачки расширяются. Температура тела сначала повышается, а затем наблюдается гипотермия.

Наряду с выраженным угнетением ЦНС в виде сопора и комы могут развиваться признаки энцефалопатии с гиперкинезами и судорогами. Последние обычно предшествуют коматозному состоянию.

В диагностике отравления наркотическими анальгетиками значительную помощь может оказать определение этих соединений в биологических жидкостях. Однако наиболее важным дифференциально-диагностическим признаком является

реакция больного на налоксон. Введение этого препарата выполняет и лечебную функцию.

**Налоксон** — конкурентный антагонист опиатных рецепторов. Внутривенное введение препарата быстро устраняет угнетение дыхания, восстанавливает сознание. Поскольку налоксон - конкурентный антагонист, при отравлении большими дозами опиатов требуются и большие количества налоксона, обычно 0,4—2 мг. Следует помнить, что налоксон достаточно быстро выводится из организма.  $T_{1/2}$  30-80 мин, поэтому при отравлении наркотическими анальгетиками длительного действия его нужно вводить повторно.

Для борьбы с передозировкой наркотических анальгетиков можно применить антагонист опиатов **налтрексон**. **Налорфин** — агонист-антагонист наркотических анальгетиков в настоящее время не используют.

Морфин поступает из крови в желудочно-кишечный тракт, поэтому при лечении таких отравлений необходимы повторное введение сорбентов и промывание желудка.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Наркотические анальгетики комбинируют с другими ЛС для усиления обезболивающего действия, наиболее часто с нейролептическими средствами. Сочетание фентанила и дроперидола носит название «таламонал» (1 мл таламонала содержит 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила) и применяется для нейролептаналгезии.

Для премедикации применяют сочетание промедола и дроперидола.

Анальгетический эффект наркотических анальгетиков могут усиливать бензодиазепиновые транквилизаторы. Комбинированное введение транквилизаторов и анальгетиков получило название атаралгезии. Из транквилизаторов обычно используют диазепам, а из анальгетиков — фентанил. Для премедикации и обезболивания в послеоперационном периоде находит применение сочетание промедола и диазепама.

В последние годы обнаружено потенцирующее действие трициклических антидепрессантов в отношении противоболевого эффекта анальгетиков. Сочетание промедола с amitriptилином или имипрамином обеспечивает устранение боли в послеоперационном периоде на 9-12 ч. Показана хорошая эффективность комбинации фентанила с трициклическими антидепрессантами у больных с длительным болевым синдромом при инфаркте миокарда. Важно, что гемодинамические расстройства при антидепраналгезии наблюдаются у таких пациентов реже, чем при нейролептаналгезии.

Эффективность опиоидов можно блокировать введением антагонистов (налоксон). Антагонисты ослабляют все эффекты наркотических анальгетиков, в том числе угнетающее влияние на дыхательный центр и противоболевое действие.

### 29.3. Клиническая фармакология ЛС для ингаляционного наркоза

Наркозом называют искусственно вызванные наркотическими средствами угнетение сознания и стойкую утрату болевой чувствительности. Средства для наркоза, или общие анестетики, подразделяют на:

- средства для ингаляционного наркоза:
- летучие жидкости - этиловый эфир, фторотан, энфлуран, изофлуран,

метоксифлуран;

- газы — закись азота, ксенон;
- средства для неингаляционного наркоза:
- препараты короткого действия — пропанидид, пропофол;
- препараты средней продолжительности действия — кетамин, мидазолам, гексенал, тиопентал-натрий;
- препараты длительного действия — натрия оксибутират.

**Фармакодинамика.** Ингаляционные анестетики влияют на физико-химические свойства липидов мембран нейронов и изменяют проницаемость ионных каналов. Уменьшается приток ионов натрия при сохранении выхода ионов калия и повышении проницаемости для ионов хлора. Развивается гиперполяризация клеточных мембран. При этом нарушается функция не только постсинаптических структур, но и пресинаптических образований с угнетением высвобождения медиаторов. В связи с этим развивается основной нейрофизиологический эффект — повышение порога возбуждения нервных клеток.

Наиболее чувствительны к действию ингаляционных анестетиков богатые синаптическими связями кора головного мозга, таламус, ретикулярная формация, спинной мозг. Дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга устойчивы к влиянию средств для ингаляционного наркоза, но высокие дозы анестетиков подавляют их активность, что ведет к остановке дыхания и нарушению сердечной деятельности.

Последовательное вовлечение структур ЦНС в действие ингаляционных анестетиков определяет стадийность развития ингаляционного наркоза. Эфирный наркоз имеет 4 стадии: стадию аналгезии, возбуждения, хирургическую стадию (глубокий наркотический сон с потерей всех видов чувствительности, расслаблением мышц, угнетением рефлексов, урежением и углублением дыхания) и стадию пробуждения.

**Фармакокинетика.** Скорость развития и глубина наркоза зависят от поступления ингаляционных анестетиков в мозг из крови. В свою очередь насыщение крови анестетиками обусловлено их содержанием в дыхательной смеси, поступающей в легкие. Повышение концентрации ингаляционного анестетика в дыхательной смеси ускоряет наступление анестезии. Парциальное давление анестетика последовательно увеличивается в альвеолах, крови и тканях до выравнивания во всех средах организма. Большое значение для распределения средств ингаляционного наркоза имеет их растворимость в крови и тканевой жидкости.

Закись азота имеет сравнительно низкую растворимость, а фторотан, изофлуран, энфлуран растворяются лучше. Еще выше растворимость у трихлорэтилена, метоксифлурана и этилового эфира. Чем ниже растворимость анестетика, тем быстрее достигается равновесие парциального давления в дыхательной смеси, в крови и ткани мозга. При применении закиси азота быстро достигаются равновесные концентрации в крови и мозговой ткани, соответственно сравнительно быстро развивается анестезия, а после прекращения введения анестетика она быстро завершается.

Хорошо растворимые препараты обуславливают медленное развитие

анестезии и медленное пробуждение после прекращения подачи. Это объясняется тем, что значительная часть препарата растворяется в крови и медленнее проникает в мозг в начале наркоза. Однако анестетик, растворенный в крови, поддерживает свою концентрацию в ткани мозга после окончания введения. Так, при использовании метоксифлурана наркоз необходимой глубины достигается через 15—20 мин, а пробуждение наступает только через 40—60 мин после прекращения введения препарата.

Важным показателем растворимости общих анестетиков является коэффициент распределения кровь/газ.

Перенос ингаляционных анестетиков в кровь зависит также от состояния легочного кровотока. Увеличение сердечного выброса и повышение кровотока в легких замедляют увеличение концентрации анестетиков в артериальной крови. Напротив, при малом сердечном выбросе, но сохраненном мозговом кровообращении даже при вдыхании невысоких концентраций средств ингаляционного наркоза анестезия наступает быстрее и выражена больше.

Ингаляционные анестетики выводятся из организма в основном с выдыхаемым воздухом. Впрочем, некоторые препараты подвергаются частичному метаболизму ферментами печени и других тканей. В ходе операционной анестезии около 15—20% фторотана подвергается метаболизму. Окисляясь, он превращается в трифторуксусную кислоту с высвобождением ионов брома и хлора. При гипоксии может образовываться свободный радикал хлортрифторэтила, который взаимодействует с клеточными мембранами гепатоцитов. Закись азота практически не подвергается биотрансформации. Очень слабо метаболизируются энфлуран и изофлуран. Метоксифлуран подвергается активной биотрансформации в печени с образованием нефротоксичного иона фтора.

**НЛР.** При передозировке ингаляционных анестетиков возможно угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Уже на IV уровне хирургической стадии наркоза появляются признаки нарушения основных витальных функций. Сохраняется только диафрагмальное дыхание, оно становится поверхностным и аритмичным. Пульс нитевидный, АД на предельно низких цифрах.

Некоторые ингаляционные анестетики обладают специфическими токсическими свойствами. Например, хорошо известно угнетающее влияние фторотана на сократительную способность сердечной мышцы. Уменьшается сердечный выброс, что ведет к снижению АД. Фторотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, поэтому может провоцировать нарушения сердечного ритма.

Сравнительно редко наблюдается злокачественная гипертермия (стремительное повышение температуры тела до 42 °C и выше) в связи с применением фторотана, метоксифлурана, эфира, циклопропана, а также при введении миорелаксанта дитилина. Злокачественная гипертермия развивается у генетически предрасположенных пациентов (наследственная миопатия, биохимическим показателем которой является повышение активности сывороточной кретинокиназы). Развивается ригидность скелетной мускулатуры, наблюдаются тахикардия и аритмия, одышка. Возникает выраженная гипоксия. Начало может быть более острым при использовании дитилина. Синдром крайне

тяжелый, смертельный исход примерно в  $\frac{2}{3}$  случаев.

Средства ингаляционного наркоза отрицательно воздействуют на медицинский персонал, работающий в операционных. Беременные сотрудницы операционных блоков не должны находиться в операционных, воздух которых загрязнен анестетиками, поскольку имеется риск тератогенного влияния. Повышается опасность выкидыша.

**Взаимодействие с другими ЛС.** В настоящее время ингаляционный наркоз с применением только одного препарата не используется. Широко применяют *потенцированный* наркоз с предварительным введением средств, усиливающих действие общего анестетика. Используют также *смешанный* наркоз с применением нескольких общих анестетиков и *комбинированный* наркоз, когда начинают с введения одного общего анестетика, а продолжают другим.

Для устранения ряда нежелательных эффектов ингаляционных анестетиков и усиления их основных свойств широко используют средства премедикации (холиноблокаторы, бензодиазепиновые транквилизаторы, наркотические анальгетики и др.). Поскольку не все общие анестетики обеспечивают расслабление поперечнополосатой мускулатуры, применяются *миорелаксанты*.

**Эфир для наркоза** (эфир диэтиловый) - летучая жидкость с температурой кипения 34-35°C. Эфир обладает высокой наркотической активностью и значительной широтой терапевтического действия. Аналгезия развивается при концентрации 0,2-0,4 г/л, а передозировка наблюдается при 1,8-2,0 г/л, поэтому эфирный наркоз хорошо управляем. Важные достоинства эфира — хорошая анальгетическая активность и выраженное миорелаксирующее влияние. Активность симпатического отдела вегетативной нервной системы усиливается, что при использовании умеренных количеств препарата обеспечивает увеличение сердечного выброса и повышение АД, повышение уровня сахара в крови. Впрочем, при значительном повышении дозы сердечный выброс уменьшается, а АД начинает снижаться. Эфир может повышать капиллярную кровоточивость.

Существенным клиническим недостатком эфира является раздражение слизистых оболочек, приводящее к усилению слюноотечения, повышению бронхиальной секреции и развитию бронхоспазма.

**Фторотан** (галотан) — средство для ингаляционного наркоза, по активности в 4-5 раз сильнее эфира. Обеспечивает быстрое введение в наркоз практически без стадии возбуждения. Не раздражает дыхательные пути, более того, оказывает умеренное бронхорасширяющее действие. Снижает симпатический тонус, расширяет сосуды, особенно кожи, и понижает АД. У больных с кровотечением фторотан может вызвать резкую гипотензию. К этому предрасполагает также и способность препарата оказывать прямое отрицательное инотропное действие. Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к брадикардии.

Фторотан умеренно понижает тонус скелетной мускулатуры, поэтому обычно требуется дополнительное введение миорелаксантов. Фторотан ослабляет сократительную способность матки.

Используется для ингаляционного наркоза при хирургических вмешательствах, применяется как общий анестетик у больных с хроническими заболеваниями легких и бронхов и сахарным диабетом.

Фторотан выделяется из организма через легкие - до 80%, а 20% подвергается метаболизму с образованием неактивных метаболитов (трихлоруксусная кислота и бромистый водород) и выводится почками.

**Энфлуран** (этран) благодаря низкому коэффициенту распределения кровь/газ (1,9) обеспечивает быструю индукцию анестезии. Пробуждение тоже происходит быстро. Энфлуран не вызывает нарушений сердечного ритма, не угнетает дыхание, оказывает выраженное миорелаксирующее действие. При введении больших доз возможны падение АД и угнетение дыхания, которые, однако, быстро устраняются при снижении глубины анестезии.

**Изофлуран** (форан) — препарат для ингаляционного наркоза. Существенно не влияет на сократительную способность миокарда, не вызывает аритмии. Плохо растворяется в крови, поэтому быстро проникает в головной мозг. Соответственно состояние наркоза развивается достаточно скоро. Выход из наркоза также непродолжительный. При глубоком наркозе может усиливаться мозговой кровоток и как следствие повышаться давление спинномозговой жидкости.

**Закись азота** — наименее токсичный общий анестетик. Обеспечивает быструю индукцию анестезии и быстрое пробуждение, не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки дыхательных путей. Вместе с тем даже при использовании высоких концентраций закиси азота (до 95%) расслабления скелетной мускулатуры не достигается, полного подавления рефлексов не происходит. В связи с этим закись азота обычно комбинируют с другими ингаляционными и неингаляционными общими анестетиками.

После наркоза с использованием закиси азота не наблюдается выраженного последействия, но возможна гипоксия, поэтому после окончания наркоза целесообразна ингаляция кислорода в течение 4—5 мин.

**Ксенон** — инертный газ без запаха. При вдыхании оставляет во рту металлический привкус. Оказывает более выраженное наркотическое действие, чем закись азота. Наркоз проходит 4 стадии: через 1—2 мин снижается болевая чувствительность; на 2—3-й минуте развивается возбуждение с эйфорией, повышается мышечный тонус, учащается сердечный ритм; через 4—5 мин наступает выраженная аналгезия; наконец, через 5-7 мин развивается хирургическая стадия.

Пробуждение наступает быстро, через 2—3 мин после прекращения ингаляции восстанавливается сознание, а через 4-5 мин больной ориентирован во времени и пространстве.

Ксенон рекомендуют для проведения наркоза в детской хирургии, нейрохирургии, для обезболивания родов, для купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда, почечной и печеночной коликах, для проведения перевязок и болезненных манипуляций.

#### **29.4. Клиническая фармакология ЛС для неингаляционного наркоза**

Неингаляционные анестетики вводят внутривенно, внутримышечно, ректально, чаще всего используется внутривенное введение. Средства для неингаляционного наркоза выгодно отличаются простотой и удобством использования, быстрым действием и отсутствием ряда осложнений, типичных для ингаляционного наркоза.

### **Внутривенные анестетики короткого действия**

Пропанидид и пропофол - препараты короткого действия, используются для кратковременной анестезии при вправлении вывихов, репозиции отломков костей при переломах, для проведения болезненных манипуляций (биопсия, установка катетера, бронхоскопия), для вводного наркоза.

#### **Пропанидид**

**Фармакодинамика и фармакокинетика.** Внутривенный анестетик короткого действия с быстрым наступлением эффекта без стадии возбуждения. Через 15-20 с после введения наступает сон. При этом развивается ряд вегетативных реакций в виде учащения дыхания и повышения ЧСС. Спустя несколько секунд анестезия стабилизируется и продолжается всего 3—6 мин, поэтому пропанидид считают анестетиком ультракороткого действия. Спустя 25 мин после введения препарат уже не определяется в крови. По окончании наркоза быстро восстанавливаются все функции ЦНС. В связи с этим пропанидид считают уникальным препаратом для поликлинической хирургии.

**НЛР.** Возможен судорожный синдром, особенно у больных эпилепсией. Не исключены тромбофлебит, бронхоспазм, тошнота и икота; возможна перекрестная аллергия с новокаином.

#### **Пропофол (диприван)**

**Фармакодинамика.** Средство для внутривенного наркоза быстрого и короткого действия. Наркотический сон наступает через 30 с после введения. После прекращения введения быстро восстанавливается сознание. Скорость наступления эффекта и кратковременность действия обусловлены фармакокинетическими особенностями препарата.

Пропофол показан для вводной анестезии, поддержания анестезии, обеспечения седативного эффекта у больных, находящихся на ИВЛ. Его используют для получения седативного эффекта с сохранением сознания при проведении диагностических процедур.

Препарат способен оказывать противорвотное действие, что особенно важно в послеоперационном периоде. Пропофол уменьшает мозговой кровоток, снижает внутричерепное давление. В период индукции анестезии возможно существенное снижение АД из-за уменьшения периферического сосудистого тонуса.

Вводная анестезия, как правило, не сопровождается возбуждением. Могут наблюдаться гипотензия и кратковременное апноэ (при введении больших доз препарата). При пробуждении достаточно редко наблюдаются тремор, галлюцинации, повышение внутричерепного давления, лихорадка. Возможны аллергические реакции с бронхоспазмом, ангионевротическим отеком, кожными высыпаниями. Пропофол проникает через плацентарный барьер, поэтому его не рекомендуют применять в акушерстве. Жировая эмульсия является хорошей питательной средой для микроорганизмов, поэтому необходимо тщательно соблюдать стерильность.

**Фармакокинетика** препарата характеризуется 3 фазами: быстрое распределение ( $T_{1/2}$  2—4 мин), быстрое выведение из организма ( $T_{1/2}$  30-60 мин) и медленная конечная фаза с перераспределением препарата из тканей, плохо снабжаемых кровью. Пропофол подвергается метаболизму в печени и выводится в виде неактивных метаболитов с мочой.

### **Внутривенные анестетики средней продолжительности действия**

К препаратам средней продолжительности действия относятся препараты барбитурового ряда, а также кетамин и мидазолам.

### **Барбитураты**

**Фармакодинамика.** Барбитураты способны угнетать активность ретикулярной формации среднего мозга и в результате изменять функцию коры больших полушарий. Реакция на внешние раздражители подавляется. Общая анестезия достигается вторично в связи с развитием глубокой общей наркотической депрессии. Нейротропное действие барбитуратов объясняют их способностью изменять функцию ГАМК-ергических синапсов. Барбитураты повышают чувствительность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к ГАМК и могут сами выступать в качестве ГАМК-миметиков. Вместе с тем барбитураты подавляют эффекты возбуждающих аминокислот. В результате происходят повышение тока ионов хлора через хлорные каналы мембран нервных клеток и, следовательно, гиперполяризация клеточных мембран. Это в свою очередь ведет к снижению активности нейронов в различных отделах головного мозга.

Среди многочисленных соединений барбитурового ряда по-прежнему наиболее приемлемыми анестетиками остаются тиопентал-натрий (пентотал) и гексенал (натрия эвипан). После внутривенного введения препаратов наркоз развивается быстро и продолжается 20—25 мин. Стадия возбуждения практически отсутствует, особенно при медленном внутривенном введении. Выключение сознания совпадает с усилением роговичного и зрачкового, глоточного и гортанного рефлексов, повышением реактивности на болевое раздражение. В это время любое вмешательство опасно для больного: возможны повышение АД, нарушение сердечного ритма, ларинго- и бронхоспазм.

Барбитураты не оказывают самостоятельного анальгетического действия и не обеспечивают достаточного расслабления поперечнополосатой мускулатуры.

**Фармакокинетика.** Быстрое действие тиопентал-натрия и гексенала обусловлено их высокой растворимостью в липидах и хорошим проникновением в головной мозг. Сравнительно небольшая длительность наркоза связана с быстрым снижением концентрации анестетиков в крови в результате либо интенсивного метаболизма в печени (гексенал), либо перераспределения в жировую ткань (тиопентал-натрий). Оба препарата связываются на 65—75% с альбуминами плазмы крови, поэтому при гипопротеемии наркотическое действие барбитуратов усиливается. При ацидозе связывание с белками плазмы крови снижается, что ведет к увеличению свободной фракции препаратов и усилению их эффекта. При алкалозе, который развивается из-за гипервентиляции, напротив, связывание с белками плазмы усиливается и эффекты гексенала и тиопентал-натрия ослабляются.

Гексенал быстро окисляется в печени с образованием неактивных метаболитов. Тиопентал-натрий первоначально распределяется во внеклеточной жидкости, а затем поступает в жировую ткань. Депонирование препарата в жировой ткани существенно замедляет его выведение из организма, что определяет посленаркозную сонливость.

НЛР этих ЛС в значительной мере связаны с их основными свойствами и проявляются угнетением дыхания. Степень нарушения вентиляции прямо зависит от дозы и скорости внутривенного введения препаратов. Барбитураты угнетают сердечную деятельность, вызывая компенсаторную тахикардию.

В связи с этим гексенал и тиопентал-натрий противопоказаны при хрони-I

ческой сердечной недостаточности, почечной и печеночной недостаточности, при бронхиальной астме, кишечной непроходимости, шоке, болезни Аддисона. Барбитураты угнетают дыхательный центр, из-за возбуждения блуждающего нерва вызывают повышение тонуса бронхов, увеличивают продукцию бронхиального секрета. Препараты понижают сократительную способность миокарда, уменьшают ударный объем сердца, приводят к умеренному расширению сосудов и снижению АД.

**Гексенал** (гексобарбитал) оказывает угнетающее влияние на двигательные и сенсорные зоны коры головного мозга, тормозит стволовые образования. Слабее действует на спинной мозг, в связи с чем миорелаксация при его использовании сравнительно мало выражена. Наркоз развивается через 1—1,5 мин и длится 20-30 мин. Выделяют 5 стадий гексеналового наркоза: атараксию; сонливость; возбуждение (кратковременное); сон и устранение сознания (в эту стадию происходит повышение глоточного и гортанного рефлексов, возможно развитие апноэ и ларингоспазма, кашля и икоты); хирургический наркоз. При введении высоких доз может развиваться глубокий наркоз с угнетением дыхания и сердечно-сосудистой недостаточностью.

Препарат применяют для вводного и базисного наркоза, а также для кратковременного однокомпонентного наркоза при малых хирургических вмешательствах. Используется для купирования судорог при столбняке, эклампсии, анафилаксии.

**Тиопентал-натрий** (пентотал) сходен по характеристикам с гексеналом, но несколько активнее. Кроме того, он сильнее стимулирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, чаще вызывает ларинго- и бронхоспазм. Применяется для вводного наркоза, для кратковременного однокомпонентного наркоза при малых хирургических вмешательствах, для купирования судорог при столбняке, эклампсии, анафилаксии.

**Кетамин и мидазолам** - небарбитуровые анестетики средней продолжительности действия. Сегодня кетамин занимает одно из ведущих мест в анестезиологии. Наркоз, вызываемый кетамином, имеет ряд особенностей, и его рассматривают как диссоциированную анестезию. При кетаминовом наркозе подавляется боль, но сохраняются сознание и рефлексы и повышается мышечный тонус.

**Кетамин** (калипсол)

**Фармакодинамика и механизм действия.** Кетамин является неконкурентным антагонистом возбуждающего медиатора ЦНС — глутамата. Чувствительные к глутамату NMDA-рецепторы регулируют функцию натриевых, калиевых и кальциевых каналов, поэтому при блокаде рецепторов кетамином нарушается деполяризация мембран нервных клеток. Вместе с тем кетамин активирует обмен эндорфинов, приводит к стимуляции серотонинергической и норадреналинергической передачи.

При внутривенном введении кетамина наркоз развивается в течение 30 с-] мин и длится до 5-10 мин. При внутримышечном введении наркотический эффект наступает в течение 3-5 мин, наркоз длится до 30 мин. Кетамин оказывает выраженное анальгетическое действие. Мышечный тонус не снижается, напротив, может развиваться каталептический мышечный гипертонус. Обезболивающее действие сохраняется несколько часов после завершения кетаминовой анестезии,

что очень важно в послеоперационном периоде.

Кетамин практически не угнетает дыхание. Рефлексы с дыхательных путей не подавляются, что снижает вероятность аспирации при самостоятельном дыхании, но без применения миорелаксантов интубация невозможна. Секреция слюны и бронхиальных желез повышена, что требует сочетания кетамина с атропином.

В целом кетамину свойственны большая широта терапевтического действия и минимальная токсичность. Этот анестетик незаменим при малых хирургических вмешательствах, гинекологических операциях, перевязках у ожоговых больных, эндоскопических процедурах, при транспортировке больных с травматическим шоком и кровопотерей. Препарат показан для наркоза у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом, применяется для вводного и комбинированного наркоза.

**НЛР.** При выходе из наркотического сна возможны галлюцинации и бред, что наблюдается при нарушении технологии использования анестетика.

Избыточное возбуждение лимбических структур, вызываемое кетамином, требует коррекции с помощью бензодиазепинов. Сочетание кетамина с диазепамом обеспечивает оптимальное течение наркоза с минимальным риском осложнений.

Кетамин повышает АД, вызывает тахикардию в связи с мобилизацией центральных адренергических механизмов. Стимулирующее влияние кетамина на сердечно-сосудистую систему отличает его от всех других общих анестетиков и позволяет использовать у больных в состоянии шока. Препарат усиливает мозговой кровоток, повышает внутричерепное давление. Гемодинамические эффекты кетамина также сглаживаются при сочетании с диазепамом.

### **Натрия оксибутират (ГОМК)**

**Фармакодинамика.** Средство негалайционного наркоза длительного действия. Наркоз развивается через 10-15 мин после внутривенного введения и длится до 1,5-2 ч. Механизм действия натрия оксибутирата связан с его превращением в мозговой ткани в тормозной медиатор ЦНС - ГАМК. Препарат малотоксичен и обладает свойствами антигипоксанта (повышает устойчивость мозга, миокарда, печени, сетчатки глаз к гипоксии).

Накопление ГАМК в спинном мозге определяет расслабление скелетной мускулатуры. Препарат существенно не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры. Натрия оксибутират повышает АД, при этом интраоперационная гипертензия трудно поддается коррекции.

Из-за недостаточной глубины анестезии, слабого анальгетического действия натрия оксибутират для общего обезболивания обычно применяют в комбинации с другими препаратами. Его используют для вводного и базисно-

го наркоза, для анестезии у больных с печеночной и почечной недостаточностью, с тяжелыми интоксикациями и гипоксией.

### **29.5. Клиническая фармакология миорелаксантов**

Для выполнения хирургического вмешательства необходимо хорошее мышечное расслабление при анестезиологическом пособии. Не все общие анестетики обеспечивают снижение мышечного тонуса, для усиления их действия широко используют миорелаксанты. Особенно необходимы эти препараты для эндотрахеального обезболивания.

Классификация миорелаксантов периферического действия:

- недеполяризующие средства (конкурентного действия):
- бензилизохинолины — тубокурарин-хлорид, атракурия безилат,

цисатракурия безилат, мивакурия хлорид;

- аминостероиды - пипекурония бромид, панкурония бромид, векурония бромид;
- деполяризующие миорелаксанты — суксаметоний.

**Фармакодинамика.** С клинической точки зрения недеполяризующие миорелаксанты целесообразно разделить на препараты короткого действия (15—30 мин), препараты средней продолжительности действия (30—40 мин) и длительного действия (60—120 мин). Короткодействующими представляются мивакурий, средней продолжительности действия - атракурий, цисатракурий, векуроний, длительного действия — панкуроний и пипекуроний.

Анестезиологи выделяют также миорелаксанты однофазного и двухфазного типов действия. Такое разделение обусловлено клиническими различиями в развитии миорелаксации.

Препараты двухфазного действия вызывают мышечные подергивания сразу после внутривенного введения. Их эффект усиливается при использовании антихолинэстеразных средств, гипотермии, респираторном алкалозе. Действие ослабевает внезапно по мере снижения концентрации в области нервно-мышечного синапса.

Миорелаксанты однофазного действия не вызывают мышечных фасцикуляций, антихолинэстеразные средства снижают их эффект. Выраженность блокады нервно-мышечной передачи усиливается при повторном введении, анестезии эфиром, фторотаном, гипотермии.

**Недеполяризующие миорелаксанты** (конкурентного типа действия) угнетают нервно-мышечную передачу, взаимодействуя с н-холинорецепторами концевых пластинок постсинаптических мембран. Они конкурируют за места связывания с ацетилхолином и препятствуют деполяризации клеточных мембран. Если повысить содержание ацетилхолина в области н-холинорецепторов концевой пластинки, то действие миорелаксантов будет ослабляться.

**Деполяризующие средства** возбуждают н-холинорецепторы концевой пластинки нервно-мышечного синапса так же, как и ацетилхолин. Они вызывают стойкую деполяризацию мембран, поскольку не подвергаются гидролизу ацетилхолинэстеразой. В действии деполяризующих средств выделяют две фазы. Первая фаза проявляется мышечными сокращениями, вторая - расслаблением поперечнополосатой мускулатуры. Антихолинэстеразные средства усиливают влияние деполяризующих миорелаксантов на нервно-мышечную передачу, так как накопление ацетилхолина в синаптической щели еще больше увеличивает деполяризацию клеточных мембран.

При использовании недеполяризующих миорелаксантов (курареподобных средств) мускулатура расслабляется в определенной последовательности. Сначала расслабляются мышцы глаз и век, затем — мимическая и жевательная мускулатура, релаксируются мышцы гортани, глотки, рук, ног, живота. Последними расслабляются мышцы диафрагмы. Препараты не вызывают утраты сознания, не оказывают седативного и обезболивающего действия. Восстановление функции поперечнополосатой мускулатуры происходит в обратном порядке.

**Фармакокинетика.** Скорость развития эффекта миорелаксантов зависит от их поступления из крови (эти препараты вводят внутривенно) в область нервно-мышечных синапсов. Длительность действия определяется скоростью элиминации.

Изменение содержания недеполяризующих миорелаксантов в крови разделяют на две фазы: быструю, когда их плазменная концентрация быстро уменьшается, и медленную. Первая связана с поступлением препаратов в ткани, вторая характеризует экскрецию из организма.

Тубокурарин метаболизируется слабо, и около 50-60% примененной дозы выводится почками за 24 ч.

Атракурия безилат метаболизируется в печени с образованием неактивных соединений. Основной метаболит — лаудоназин. Ранее считали, что лаудоназин, проникая через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, может спровоцировать судороги. Однако клинические испытания не выявили связи между концентрацией лаудоназина в крови и развитием судорожного синдрома. Около 15% введенной дозы выводится почками. Прекращение нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом, не зависит от его метаболизма в печени и выведения с мочой, поэтому на длительность миорелаксирующего эффекта атракурия безилата изменения функции печени и почек не влияют.

Панкурония бромид выделяется преимущественно почками, но около 15—25% введенной дозы метаболизируется в печени. Его основной метаболит 3-гидроксипанкуроний малоактивен. Пипекурония бромид также выводится в неизменном виде почками. Векурония бромид выводится преимущественно с желчью. За 24 ч этим путем элиминируется 40—80% активного вещества. Около 30% выводится почками.

Суксаметоний после внутривенного введения распределяется в крови и внеклеточной жидкости. Более 90% введенной дозы подвергается гидролизу бутирилхолинэстеразой крови, поэтому длительность действия препарата в первую очередь обусловлена активностью этого фермента.

**Показания.** Миорелаксанты используются для общей анестезии, чтобы выполнить интубацию трахеи, расслабить поперечнополосатую мускулатуру при ортопедических операциях, при вмешательствах на органах брюшной полости, для проведения ИВЛ. При кратковременных вмешательствах средством выбора может быть суксаметоний.

**НЛР.** Недеполяризующие миорелаксанты могут вызывать высвобождение гистамина, что ведет к гиперемии кожи, снижению АД, тахикардии, бронхо-спазму.

Возможны некоторые вегетативные эффекты: снижение АД (тубокурарин) или его повышение (панкурония бромид)

Деполяризующий миорелаксант суксаметоний обуславливает послеоперационные мышечные боли. Возможны также миоглобинемия, повышение или понижение АД, тахикардия, повышение внутриглазного и внутричерепного давления, гиперкалиемия, гипертермия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Действие недеполяризующих миорелаксантов усиливают общие анестетики, фентанил, аминогликозидные антибиотики (гентамицин, амикацин и др.), полипептидные антибиотики (полимиксин), клиндамицин, линкомицин, тетрациклины, метронидазол в высоких дозах, диуретики, β-адреноблокаторы, тиамин, хинидин, лидокаин, новокаинамид, препараты соли лития, α-адреноблокаторы, препараты магния.

Эффективность недеполяризующих миорелаксантов снижается при длительном предшествующем приеме глюкокортикостероидов, при использовании дифенина, карбамазепина, азатиоприна, теофиллина, норадrenalина, кальция

хлорида. Антагонистами недеполяризующих миорелаксантов являются антихолинэстеразные средства.

Растворы недеполяризующих миорелаксантов разрушаются в щелочной среде, например при смешивании в одном шприце с тиопенталом.

Деполяризующий миорелаксант суксаметоний при введении с антихолинэстеразными средствами действует гораздо дольше, так как последние, блокируя бутирилхолинэстеразу крови, подавляют разрушение миорелаксанта. Действие суксаметония усиливают аминазин, циклофосфамид, кетамин, морфин. Длительность нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметонием, увеличивают соли магния и лития, аминогликозиды, полимиксин и клиндамицин, хинидин, новокаинамид, верапамил,  $\beta$ -адреноблокаторы.

## 29.6. Клиническая фармакология ЛС для местной анестезии

Местные анестетики обратимо снижают возбудимость чувствительных нервных окончаний и блокируют проведение импульсов в нервных проводниках в зоне непосредственного применения и используются для устранения боли.

Клиническая классификация местных анестетиков, в основу которой положена возможность применения для определенного вида анестезии:

- средства, применяемые для поверхностной анестезии: кокаин, тетракаин, анестезин, бумекаин;
- средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: новокаин, тримекаин, артикаин;
- средства, применяемые для спинномозговой анестезии: бупивакаин;
- средства, применяемые для всех видов анестезии: лидокаин.

**Фармакодинамика.** Все местноанестезирующие средства состоят из гидрофильной аминогруппы и липофильной ароматической группы. Они представляют собой основания, которые с кислотами образуют растворимые соли. При введении в ткани со слабощелочной средой (рН 7,4) освобождается основание, которое и влияет на нервные окончания и проводники. В кислой среде (при воспалении) обезболивающее действие местных анестетиков ослабляется.

Местные анестетики изменяют функцию клеточных мембран, блокируя натриевые каналы. Растворяясь в липидах мембран нервных клеток, препараты проникают к внутренней поверхности мембраны. Особенно подвержены действию местных анестетиков чувствительные нервные окончания афферентных нервов и безмиелиновые волокна. Чувствительнее к препаратам тонкие нервные проводники. Поскольку последние отвечают за проведение болевых и температурных сигналов, в первую очередь нарушаются восприятие боли и температурная чувствительность. Несколько позднее блокируются тактильная чувствительность и функция двигательных нервов. Восстановление функций происходит в обратном порядке.

Следует помнить о *резорбтивных эффектах* местноанестезирующих средств, которые развиваются при их проникновении в системный кровоток и распределении в органах и тканях. Препараты стимулируют ЦНС, вызывая беспокойство, тремор. Возможно развитие судорог. Вслед за фазой возбуждения следует фаза торможения с сонливостью, угнетением сознания и депрессией дыхательного центра. В больших дозах может сразу проявляться угнетающее действие препаратов на ЦНС с параличом дыхания.

Влияя на мембраны клеток миокарда, местные анестетики повышают порог

возбудимости и увеличивают рефрактерный период. Это свойство определяет применение некоторых препаратов в качестве *антиаритмических средств* (лидокаин, тримекаин, пиромекаин). В больших дозах местные анестетики оказывают кардиодепрессивное действие, снижают внутрисердечную проводимость. Возможна блокада нервно-мышечной передачи.

Местные анестетики понижают сосудистый тонус, может развиваться системная гипотензия. Впрочем, кокаин оказывает сосудосуживающее действие. Местные анестетики снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов и кишечника.

**Фармакокинетика.** Всасывание местных анестетиков зависит от васкуляризации области, в которую их вводят. В хорошо кровоснабжаемых регионах проникновение препаратов в системный кровоток велико и можно ожидать резорбтивных эффектов. Более того, сосудорасширяющее действие самих местных анестетиков еще более усиливает их всасывание. Для уменьшения всасывания из места инъекций к растворам местных анестетиков добавляют раствор адреналина гидрохлорида.

Местные анестетики — производные амидов подвергаются биотрансформации в печени. Эфиры в основном гидролизуются эстеразами крови и тканей. Метаболиты выводятся почками.

Местные анестетики проникают через плацентарный барьер и могут оказывать токсическое влияние на плод.

**Применение местных анестетиков.** В зависимости от места и способа введения анестетиков выделяют несколько видов местной анестезии:

- **терминальная (поверхностная) анестезия** достигается нанесением препаратов на слизистые оболочки и на раны. В этом случае блокируются чувствительные нервные окончания. Для этого вида анестезии используют бупивакаин, бумекаин, тетракаин, анестезин, лидокаин, тримекаин;

- **инфильтрационная анестезия** выполняется путем пропитывания тканей местным анестетиком. Этот вид обезболивания используется в хирургической практике для выполнения небольших хирургических операций. Для продления эффекта анестетиков к ним добавляют сосудосуживающие средства (адреналин, мезатон);

- **проводниковая анестезия** достигается введением местного анестетика в околоневральное пространство, чтобы блокировать проведение импульсов по нерву. Варианты проводниковой анестезии — эпидуральная анестезия (применяют лидокаин, тримекаин, артикаин) и спинальная анестезия (применяют лидокаин, тримекаин, артикаин, бупивакаин). Эпидуральная и проводниковая анестезия проводятся при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях.

**НЛР.** Осложнения при использовании местных анестетиков обусловлены в основном их влиянием на ЦНС и сердечно-сосудистую систему при резорбции. Достаточно часто наблюдаются аллергические реакции, в основном при использовании эфиров. Следует помнить о возможности перекрестной аллергии к представителям одной химической группы.

# ГЛАВА 30

## ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### 30.1. Фармакотерапия психических расстройств

Психотропные средства (от греч. *psyche* - душа и греч. *trōpos* — поворот, направление) преимущественно влияют на психические функции человека. К этим средствам относят антидепрессанты, нейролептические, психостимулирующие и седативные средства, транквилизаторы.

Назначение и продажа психотропных средств в нашей стране регламентируются соответствующими инструкциями. Так как неадекватное применение этих ЛС способно привести к тяжелым нарушениям психического здоровья, а сами препараты могут вызывать лекарственную зависимость. Кроме того, применение большинства психотропных препаратов несовместимо с деятельностью, требующей повышенного внимания и быстрой реакции (управление транспортными средствами, механизированное производство и т.п.). Большинство средств, влияющих на психические процессы, вызывают и другие серьезные НЛР, поэтому их использование требует постоянного контроля со стороны специалиста. Кроме того, при тяжелых нарушениях психической деятельности (психозы<sup>52</sup>), когда поведение больных качественно отличается от нормы, эффективность этих ЛС выше, чем при неврозах<sup>53</sup>, при которых отличия от нормы преимущественно количественные.

---

<sup>52</sup> Под психозом понимают болезненные расстройства психики, которые проявляются неадекватным отражением реального мира, нарушением поведения и изменением различных сторон психической деятельности.

<sup>53</sup> Неврозы — группа функциональных, так называемых пограничных психических заболеваний (неврастения, истерия, психастения), развивающихся в результате длительного воздействия психотравмирующих факторов, эмоционального или умственного перенапряжения, нередко под влиянием инфекций и других заболеваний.

В ряде случаев неадекватное лечение психически больных может привести лишь к уменьшению симптоматики, не влияя на течение заболевания и его медицинские и социальные последствия.

В силу этих причин применение психотропных средств врачами общей практики (терапевты поликлиник) ограничено назначением седативных, снотворных препаратов и некоторых антидепрессантов. Решение о назначении сильнодействующих психотропных препаратов должен принимать психиатр. На всех этапах лечения больной должен оставаться под наблюдением врачей психиатрических стационаров (острое течение болезни) и специалистов диспансеров (хроническое течение болезни). Фармацевтическое консультирование и безрецептурный отпуск любых психотропных средств совершенно недопустимы и в ряде случаев могут повлечь за собой юридическую ответственность.

Тем не менее провизор должен знать особенности клинической фармакологии психотропных ЛС и в первую очередь их возможные НЛР и взаимодействия с другими препаратами.

Симптомы нарушения психических процессов могут отличаться от нормальных проявлений психической жизни человека как количественно (депрессия<sup>54</sup>), так и качественно. Например, бред<sup>55</sup> и галлюцинации<sup>56</sup>, свойственные больному психозом, никогда не отмечаются у психически здоровых людей. Этиология и патогенез многих психических заболеваний до сих пор недостаточно изучены. Предполагают, что причиной психических расстройств может служить избыток или недостаток ряда нейромедиаторов (дофамин, серотонин, норадреналин, γ-аминомасляная кислота), ответственных за передачу нервных импульсов в определенных областях головного мозга<sup>57</sup>. Психотропные средства влияют преимущественно на активность выделения различных нейромедиаторов.

Многие симптомы психических заболеваний не являются специфическими, например сниженное настроение может в одинаковой степени отмечаться и у больных с пограничными расстройствами (невроз), и у больных психозами. Атеросклероз сосудов головного мозга, инсульт (см. раздел 30.9) и тяжелые соматические заболевания (инфекционные, онкологические) также могут вызывать депрессию. Слабоумие (деменция) возможно в исходе психоза (шизофрения), инфекционных поражений ЦНС (нейросифилис, энцефалит), эпилепсии<sup>58</sup>, болезни

---

<sup>54</sup> Депрессия — болезненная (патологическая) форма нарушения настроения. Депрессия отличается от обычных реакции на травмирующие психику обстоятельства (горе, печаль) выраженностью и продолжительностью. Депрессии не предшествуют стрессовые ситуации или события, приводящие к нарушению настроения, очень незначительны.

<sup>55</sup> Бред — совокупность идеи, суждений, не соответствующих действительности и полностью овладевающих сознанием больного. Бред не поддается коррекции путем разъяснений или убеждения.

<sup>56</sup> Галлюцинации — расстройства восприятия в виде ощущений и образов, произвольно возникающие без реального раздражителя (объекта) и приобретающие для больного характер объективной реальности.

<sup>57</sup> Например, ретикулярная система отвечает за внимание, возбуждение, тревогу, при торможении нейронов этой системы наступает сон; лимбическая система контролирует эмоциональные (аффективные) процессы; гипоталамус регулирует функцию вегетативной нервной системы и т.д.

<sup>58</sup> Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся преимущественно в виде судорожных припадков с потерей сознания и изменений личности (вязкость мышления,

Альдгеймера, сосудистых заболеваний головного мозга. Галлюцинации, психомоторные<sup>59</sup> и аффективные<sup>60</sup> расстройства чаще всего служат проявлениями психозов, но бывают у наркоманов, у страдающих алкоголизмом, а также при органическом (в том числе инфекционном) поражении ЦНС.

Таким образом, терапия психотропными средствами является в первую очередь симптоматической, а выбор препарата, как правило, зависит от присутствия и выраженности тех или других симптомов:

- аффективные расстройства (изменения эмоциональной сферы):
- депрессия — антидепрессанты,
- мания<sup>61</sup> — препараты лития;
- психозы (в острых формах проявляются галлюцинациями, бредом, психомоторными и аффективными расстройствами) — нейролептики;
- инсомнии (расстройства сна) — снотворные средства (гипнотики);
- состояния тревоги, беспокойства — анксиолитики (транквилизаторы).

## 30.2. Расстройства сна

Расстройства сна (инсомния) — нарушение засыпания, уменьшение продолжительности сна или нарушение его структуры, приводящие к ощущению недостаточности сна.

**Этиология и патогенез.** Инсомния встречается при ряде состояний и заболеваниях. Нарушение сна с ранним утренним пробуждением часто бывает у людей пожилого возраста и больных депрессией. Нарушение общего ритма сна и бодрствования встречается при быстрой смене часовых поясов, у больных с поражением гипоталамуса (черепно-мозговая травма), при злоупотреблении снотворными препаратами и у больных с синдромом апноэ во сне. Другими причинами инсомнии являются хронический стресс, переутомление, эмоциональные расстройства, болевой синдром.

**Эпидемиология.** Нарушения сна в той или иной степени отмечаются у 8—15% населения.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения инсомнии.** Лечение зависит от причины инсомнии. При инсомнии, связанной с эмоциональными расстройствами (за исключением депрессии), показан кратковременный прием снотворных средств (нитразепам, зопиклон). При инсомниях, связанных с депрессией, за 1 ч до сна назначают трициклические антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин). Если причиной нарушения сна является болевой синдром, на ночь дают обезболивающие препараты.

---

гневливость, злопамятность и т.п.) Эпилепсия может быть самостоятельным заболеванием (генуинная эпилепсия) или симптоматической (вследствие воспалительных заболеваний, опухолей, травм головного мозга и др.) Выделяют многочисленные формы этой болезни по особенностям припадков и течению

<sup>59</sup> Психомоторные расстройства — общее название нарушений произвольных движений и мимики

<sup>60</sup> Аффективные расстройства — общее название эмоциональных нарушений

<sup>61</sup> Мания — психическое расстройство, характеризующееся повышенным настроением, двигательным возбуждением, ускоренным мышлением, говорливостью

Так как все снотворные ЛС способны вызвать толерантность и лекарственную зависимость, лечение должно быть кратковременным (максимально 2-4 нед). Седативные средства при хронической инсомнии нежелательны и малоэффективны.

### 30.3. Клиническая фармакология антипсихотических ЛС (нейролептиков)

**Фармакодинамика** нейролептиков имеет несколько важнейших параметров:

- антипсихотическое действие — способность уменьшать или полностью устранять проявления психоза;
- седативное (затормаживающее) действие;
- депрессогенное действие - способность при длительном применении вызывать специфические (так называемые заторможенные) депрессии;
- экстрапирамидное действие (см. НЛР).

В зависимости от этих параметров выделяют 4 группы нейролептиков:

- седативные нейролептики, т.е. препараты, которые независимо от дозы дают выраженный затормаживающий эффект (хлорпромазин, перициазин);
- препараты с мощным антипсихотическим действием — инцизивные антипсихотики (галоперидол, тиопроперазин). При применении этих ЛС в низких дозах преобладает активирующий эффект, а в более высоких дозах они купируют психотическую и маниакальную симптоматику;
- дезингибирующие антипсихотики — препараты, у которых в широком диапазоне доз сохраняется активирующее действие (тиоридазин);
- атипичные антипсихотики (см. ниже).

Действие антипсихотических ЛС основано на блокаде дофаминовых рецепторов<sup>62</sup> ЦНС. При передаче нервных импульсов в ЦНС благодаря D<sub>2</sub> подтипу дофаминовых<sup>63</sup> рецепторов осуществляется пре- и постсинаптическое торможение. Выраженность антипсихотического действия нейролептиков прямо пропорциональна их сродству к O<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам (при психозах активация этого подвида рецепторов бывает патологически повышенной; прием амфетамина также увеличивает высвобождение дофамина, что проявляется кратковременным возникновением симптомов психоза даже у психически здоровых людей). Дофаминовые рецепторы (подтипы D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>) локализованы в основном в лимбической системе<sup>64</sup> головного мозга.

D<sub>1</sub>-дофаминовые<sup>65</sup> рецепторы участвуют в процессах постсинаптического торможения передачи сигнала в ЦНС. Большинство нейролептиков блокируют эти

<sup>62</sup> Существует 5 видов дофаминовых рецепторов. Подобно адренорецепторам, дофаминовые рецепторы относятся к группе трансмембранных рецепторов, действие связано с активацией регуляторных G-протеинов, определяющих активность аденилатциклазы и синтез в клетках цАМФ. Стимуляция D<sub>1</sub> и D<sub>5</sub> подтипов дофаминовых рецепторов завершается активацией аденилатциклазы, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub> подтипы, напротив, угнетают активность аденилатциклазы.

<sup>63</sup> Аналогичное действие оказывают D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub> подтипы.

<sup>64</sup> Лимбическая система — часть ЦНС, включающая участки коры больших полушарий и тесно связанные с ними подкорковые образования (базальные ядра, часть ядер таламуса, гипоталамус). Нейроны лимбической системы играют большую роль в регуляции сна и бодрствования, эмоции, мотиваций и других наиболее общих реакций организма.

<sup>65</sup> Аналогичное действие оказывают и V<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы.

рецепторы, но антипсихотическое действие препарата не зависит от степени блокады рецепторов этого подтипа.

Многим препаратам этой группы свойственны седативное (успокаивающее) действие, обусловленное блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, и противорвотное действие вследствие блокады O<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов рвотного центра.

Механизм антипсихотического действия нейролептиков изучен недостаточно. Так как все антипсихотические средства являются антагонистами дофамина, считают, что развитие психозов связано с патологической активацией дофаминергической системы, но неоспоримые доказательства этого положения до сих пор не представлены.

**Показания.** Острые и хронические психозы, синдром психомоторного возбуждения, маниакальные состояния.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы (для ЛС с холиноблокирующими эффектами), паркинсонизм, беременность и кормление грудью.

**НЛР.** За пределами лимбической системы O<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы располагаются в гипофизе<sup>66</sup> и проводящих путях экстрапирамидной системы<sup>67</sup>, вследствие чего нейролептики способны вызывать эндокринные нарушения и двигательные расстройства. Блокада O<sub>2</sub>-рецепторов гипофиза приводит к увеличению синтеза пролактина, что проявляется гинекомастией (увеличение молочных желез у мужчин), галактореей (патологическое истечение молока из молочных желез вне связи с кормлением ребенка), нарушениями менструального цикла, импотенцией и увеличением массы тела. НЛР, связанные с воздействием нейролептиков на экстрапирамидную систему, проявляются паркинсонизмом<sup>68</sup> и дискинезией<sup>69</sup>. Многие нейролептики оказывают также м-холиноблокирующее (атропиноподобное) действие и могут вызывать сухость во рту, нарушения зрения, затруднение мочеиспускания, запоры. α-адреноблокирующее действие некоторых нейролептиков может проявляться ортостатической гипотензией. Выраженность НЛР нейролептиков варьирует в зависимости от их химического строения (табл. 30.1).

### **Препараты с преимущественным седативным действием**

#### **Хлорпромазин (аминазин)**

**Фармакодинамика.** Оказывает антипсихотическое, седативное,

<sup>66</sup> Гипофиз — железа внутренней секреции, непосредственно связанная с головным мозгом. Гормоны гипофиза регулируют функцию других желез внутренней секреции.

<sup>67</sup> Экстрапирамидная система - совокупность нервных путей, соединяющая кору больших полушарий мозга, ядра полосатого тела головного мозга и мозжечок. Экстрапирамидная система осуществляет координацию движений и регуляцию мышечного тонуса.

<sup>68</sup> Паркинсонизм — сочетание гипокинезии (ограничение объема и скорости движения), ригидности (негибкость, оцепенелость, обусловленные напряжением мышц) и дрожания мышц в покое. Паркинсонизм наблюдается при болезни Паркинсона и некоторых других, в том числе лекарственных, поражениях экстрапирамидной системы (см. п. 30.7).

<sup>69</sup> Дискинезия - нарушение временной и пространственной координации движения и/или неадекватная интенсивность отдельных движений.

вазодилатирующее ( $\alpha$ -адреноблокада) и противорвотное действие, снижает температуру тела, успокаивает икоту. Препарат снижает АД, повышает ЧСС, оказывает слабое антигистаминное действие.

**Таблица 30.1.** НЛР нейролептиков

Свойства	Алифатически е производные фенотиазина (хлорпромазин - аминазин)	Пиперидиновы е производные фенотиазина (гиоридазин - сонапакс)	Пиперазиновы е производные фонтиазина (фторфеназин)
Седативное действие	+++	++	+
М- холиноблокирующе е действие	++	+++	+
Экстрапирамидные расстройства	++	+	+++

Примечание. Выраженность НЛР: +++ высокая, ++ умеренная, + низкая.

Седативный эффект наступает после внутримышечного введения через 15 мин, а после приема внутрь через 2 ч, еще позднее после ректального введения. Через 1 нед может возникнуть толерантность к седативному и гипотензивному эффектам.

Антипсихотический эффект развивается на 4—7-й день после приема внутрь, когда создается стабильная концентрация препарата в плазме. Максимальный терапевтический эффект продолжается от 6 нед до 6 мес.

**Фармакокинетика.** Хорошо и быстро всасывается после внутримышечного введения и при приеме внутрь. Биодоступность после приема внутрь 50%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч после внутримышечного введения и через 2-4 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы 90—99%. Неравномерно накапливается в различных органах. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, при этом его концентрация в мозге превышает концентрацию в плазме. Прямая корреляция между концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом отсутствует.

Обладает свойством первого прохождения через печень, где интенсивно метаболизируется в результате окисления (30%), гидроксирования (30%) и деметилирования (20%). Фармакологически активны окисленные и гидроксированные метаболиты. Их инактивация происходит путем связывания с глюкуроновой кислотой либо путем дальнейшего окисления с образованием неактивных сульфоксидов.

Выводится почками и с желчью.  $T_{1/2}$  составляет в среднем 15—30 ч. За сутки выводится около 20% принятой дозы, 1—6% дозы выделяется с мочой в неизменном виде. Следы метаболитов можно обнаружить в моче через 12 мес и более после прекращения лечения. Вследствие высокого связывания с белками

практически не подвергаются диализу.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Совместим с другими антипсихотическими средствами, анксиолитиками и антидепрессантами. При одновременном применении с другими препаратами, угнетающими ЦНС (средства для наркоза, наркотические анальгетики, этанол и содержащие его препараты, барбитураты, транквилизаторы и др.), возможно угнетение дыхания. Снижает эффективность противосудорожных препаратов. Усиливает антихолинергические эффекты других препаратов, при этом собственное антипсихотическое действие может уменьшаться.

#### **Перициазин (неулептил)**

**Фармакодинамика.** Оказывает седативное, противорвотное, гипотермическое и противоаллергическое действие, обладает адрено- и холинолитической активностью. Эффективен при нарушениях поведения (особенно у детей), облегчает контакт с пациентами.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и конъюгации, имеет свойство первого прохождения через печень, подвергается печеночной рециркуляции.

После приема внутрь концентрация в плазме ниже, чем при внутримышечном введении (вследствие эффекта первого прохождения через печень) и варьирует в широких пределах.

Связь с белками плазмы 90%. Интенсивно проникает в ткани, так как легко проходит через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический барьер. Проникает в грудное молоко.

$T_{1/2}$  30 ч; элиминация продуктов метаболизма более длительная. Выводится из организма с мочой, желчью и каловыми массами.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает действие средств для наркоза, наркотиков, транквилизаторов, анальгетиков, барбитуратов, этанола, гипотензивных средств, анксиолитиков. Во время лечения нельзя употреблять алкоголь.

#### **Дроперидол**

**Фармакодинамика.** Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное, гипотензивное и антиаритмическое действие.

Расширяет периферические сосуды и снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, снижает давление в легочной артерии (особенно если оно значительно повышено) и уменьшает прессорный эффект адреналина. Уменьшает частоту возникновения аритмий, вызванных адреналином, но не предотвращает сердечные аритмии другой этиологии.

При внутримышечном или внутривенном введении действие наступает через 5—15 мин, максимальный эффект достигается через 30 мин, седативный эффект продолжается 2—4 ч, общая продолжительность действия на ЦНС 12 ч.

Дроперидол применяют только в условиях стационара. Ввиду возможности развития выраженной артериальной гипотензии следует иметь под рукой средства для ее своевременной коррекции.

**Фармакокинетика.** Максимальная концентрация достигается через 15 мин. Связь с белками плазмы 85—90%.  $T_{1/2}$  120-130 мин. Метаболизм происходит в печени. 75% выделяется с мочой в виде метаболитов, 1% - с мочой в неизменном

виде, 11% — с калом.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает действие барбитуратов, бензодиазепинов, наркотических анальгетиков, снотворных и наркозных средств, миорелаксантов и гипотензивных препаратов.

Ослабляет эффект агонистов дофаминовых рецепторов. Адреналин на фоне действия дроперидола может значительно снизить АД.

### **Левомепромазин**

Левомепромазин (тизерцин) — антипсихотическое средство (нейролептик) фенотиазинового ряда.

**Фармакодинамика.** Оказывает седативное, снотворное, гипотензивное, анальгетическое, умеренное противорвотное, гипотермическое, миорелаксирующее, умеренное антигистаминное и умеренное м-холиноблокирующее действие. Уменьшает продуктивную симптоматику психозов — бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение.

**Фармакокинетика.** Быстро и полно всасывается при введении любым путем. Максимальная концентрация достигается при приеме внутрь через 1—3 ч, при внутримышечном введении — через 0,5—1,5 ч.

Проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер, распределяется в органах и тканях.

Метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием активного метаболита (в дальнейшем превращается в моносультфоксид).

$T_{1/2}$  15-78 ч. Выводится из организма (в том числе метаболиты) с мочой и с желчью.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Несовместим с ингибиторами МАО (усиление возбуждения ЦНС), гипотензивными препаратами (ортостатическая гипотензия). Усиливает седативное и м-холиноблокирующее действие бензодиазепинов, снотворных, анальгетиков, общих анестетиков и трициклических антидепрессантов. Снижает эффективность леводопы.

### **Инцизивные антипсихотики**

#### **Галоперидол**

**Фармакодинамика.** Оказывает выраженное антипсихотическое действие, которое сочетается с умеренным седативным и выраженным противорвотным эффектом. Вызывает экстрапирамидные расстройства, практически не оказывает холиноблокирующего действия.

**Фармакокинетика.** Абсорбция 70%, имеется эффект первого прохождения через печень. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 3 ч, после внутримышечного введения — через 1 ч.

Объем распределения 20 л/кг, связь с белками плазмы 90%. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. Активных метаболитов нет.  $T_{1/2}$ —40 ч.

Выводится с желчью, каловыми массами и мочой. Проникает в грудное молоко.

После внутримышечного введения пролонгированной лекарственной формы (галоперидола деканоат) абсорбция медленная и постоянная (путем высвобождения из депо). Концентрация в плазме постепенно нарастает, достигая пика через 6 дней

после инъекции, и затем медленно снижается.  $T_{1/2}$  3 нед. Равновесная плазменная концентрация достигается после 3—4 инъекций.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает угнетающее влияние на ЦНС этанола, трициклических антидепрессантов, опиоидных анальгетиков, барбитуратов. Несовместим с непрямymi антикоагулянтами, периферическими холиноблокаторами, гипотензивными средствами, эпинефрином. Тормозит метаболизм трициклических антидепрессантов и увеличивает их токсичность. При длительном назначении карбамазепина снижается уровень галоперидола в плазме. В сочетании с литием возможно развитие синдрома, подобного энцефалопатии.

### **Тиопроперазин**

**Фармакодинамика.** Оказывает антипсихотическое, противорвотное, слабое седативное, адренолитическое, антихолинергическое, гипотермическое действие. Выраженное антипсихотическое действие сопровождается стимулирующим (растормаживающим) эффектом с двигательной гиперактивностью.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая; биодоступность после приема внутрь 25—35 % (имеет свойство первого прохождения через печень). Связь с белками плазмы 92—99%. Хорошо растворяется в липидах, проходит через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер; имеет высокий объем распределения. Стабильная концентрация в плазме крови достигается через 4—7 дней.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится из организма с мочой и желчью.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Следует избегать сочетания с этанолом, леводопой и гуанетидином. Усиливает действие снотворных препаратов, анальгетиков, морфия, гипотензивных средств, барбитуратов, анксиолитиков, атропина. Повышает концентрацию в плазме крови пролактина и препятствует действию бромкриптина. Повышает (взаимно) концентрацию в плазме В<sub>2</sub>-адреноблокаторов.

### **Дезингибирующие антипсихотики**

#### **Тиоридазин (сонапакс)**

**Фармакодинамика.** Оказывает антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное, противозудное и противорвотное, а также симпатолитическое, м-холиноблокирующее действие. В малых дозах обладает анксиолитическим эффектом; снижает напряженность и тревогу, в более высоких дозах проявляет антипсихотические (нейролептические) свойства. В средних терапевтических дозах не вызывает экстрапирамидных нарушений и сонливости.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая, время достижения максимальной концентрации 1-4 ч после приема внутрь. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (мезоридазин и сульфоридазин).

$T_{1/2}$  6-40 ч. Выводится с мочой, желчью. Мезоридазин фармакологически более активен, чем исходное вещество, имеет больший  $T_{1/2}$ , меньше связан с белками, свободная концентрация выше, чем тиоридазина.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Синергизм с общими анестетиками, опиатами, барбитуратами, этанолом, атропином.

Хинидин усиливает кардиодепрессивное действие тиоридазина, а эфедрин при

одновременном назначении вызывает парадоксальное снижение АД. Симпатомиметики усиливают аритмогенное действие тиоридазина. Тиоридазин ослабляет эффекты леводопы и амфетамина. Амитриптилин и антигистаминные препараты повышают антихолинергическую активность тиоридазина.

### **Атипичные антипсихотические средства**

Атипичные антипсихотические средства получили такое название из-за того, что они редко вызывают двигательные нарушения. Основным представителем этой группы — клозапин (азалептин), при его применении практически не возникают экстрапирамидные расстройства, кроме того, он эффективен у больных, резистентных к другим нейролептикам. Последнее обстоятельство в основном и определяет область применения этого препарата. Атипичное действие клозапина объясняется тем, что в терапевтических дозах он блокирует почти исключительно  $O_4$ -рецепторы лимбической системы и практически не влияет на рецепторы  $O_2$ -подтипа. Вместе с тем клозапин оказывает выраженное м-холиноблокирующее действие, что также снижает риск развития паркинсонизма. Другие ЛС этой группы все же способны вызывать двигательные расстройства, но в меньшей степени, чем классические нейролептики.

### **Клозапин**

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность 27—60%. Максимальная концентрация в крови определяется через 2,5 ч (1-6 ч), стабильные равновесные концентрации — через 8—10 дней и составляют в среднем 319 нг/мл (102—771 нг/мл). Связь с белками плазмы 95%. Клозапин быстро распределяется в организме и накапливается в паренхиматозных органах (легкие, печень, почки).

Метаболизируется в печени, метаболиты имеют слабую активность либо неактивны, выводятся из организма с мочой (50%) и с желчью (35%).  $T_{1/2}$  сильно различается, после приема однократной дозы 75 мг составляет 8 ч (4—12 ч), при приеме 100 мг 2 раза в сутки — 12 ч (4—66 ч).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает эффект седативных и снотворных средств, препаратов для наркоза, наркотических анальгетиков, ингибиторов МАО и гипотензивных препаратов.

В комбинации с бензодиазепинами возможны чрезмерное снижение АД, нарушение сознания, угнетение или остановка дыхания.

Одновременный прием препаратов лития увеличивает нейротоксичность (бред, судороги, экстрапирамидные расстройства).

Ослабляет эффект леводопы и других дофаминомиметиков.

Пентетразол повышает опасность появления судорог.

Нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами, средствами, повреждающими клетки крови (пиразолонсодержащие нестероидные противовоспалительные препараты), антидепрессантами, карбамазепином, препаратами золота, тиреостатиками и противомаларийными средствами.

### **Кветиапин (сероквель)**

**Фармакодинамика.** Проявляет более высокое сродство к рецепторам серотонина ( $5-HT_2$ ), чем к рецепторам дофамина  $D_1$  и  $D_2$  в головном мозге. Обладает

тропизмом к гистаминовым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам, менее активен по отношению к  $\alpha_2$ -адренорецепторам. Не обнаружено сродства к м-холино- и бензодиазепиновым рецепторам. Не вызывает длительного повышения содержания пролактина. Длительность связи с 5-НТ<sub>2</sub>- и O<sub>2</sub>-рецепторами менее 12 ч.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая, прием пищи не влияет на биодоступность. Активно метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Кветиапин и некоторые его метаболиты оказывают слабое ингибирующее действие на ферменты цитохрома P450, но только в концентрации, в 10—50 раз больше той, которая возникает при обычно используемой дозе 300—450 мг/сут). T<sub>1/2</sub> 7 ч, связь с белками плазмы 83%. Средний клиренс у пожилых пациентов на 30-50% меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. При почечной и печеночной недостаточности клиренс уменьшается на 25%. Выведение почками 73%, через кишечник 21%.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Индукторы микросомальных систем печени повышают клиренс кветиапина, ингибиторы микросомальных систем печени снижают его; одновременное назначение кветиапина и антидепрессантов — имипрамина (ингибитор CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6) не оказывает существенного влияния на его фармакокинетику.

ЛС, угнетающие ЦНС, и алкоголь повышают риск развития НЛР. Тиори-дазин повышает клиренс кветиапина.

### **Рisperидон**

**Фармакодинамика.** Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Рисперидон - селективный моноаминергический антагонист с высокой аффинностью к серотонинергическим 5-НТ<sub>2</sub> и дофаминергическим O<sub>2</sub>-рецепторам, связывается также с  $\alpha_1$ -адренергическими рецепторами и при несколько меньшей аффинности с Н<sub>1</sub>-гистаминергическими и  $\alpha_2$ -адренергическими рецепторами. Не обладает аффинностью к холинергическим рецепторам.

Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию<sup>70</sup>, чем классические нейролептики.

**Фармакокинетика.** Абсорбция быстрая и полная (пища не влияет на полноту и скорость абсорбции). Время достижения максимальной концентрации 1—2 ч. Равновесная концентрация рисперидона в организме большинства пациентов достигается в течение 1 дня, а активного метаболита — 9-гидроксирисперидона — 4-5 дней. Концентрации рисперидона в плазме пропорциональны дозе препарата (в пределах терапевтических доз). Быстро распределяется, проникает в ЦНС, грудное молоко. Объем распределения 1—2 л/кг. Связь с белками до 88%.

Метаболизируется подвидом цитохрома P450 CYP2D6 до активного метаболита - 9-гидроксирисперидона. Другой путь метаболизма — N-дезалкилирование T<sub>1/2</sub> рисперидона 3 ч, T<sub>1/2</sub> 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции 24 ч.

Выводится с мочой (70%) и с фекалиями (14%).

Препарат медленно выводится у пожилых пациентов и у больных с почечной

<sup>70</sup> Каталепсия - двигательное расстройство, которое заключается в длительном сохранении больным приданной ему позы, в том числе и нефизиологичной.

недостаточностью.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Снижает эффективность леводопы и других допамин-агонистов. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и  $\beta_2$ -адреноблокаторы повышают концентрацию респеридона в плазме (не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции). Флуоксетин может повышать концентрацию респеридона в плазме и в меньшей степени концентрацию активной антипсихотической фракции. При одновременном приеме карбамазепина и других индукторов печеночных ферментов снижается концентрация активной антипсихотической фракции в плазме.

#### **30.4. Клиническая фармакология анксиолитиков (транквилизаторов)**

К группе транквилизаторов<sup>71</sup> относятся препараты различных фармакологических групп: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам), препараты небензодиазепиновой структуры (гидроксизин), кроме того, анксиолитическое действие оказывают некоторые антидепрессанты (амитриптилин).

**Фармакодинамика и механизм действия.** Препаратам этой группы свойственны:

- анксиолитическое действие (уменьшают эмоциональное напряжение, тревогу, страх и беспокойство);
- седативное и у ряда препаратов снотворное действие;
- миорелаксирующее действие (ощущение вялости, слабость, усталость);
- противосудорожное действие.

Кроме того, некоторые препараты оказывают психостимулирующее действие (медазепам, оксазепам).

Механизм действия бензодиазепинов связан с усилением ГАМК-ергического торможения в ЦНС, которое обусловлено взаимодействием нейромедиатора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) со специфическими ГАМК-рецепторами. ГАМК является основным тормозным медиатором ЦНС, который выделяется примерно в трети всех синапсов ЦНС. Активация ГАМК-рецепторов увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов хлора, тем самым стабилизируя потенциал покоя клеточных мембран. Комплекс ГАМК<sub>A</sub>-рецептор/хлорный канал содержит также модулирующий бензодиазепиновый участок (на поверхности  $\alpha$ -субъединицы рецептора). Бензодиазепины, присоединяясь к ГАМК-рецептору, изменяют его конформацию, благодаря чему увеличиваются аффинность связи ГАМК с рецептором и проницаемость хлорных каналов.

При лечении транквилизаторами следует избегать употребления алкоголя, воздерживаться от деятельности, требующей повышенного внимания и быстрых физических и психических реакций. Риск формирования лекарственной зависимости возрастает при использовании больших доз транквилизаторов, значительной длительности лечения и у пациентов, ранее злоупотреблявших алкоголем или ЛС. У пациентов с зависимостью резкое прекращение приема препарата сопровождается синдромом отмены.

<sup>71</sup> Транквилизаторы (анксиолитики) - ЛС, подавляющие патологические страхи, напряжение, беспокойство, применяются, как правило, при невротических расстройствах.

**Показания.** Невротические и тревожные расстройства, нарушения сна, терапия алкогольной абстиненции.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, тяжелые нарушения функции печени и почек, беременность, грудное вскармливание, злоупотребление алкоголем, тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность.

**НЛР.** Лихорадка, сонливость, утомляемость, слабость, нарушение памяти, депрессия, нарушения сна (при длительном приеме), нарушения функции печени, недержание или задержка мочи, расстройства пищеварения.

**Диазепам** (валиум, реланиум, седуксен)

**Фармакодинамика.** Обладая умеренной симпатолитической активностью, может вызывать снижение АД и расширение коронарных сосудов. Дает выраженный противосудорожный эффект.

Оказывает дозозависимое действие на ЦНС: в малых дозах (2—15 мг/сут) — стимулирующее, в больших (15 мг/сут и выше) седативное. Устойчивый эффект препарата наблюдается к 2—7-му дню лечения.

На симптоматику психозов практически не влияет, но при абстинентном синдроме в случаях хронического алкоголизма ослабляет острое состояние агитации, тремор, негативизм, а также острый алкогольный делирий и галлюцинации.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая. После приема внутрь всасывается около 75%, при внутримышечном введении всасывание может быть медленным и непостоянным (зависит от места введения); при введении в дельтовидную мышцу адсорбция быстрая и полная. При ректальном введении всасывание быстрое. Биодоступность 90%.

Время достижения максимальной концентрации 60—90 мин; равновесная концентрация достигается при постоянном приеме через 1—2 нед.

Связь с белками плазмы 98%. Метаболизируется в печени 98—99% до фармакологически очень активных (десметилдиазепам) и менее активных (темазепам и оксазепам) производных.

Диазепам и его метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьеры, обнаруживаются в грудном молоке в концентрациях, соответствующих 0,1 концентрации в плазме крови.

Выводится почками 70% (в виде глужуридов), в неизменном виде 1-2% с калом менее 10%. Выведение двухфазное: за первоначальной фазой быстрого и обширного распределения ( $T_{1/2}$  3 ч) следует продолжительная фаза ( $T_{1/2}$  48 ч).

$T_{1/2}$  может увеличиваться у новорожденных (до 30 ч), пациентов пожилого и старческого возраста (до 100 ч) и у больных с печеночно-почечной недостаточностью (до 4 сут).

При повторном применении накопление диазепама и его активных метаболитов значительное.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Ингибиторы микросомального окисления (в том числе циметидин, оральные контрацептивы, дисульфирам, флуоксетин, изониазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота) увеличивают  $T_{1/2}$  и усиливают действие диазепама.

Усиливает угнетающее действие на ЦНС этанола, седативных и

антипсихотических средств, антидепрессантов, анальгетиков, анестезирующих средств, миорелаксантов.

Антацидные средства замедляют всасывание диазепама из желудочно-кишечного тракта.

Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом.

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, могут препятствовать конъюгации диазепама в печени, что приводит к увеличению длительности действия.

Ингибиторы МАО, аналептики, психостимуляторы снижают активность диазепама.

Теофиллин (в низких дозах) может уменьшать или даже извращать седативное действие.

**Медазепам** (мезапам, рудотель)

**Фармакодинамика.** Медазепам — дневное анксиолитическое средство, так как вызывает незначительный снотворный эффект. Оказывает анксиолитическое, миорелаксирующее и противосудорожное действие.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро всасывается. Абсорбция 49–75%. Время достижения максимальной концентрации 1–2 ч. Связь с белками плазмы 99,8%. Метаболизируется путем гидроксилирования, М-деметилирования, окисления с образованием активных метаболитов (десметилмедазепам — нордиазепам, диазепам, десметилдиазепам, оксазепам. Выведение метаболитов, связанных с глюкуроновой кислотой, почками (63–85%) и через кишечник (15–37%).  $T_{1/2}$  20–176 ч. В течение 3–14 дней определяются значимые концентрации метаболитов в плазме крови (имеют большой  $T_{1/2}$ ).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает угнетающее действие этанола, наркотических анальгетиков, средств для наркоза, миорелаксантов, барбитуратов, снотворных, антидепрессантов.

При одновременном приеме гипотензивных средств центрального действия,  $\beta$ -адреноблокаторов или антикоагулянтов результат взаимодействия непредсказуем. Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) усиливают и удлиняют эффект. Оральные контрацептивы могут задерживать метаболизм медазепама, что повышает интенсивность и длительность его действия.

**Оксазепам** (нозепам, тазепам)

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая. Связь с белками плазмы 90%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2–3 ч после приема, максимальная концентрация составляет 450 нг/мл после дозы 30 мг.  $T_{1/2}$  5–11 ч. Проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьеры, в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов, не имеющих фармакологической активности.

Выводится почками. Равновесная концентрация отмечается через 1–3 дня лечения. Не кумулирует.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Снотворные и противосудорожные препараты, этанол, фенотиазины усиливают действие оксазепама.

Ингибиторы МАО и коразол ослабляют действие.

Усиливает действие снотворных, наркотических и противосудорожных

препаратов, этанола.

Большие дозы кофеина ослабляют анксиолитическую активность.

### **Анксиолитики небензодиазепиновой структуры**

#### **Гидроксизин (атаракс)**

**Фармакодинамика.** Обладает умеренной анксиолитической активностью; оказывает также седативное, противорвотное, антигистаминное и м-холино-блокирующее действие. Блокирует центральные м-холино- и  $H_1$ -гистаминовые рецепторы. Не вызывает психической зависимости и привыкания. Клинический эффект наступает через 15—30 мин после приема внутрь. Положительно влияет на когнитивные способности, улучшает память и внимание. Расслабляет скелетную и гладкую мускулатуру, обладает бронходилатирующим и анальгезирующим эффектами, оказывает умеренное ингибирующее влияние на желудочную секрецию.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая. Время достижения максимальной концентрации после приема внутрь 2 ч;  $T_{1/2}$  у взрослых 12—20 ч, у детей 7 ч. Метаболиты обнаруживаются в грудном молоке.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Потенцирует действие опиоидных и неопиоидных анальгетиков, барбитуратов, анксиолитиков, непрямых антикоагулянтов, этанола. Усиливает антихолинергическое действие антигистаминных и антипсихотических средств (нейролептиков), антидепрессантов. Препятствует развитию прессорного эффекта адреналина, изменяет противосудорожное действие фенитоина.

#### **Бензоклидин (оксилидин)**

**Фармакодинамика.** В отличие от других анксиолитиков практически не обладает центральными миорелаксирующими свойствами. Оказывает гипотензивное, седативное действие. Гипотензивное действие обусловлено влиянием на ЦНС, снижением возбудимости сосудодвигательного центра, ганглио- и  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью. Улучшает мозговое кровообращение.

**Фармакокинетика.** Абсорбция из желудочно-кишечного тракта быстрая и полная. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает эффекты веществ, угнетающих ЦНС.

## **30.5. Клиническая фармакология снотворных средств (гипнотиков)**

К группе гипнотиков (снотворных ЛС) относятся препараты различных фармакологических групп — барбитураты (фенобарбитал), агонисты бензодиазепиновых рецепторов<sup>72</sup> (нитразепам, триазолам и др.) и ЛС других фармакологических групп (зопиклон).

Снотворные ЛС нельзя принимать долго из-за высокого риска лекарственной зависимости. Лица, принимающие снотворные средства, должны находиться под наблюдением врача. Если препарат не вызывает дневной сонливости, его можно назначать лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции, но пациентов предупреждают о возможности замедления реакции.

### **Барбитураты**

<sup>72</sup> С преобладанием снотворного эффекта.

## **Фенобарбитал**

**Фармакодинамика.** Барбитураты вызывают обратимое снижение способности к возбуждению всех тканей, и особенно чувствительной к этому действию оказывается ЦНС. Угнетение функции ЦНС может быть от легкого седативного и снотворного эффектов до состояния наркоза. Барбитураты угнетают адренергические структуры мозга, нарушая проницаемость мембран нейронов для ионов натрия и подавляя дыхание митохондрий нервной ткани, замедляют восстановление синаптической передачи, снижают поступление в кору тонизирующих центростремительных импульсов и, таким образом, тормозят стимулирующие механизмы ретикулярной формации стволовой части мозга. Барбитураты сочетают в себе снотворное, противосудорожное и транквилизирующее действие. В зависимости от дозы фенобарбитал вызывает глубокий и устойчивый сон в течение 6—8 ч. В снотворных дозах фенобарбитал облегчает засыпание, но меняет фазовую структуру сна. Все барбитураты вызывают дозо-зависимое угнетение дыхания.

**Фармакокинетика.** Фенобарбитал быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, частично связывается с белками плазмы. Липофильность фенобарбитала несколько меньше, чем других барбитуратов, хорошо проникает через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, главным образом при участии микросомальных ферментов. При регулярном приеме признаки кумуляции появляются на 4—5-й день, при длительном приеме возможно развитие толерантности.

**НЛР.** Слабость, сонливость, утомляемость, атаксия, депрессия.

**Противопоказания.** Тяжелые заболевания печени или почек, острая перемежающаяся или смешанная порфирия, повышенная чувствительность к препарату.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном применении с другими средствами, угнетающими ЦНС, возможно усиление угнетающего влияния. При одновременном применении с метилфенидатом, ингибиторами МАО возможно увеличение концентрации фенобарбитала в сыворотке, с гризеофуль-вином - снижение его всасывания из кишечника.

Барбитураты являются мощными индукторами цитохрома P450, индукцию микросомальных ферментов отмечают уже через 10 ч после введения препарата.

Вследствие усиления метаболизма, вызванного индукцией ферментов микросомального окисления, возможно уменьшение интенсивности и длительности действия препаратов, подвергающихся печеночному метаболизму, — глюкокортикостероидов, сердечных гликозидов, метронидазола, хинидина, карбамазепина, эстрогенсодержащих оральных контрацептивов, антикоагулянтов (производные кумарина и индандиона), трициклических антидепрессантов, ксантинов и др.

**Нитразепам** (радедорм, эуноктин) — снотворное средство из группы бензодиазепинов.

**Фармакодинамика.** Оказывает снотворное, центральное миорелаксирующее, анксиолитическое и противосудорожное действие.

Основной механизм снотворного действия заключается в угнетении клеток

ретикулярной формации ствола головного мозга. Под влиянием препарата увеличиваются глубина и продолжительность сна. Сон и пробуждение физиологические. Действие начинается через 30 мин после приема внутрь и продолжается 6-8 ч.

**Фармакокинетика.** Биодоступность 80%. Время достижения максимальной концентрации 1—4 ч, при приеме внутрь 10 мг максимальная концентрация 0,08-0,1 мкг/мл. Связь с белками плазмы около 85-90%. Объем распределения 1,3—2,6 л/кг.  $T_{1/2}$  20—36 ч. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, обнаруживается в молоке. Метаболизируется в печени путем восстановления нитрогруппы и последующего ацетилирования с образованием неактивных ацетилпроизводных. Основные метаболиты выводятся с мочой (65-71%) и с калом (14-20%). Около 1% выводится в неизмененном виде с мочой.

**Противопоказания** см. анксиолитики.

**НЛР** см. анксиолитики.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Взаимное усиление действия с психотропными средствами, препаратами лития, анальгетиками, этанолом, миорелаксантами, антигистаминными и седативными препаратами, клонидином, барбитуратами, транквилизаторами.

Эффект нитразепама усиливается и удлиняется циметидином, оральными эстрогенсодержащими контрацептивами.

**Флунифразепам** (рогипнол) — снотворное средство бензодиазепинового ряда.

**Фармакодинамика.** Оказывает также анксиолитическое, седативное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

Анксиолитическое действие проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства. Снотворное действие наступает через 20-45 мин после приема и продолжается 6-8 ч.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь максимальная концентрация достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени.  $T_{1/2}$  24—36 ч. Выводится почками.

**Противопоказания** см. анксиолитики.

**НЛР** см. анксиолитики.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Этанол, ингибиторы микросомального окисления усиливают эффекты флунифразепама.

Усиливает угнетающее действие антипсихотических средств, снотворных, анксиолитиков, антидепрессантов, наркотических анальгетиков, противосудорожных средств, анестетиков, антигистаминных средств.

**Зопиклон** (имован) - снотворное средство.

**Фармакодинамика.** Снотворное средство из группы циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Оказывает седативное, снотворное действие, которое обусловлено взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами. Быстро вызывает сон, не уменьшая фазы быстрого сна в его структуре, и затем поддерживает сон с сохранением его нормального фазового состава. Не вызывает постсомнических нарушений: ощущения разбитости и сонливости на утро следующего дня нет.

Сон наступает в течение 30 мин и продолжается 6-8 ч. Уменьшает головные боли.

**Фармакокинетика.** Быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Время достижения максимальной концентрации 1—3 ч. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер, и распространяется по органам и тканям, в том числе головного мозга.  $T_{1/2}$  5,5-6 ч; не кумулирует.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, дыхательная недостаточность, детский возраст (до 15 лет), беременность, период лактации.

**НЛР.** Металлический привкус во рту, тошнота, рвота, психические нарушения (раздражительность, спутанность сознания, подавленное настроение), аллергические реакции (крапивница, сыпь), сонливость, головокружение, нарушение координации.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Снижает концентрацию тримипрамина в плазме и снижает его эффект, потенцирует действие этанола. Усиливает влияние препаратов, угнетающих ЦНС.

### 30.6. Клиническая фармакология антидепрессантов

**Фармакодинамика и НЛР.** Большинство антидепрессантов угнетают обратный нейрональный захват норадреналина и/или серотонина. К антидепрессантам первого поколения относятся трициклические антидепрессанты (типичный представитель — амитриптилин). Наряду с высокой активностью, связанной с блокадой обратного захвата норадреналина и/или серотонина в синапсах ЦНС, эти ЛС оказывают выраженное седативное действие и способны влиять на многие вегетативные процессы. Последнее свойство трициклических антидепрессантов связано с блокадой м-холинорецепторов (атропиноподобные НЛР) и  $\alpha$ -адренорецепторов (ортостатическая гипотензия, тахикардия).

Антидепрессанты второго поколения — избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина (флуоксетин) во многом лишены НЛР, связанных с блокадой периферических холино- и адренорецепторов.

Наряду с этим выделяют ингибиторы МАО, которые сравнительно редко используются в клинической практике из-за высокого риска НЛР (ортостатическая гипотензия, атропиноподобные эффекты, поражение печени) и нежелательных взаимодействий с другими ЛС. Выраженность НЛР меньше, а переносимость лучше у ингибиторов МАО обратимого и избирательного (ингибируется только МАО-А) действия (моклобемид).

Кроме вышперечисленных, к антидепрессантам относят ряд ЛС, не влияющих на обратный захват норадреналина/серотонина и не являющихся ингибиторами МАО это так называемые атипичные антидепрессанты (тразодон, миансерин).

**Показания.** Депрессивные состояния различного происхождения.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, психомоторное возбуждение, судрожные припадки, заболевания печени и почек, стойкая артериальная гипотензия, беременность.

#### Трициклические антидепрессанты

**Фармакодинамика.** Наиболее эффективны при лечении умеренной и тяжелой

депрессии. Быстро редуцируют расстройства сна у больных депрессией. Эффект этих ЛС развивается не ранее 2-3 нед от начала лечения.

**НЛР.** Нарушения сердечного ритма и проводимости (особенно при применении амитриптилина), судорожные припадки, нарушение функции печени и почек, избыточное седативное действие. М-холиноблокирующее действие этих препаратов обуславливает сухость во рту, расстройства аккомодации<sup>73</sup>, запоры, задержку мочеиспускания, потливость.

При внезапном прекращении длительного лечения возможно развитие синдрома отмены.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Препараты этой группы несовместимы с ингибиторами МАО (возможны гиперпиретические кризы, судороги, смерть), их следует назначать не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.

### **Амитриптилин**

Абсорбция высокая. Биодоступность амитриптилина при введении различными путями 30—60%, его метаболита нортриптилина 46—70%. Связь с белками плазмы 96%. Максимальная концентрация 0,04—0,16 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации после приема внутрь 2,0—7,7 ч. При равных дозах максимальная концентрация при приеме капсул ниже, что обуславливает меньший кардиотоксический эффект. Терапевтические концентрации в крови для амитриптилина 50-250 нг/мл, для нортриптилина 50-150 нг/мл. Легко проходит (в том числе нортриптилин) через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, проникает в грудное молоко

Метаболизируется в печени (путем деметилирования, гидроксирования, N-окисления) с образованием активных (нортриптилин, 10-гидроксиамитриптилин) и неактивных метаболитов. Выводится с мочой (главным образом в виде метаболитов) и частично с калом.  $T_{1/2}$  амитриптилина 10—26 ч, нортриптилина 18—44 ч.

### **Тианептин (коаксил)**

Тианептин — атипичный трициклический антидепрессант.

После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, равномерно распределяется в организме. Связь с белками плазмы около 94%. Легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический.

Метаболизируется в печени путем  $\beta$ -окисления и N-деметилирования.

Выводится почками (8% в неизмененном виде).  $T_{1/2}$  2,5 ч. При почечной недостаточности, а также у пациентов старше 70 лет  $T_{1/2}$  увеличивается на 1 ч. При печеночной недостаточности фармакокинетика существенно не меняется (даже при циррозе печени у больных хроническим алкоголизмом).

### **Имипрамин (имизин, мелипрамин)**

Абсорбция высокая, биодоступность 50-70%. Время достижения максимальной концентрации 1-2 ч (после приема внутрь) и 30-60 мин (после внутримышечного введения). Связь с белками плазмы 80-90%.  $T_{1/2}$  варьирует от 4 до 24 ч. Равномерно распределяется в тканях. Легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и накапливается в

<sup>73</sup> Аккомодация глаза - приспособление к ясному видению предметов, находящихся на различных расстояниях от глаза

головном мозге, почках, печени. Терапевтически активная концентрация в плазме крови 0,05-0,18 мг/л, токсическая 0,7 мг/л, летальная более 1,6 мг/л. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (дезметилимипра-мин). Соотношение между дезметилимипрамином, обладающим выраженной антидепрессивной активностью, и имипрамином в крови составляет приблизительно 1,5:15. Выводится с мочой 40% в виде неактивных метаболитов, 1-2% в неизмененном виде и около 20% с желчью.

#### **Пипофезин (азафен)**

Быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность около 80%, время достижения максимальной концентрации 2 ч. Связь с белками плазмы 90%.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.  $T_{1/2}$  16 ч. Выводится из организма в основном почками.

#### **Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина**

**Фармакодинамика.** Эффективны при лечении депрессий, эффект наступает через 1—2 нед лечения. В отличие от трициклических антидепрессантов не вызывают ортостатической гипотензии, не дают седативного эффекта, некардиотоксичны.

**НЛР.** Избыточная седация и м-холиноблокирующее действие у ингибиторов обратного захвата серотонина выражены меньше, чем у трициклических антидепрессантов. Препараты этой группы часто вызывают тошноту, рвоту, диспепсию (дозозависимые НЛР).

Могут вызывать головокружение, головную боль, сонливость или бессонницу. При лечении больных с дефицитом массы тела следует учитывать анорексигенные эффекты (возможно прогрессирующее похудание).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Препараты этой группы несовместимы с ингибиторами МАО, их следует назначать не ранее чем через 2 (для пароксетина) — 5 (для флуоксетина) нед после отмены ингибиторов МАО.

Препараты, угнетающие ЦНС, повышают риск развития побочных эффектов и усиления угнетающего действия на ЦНС.

#### **Флуоксетин (прозак)**

Абсорбция высокая, время достижения максимальной концентрации после приема внутрь 40 мг 6-8 ч, значение максимальной концентрации 15-55 нг/мл. Капсулы и водный раствор препарата биоэквивалентны, прием пищи не влияет на биодоступность.

Связь с белками плазмы 94,5% (включая альбумин и  $\alpha_2$ -гликопротеин). Объем распределения высокий, легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

Обе энантиомерные формы эквивалентны, но S-флуоксетин выводится медленнее и преобладает над R-формой при равновесной концентрации. В

печени энантиомеры метаболизируются до активного метаболита - норфлуоксетина. Метаболиты выводятся с мочой (80%) и калом (15%), преимущественно в виде глюкуронидов.  $T_{1/2}$  флуоксетина 1-4 сут при однократном приеме и 4—6 сут после достижения равновесной концентрации.

$T_{1/2}$  норфлуоксетина 4-16 сут в обоих случаях, что вызывает значительную кумуляцию активных форм, медленное достижение их равновесного уровня в

плазме и длительное присутствие в организме после отмены. У больных циррозом печени  $T_{1/2}$  увеличивается в 3—4 раза.

При одновременном применении с препаратами с высоким связыванием с белками, особенно с антикоагулянтами и дигитоксином, возможны повышение концентрации в плазме свободных (несвязанных) фракций этих препаратов и увеличение риска развития неблагоприятных эффектов.

### **Пароксетин** (паксил)

Абсорбция высокая. Время достижения равновесной концентрации при приеме внутрь 30 мг 7—14 дней, время достижения максимальной концентрации 5,2 ч, значение максимальной концентрации 61,7 нг/мл.  $T$  21 ч. Связь с белками плазмы 95%.

При увеличении дозы и/или продолжительности лечения появляется нелинейная зависимость фармакокинетических параметров от дозы.

Метаболизм происходит в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выводится из организма почками 64% (2% в неизмененном виде) и через кишечник 36% (1% в неизмененном виде).

### **Ингибиторы моноаминооксидазы**

Применение ингибиторов МАО в настоящее время ограничено из-за высокой частоты НЛР и нежелательных взаимодействий с другими ЛС.

**Моклобемид** (аурорикс) - антидепрессант, избирательный (МАО-А) и обратимый ингибитор МАО.

**Фармакодинамика.** Моклобемид избирательно и обратимо ингибирует МАО-А, тормозит метаболизм серотонина (преимущественно), норадреналина и дофамина, повышает их содержание в ЦНС.

Оказывая антидепрессивное действие, повышает настроение и способность к концентрации внимания, устраняет усталость, дисфорию, нервное истощение, психомоторную заторможенность, улучшает сон.

Оптимальный антидепрессивный эффект развивается при угнетении МАО на 60-80%. Действие проявляется к концу 1-й недели лечения. Не оказывает отрицательного влияния на скорость реакции.

**Фармакокинетика.** Абсорбция из желудочно-кишечного тракта быстрая и полная. Максимальная концентрация достигается через 1 ч после однократного приема. Равновесная концентрация создается к концу 1-й недели лечения. Биодоступность (в зависимости от величины принимаемой дозы) 40-80%. Объем распределения 1,2 л/кг. Связь с белками плазмы (альбуминами) 80%. Легко проходит через тканевые барьеры, кажущийся объем распределения около 1,2 л/кг.

Метаболизируется в печени в ходе окислительных реакций изоферментами CYP2C9 и CYP2D6. В виде метаболитов (в неизмененном виде 1%) быстро выводится из организма почками, общий клиренс 20—50 л/ч.  $T_{1/2}$  1—4 ч.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, острые состояния со спутанностью сознания, возбуждение, агитация, феохромоцитома, беременность, период лактации, детский возраст.

**НЛР.** Головокружение, головная боль, тревожность, возбуждение, агитация, бессонница, страх, нечеткость зрительного восприятия, парестезии.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает и удлиняет действие симпатомим-

метиков, опиатов и ибупрофена. Усиливает сосудосуживающий эффект тирамина, содержащегося в пищевых продуктах, что требует его исключения (по возможности) из рациона. Не рекомендуется сочетать с кломипрамином (увеличивается вероятность тяжелых реакций ЦНС). Лечение трициклическими и другими антидепрессантами можно начать сразу после отмены моклобемида. Циметидин и другие ингибиторы микросомального окисления замедляют метаболизм. Не меняет фармакодинамику и фармакокинетику непрямых антикоагулянтов, дигоксина и этанола. Декстрометорфан повышает риск развития тяжелых побочных реакций ЦНС.

### **30.7. Болезнь Паркинсона**

**Болезнь Паркинсона** (дрожательный паралич) — медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, которое проявляется гипокинезией (замедленность и обеднение рисунка движений), мышечной ригидностью (тугоподвижность), тремором (дрожание) в покое и нестабильностью позы.

**Этиология и патогенез.** В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит постепенная утрата у лиц старшего возраста подкорковых дофаминергических нейронов в зоне базальных ганглиев головного мозга. Утрата этих клеток приводит к уменьшению содержания нейромедиатора дофамина и к разнообразным нарушениям регуляции тонуса и характера движений скелетной мускулатуры. Причиной гибели клеток могут стать возрастная дегенерация, ишемия или воспалительные заболевания головного мозга.

Вторичный паркинсонизм (вследствие блокады дофамина в базальных ганглиях) чаще развивается при приеме нейролептиков или резерпина.

**Эпидемиология.** Болезнь Паркинсона отмечается у 0,4% лиц старше 40 лет и у 1% лиц старше 65 лет.

**Симптомокомплекс болезни Паркинсона.** Болезнь обычно начинается с тремора покоя в одной руке. С течением времени нарастает ригидность мышц, движения замедляются, обедняется их рисунок, больной испытывает затруднения в начальной фазе движения. Походка шаркающая, медленная, шаги мелкие, больному трудно внезапно останавливаться, удерживать равновесие. Лицо делается маскообразным, рот полуоткрыт, речь замедляется. Нередким спутником болезни Паркинсона является деменция (слабоумие).

**Течение заболевания** медленно прогрессирующее, приводящее к инвалидизации больного.

**Диагностика** опирается главным образом на данные объективного осмотра больного.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения болезни Паркинсона.** Препаратом выбора при лечении больных с болезнью Паркинсона является леводопа (или комбинация леводопы и карбидопы). При легком течении заболевания этот препарат способен полностью устранять все симптомы заболевания, а при тяжелом заметно снижает выраженность двигательных нарушений. Лечение пожизненное. Спустя 2—5 лет после начала лечения у 50% больных развивается феномен включения-выключения (on-off effect): действие препарата укорачивается, после приема каждой очередной дозы ригидность резко

уменьшается (включение), но вскоре вновь развивается грубая акинезия (выключение). При появлении этого феномена необходимо увеличить частоту приема леводопы с уменьшением разовой дозы препарата.

Амантадин не имеет самостоятельного значения при терапии паркинсонизма, так как его действие недостаточно выражено, кроме того, через несколько месяцев постоянного приема в качестве единственного препарата действие амантадина прекращается. Препаратами второго ряда при терапии болезни Паркинсона также являются алкалоиды спорыньи (на ранних стадиях болезни), ингибиторы МАО-В (в комбинации с леводопой для уменьшения выраженности феномена включения-выключения), антихолинергические средства (на ранних стадиях болезни).

**Контроль эффективности проводимого лечения** осуществляет специалист с учетом динамики симптомов заболевания.

**Контроль безопасности проводимого лечения** проводят с учетом НЛР используемого препарата.

### **30.8. Клиническая фармакология противопаркинсонических ЛС**

#### **Леводопа+карбидопа**

Леводопа+карбидопа (наком) — противопаркинсоническое комбинированное средство, комбинация карбидопы (ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот) и леводопы (предшественника дофамина).

**Фармакодинамика и механизм действия.** Препарат устраняет гипокинезию, ригидность, тремор, дисфагию, слюнотечение. Противопаркинсоническое действие леводопы обусловлено ее превращением в дофамин непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению дефицита дофамина в ЦНС. Большая часть леводопы превращается в дофамин в периферических тканях, но этот дофамин не участвует в противопаркинсоническом эффекте леводопы (не проникает в ЦНС) и ответствен за большинство НЛР леводопы. Карбидопа - ингибитор периферической дофа-декарбоксилазы, снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС. Оптимальное сочетание леводопы и карбидопы 4:1 или 10:1.

Недопустимо внезапное прекращение приема леводопы (при резкой отмене возможно развитие симптомокомплекса, напоминающего злокачественный нейрорептический синдром, с мышечной ригидностью, повышением температуры тела, отклонениями в психике и повышением содержания КФК в сыворотке крови). Необходим контроль за пациентами, которым потребовалось внезапно снизить дозу препарата или прервать его прием, особенно если больной принимает антипсихотические средства.

**Фармакокинетика.** Данные о фармакокинетике карбидопы ограничены. Леводопа при приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсорбция 20-30% дозы, время достижения максимальной концентрации при приеме внутрь 2—3 ч. Всасывание зависит от скорости эвакуации и рН содержимого желудка. Присутствие пищи в желудке замедляет всасывание. Некоторые аминокислоты пищи могут конкурировать с леводопой за абсорбцию из кишечника и транспорт через гематоэнцефалический барьер. В большом количестве содержится в тонкой кишке, печени и почках, только около 1-3% проникает в головной мозг.  $T_{1/2}$

3 ч. Выведение почками, через кишечник 35% в течение 7 ч. Метаболизируется во всех тканях, в основном путем декарбоксилирования с образованием допамина, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболиты допамин, норэпинефрин, эпинефрин выводятся почками. Около 75% выводится с мочой в виде метаболитов в течение 8 ч.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, печеночная и/или почечная недостаточность, сердечная недостаточность, лейкопения, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет).

**НЛР.** В начале лечения тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, дисфагия, ulcerогенное действие (у предрасположенных пациентов), в отдельных случаях нарушения ритма, ортостатическая гипотензия. В ходе лечения у ряда больных могут возникать непроизвольные движения.

Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Психические расстройства, бессонница, повышенная возбудимость, депрессия. Тахикардия, запоры, увеличение массы тела (при длительном применении), дискинезия, гиперкинез.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном применении леводопы с β-адреностимуляторами, дитилином и средствами для ингаляционного наркоза возможно увеличение риска нарушений сердечного ритма, с трициклическими антидепрессантами - уменьшение биодоступности леводопы, при применении с диазепамом, клозепином, фенитоином, клофелином, м-холи-ноблокаторами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), производными бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, тиоксанта, фенотиази-на, а также с пиридоксином, папаверином, резерпином возможно уменьшение противопаркинсонического действия, с препаратами лития повышается риск развития дискинезий и галлюцинаций, с метилдопой — усугубление НЛР. При одновременном применении леводопы с ингибиторами MAO (за исключением ингибиторов MAO-B) возможны нарушения кровообращения (прием ингибиторов MAO следует прекратить за 2 нед). Это связано с накоплением под влиянием леводопы допамина и норадреналина, инактивацию которых нарушают ингибиторы MAO, что приводит к развитию возбуждения, повышению АД, тахикардии, покраснению лица и головокружению.

**Тригексифенидил** (циклодол) — холиноблокатор центрального действия. **Фармакодинамика и механизм действия.** Оказывает центральное и периферическое холиноблокирующее, а также миорелаксирующее действие.

Уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикардию. В связи с периферическим м-холинолитическим действием уменьшает слюно- и в меньшей степени потоотделение.

**Фармакокинетика.** Данных по фармакокинетике этого ЛС нет.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, механические стенозы желудочно-кишечного тракта, мегаколон, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, гиперплазия предстательной железы (при наличии остаточной мочи в мочевом пузыре), беременность (I триместр), отек легких.

**НЛР.** Головная боль, головокружение, раздражительность, бред, галлюцинации, повышенная утомляемость, снижение способности к концентрации внимания, психозы. Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При совместном применении с Н<sub>1</sub>-гистаминоблокаторами, производными фенотиазина, трициклическими антидепрессантами усиливаются периферические холинолитические эффекты, с хлорпромазином возможно уменьшение его концентрации в плазме.

Под влиянием резерпина противопаркинсоническое действие тригексифенидила уменьшается (истощение резервов дофамина в ЦНС, активизация холинергических нейронов).

Леводопа повышает противопаркинсоническую активность тригексифенидина.

Под влиянием ингибиторов МАО возможно усиление антихолинергического действия.

### **Селегилин**

Селегилин — избирательный ингибитор МАО-В.

**Фармакодинамика и механизм действия.** Избирательный ингибитор МАО-В, участвующий в метаболизме дофамина и других катехоламинов. Угнетает метаболизм дофамина, его обратный захват на уровне пресинаптических окончаний, способствуя тем самым повышению его содержания в ядрах экстрапирамидной системы и других отделах головного мозга.

Однократный прием 5 мг препарата ингибирует 50% МАО в ЦНС. Период восстановления фермента 14 дней. В терапевтических дозах не влияет на МАО кишечника и не препятствует расщеплению тирамина, попавшего в организм с пищей.

**Фармакокинетика.** Абсорбция высокая. Максимальная концентрация после приема внутрь 5 мг 0,033—0,035 мкг/мл, время достижения 0,5—2 ч.

Связь с белками плазмы 94%. Активное вещество и его метаболиты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизируется в печени.

Выводится преимущественно почками; 15% — через кишечник. Через 48 ч после приема препарата 45% принятой дозы определяется в виде 3 метаболитов: N-десметилселегилина ( $T_{1/2}$  2 ч), амфетамина ( $T_{1/2}$  17,7 ч) и метамфетамина ( $T_{1/2}$  20,5 ч). После приема 10 мг в течение 7 дней средняя концентрация в сыворотке крови составляет: метамфетамина 8 нг/мл, амфетамина 3,3 нг/мл, N-десметилселегилина ниже определяемого уровня.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, экстрапирамидные расстройства, прогрессирующая деменция, психозы, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

**НЛР.** Анорексия, тошнота, запор или диарея, сухость во рту, дисфагия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, тревожность, двигательное и психическое возбуждение, бессонница, галлюцинации, дискинезии, редко спутанность сознания, психозы.

При лечении больных паркинсонизмом в комбинации с леводопой число и выраженность НЛР леводопы меньше, чем при монотерапии леводопой.

Необходимо соблюдать осторожность у больных сахарным диабетом, поскольку ингибиторы МАО могут привести к усилению и продлению

гипогликемии.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает эффекты леводопы, этанола, увеличивает вероятность побочных эффектов амантадина.

Повышает эффект (взаимно) симпатомиметиков и препаратов, угнетающих ЦНС.

Несовместим с опиоидными анальгетиками, неспецифическими ингибиторами МАО.

В сочетании с флуоксетином повышается риск развития серотонинового синдрома с манией, гипергидрозом, лихорадкой и артериальной гипертензией.

Адренормиметики непрямого и смешанного действия увеличивают риск развития артериальной гипертензии.

### **30.9. Острое нарушение мозгового кровообращения**

Инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения, может сопровождаться очаговой неврологической симптоматикой (утрата функции поврежденного участка головного мозга; симптоматика зависит от локализации и функции поврежденного участка) или/и так называемой общемозговой симптоматикой, которая обусловлена отеком головного мозга с повышением внутричерепного давления и повреждением мозговых оболочек.

**Этиология и патогенез.** Геморрагический инсульт связан с кровоизлиянием (разрыв сосуда). Причиной геморрагического инсульта может стать разрыв стенки поврежденного атеросклерозом сосуда с образованием внутримозгового кровоизлияния (гематомы) или разрыв микроаневризмы сосуда головного мозга. Чаще такой инсульт развивается у пациентов с артериальной гипертензией. Гематома увеличивается, сдавливая окружающие участки головного мозга и мозговые оболочки, что вызывает очаговые и общемозговые симптомы (см. ниже).

В основе ишемического инсульта лежат разрыв атеросклеротической бляшки, приводящий к тромбозу сосуда (механизм этого явления подробно описан в главе 14, посвященной инфаркту миокарда), тромбоэмболия сосудов мозга, спазм мозговых сосудов.

Основные факторы риска развития острых нарушений мозгового кровообращения: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, повышенная масса тела, курение, хронические заболевания сосудов (атеросклероз сосудов головного мозга или, значительно реже, воспалительные заболевания сосудистой стенки).

**Эпидемиология.** Острое нарушение мозгового кровообращения - наиболее частая причина инвалидности и смерти от неврологических заболеваний. Высокая частота хронических инвалидизирующих нарушений (параличи) при этих заболеваниях обуславливает их особую социальную значимость. По распространенности нарушений мозгового кровообращения Россия занимает 2-е место в мире.

**Симптомокомплекс** нарушений мозгового кровообращения включает в себя:

- *общемозговую симптоматику* (головная боль, рвота, слабость, нарушение сознания), связанную с отеком ткани головного мозга;
- *очаговую неврологическую симптоматику* (наличие отдельных симптомов зависит от локализации пораженной области);

- *афазию* — нарушение речи, которое заключается в полной и частичной неспособности пользоваться словами и/или понимать чужую речь (при поражении среднемозговой артерии в доминантном полушарии<sup>74</sup> головного мозга);
- *апраксию* — нарушение способности к целенаправленным действиям (при поражении среднемозговой артерии в недоминантном полушарии головного мозга);
- *гемиплегию* — паралич или парез<sup>75</sup> мышц одной половины тела с вовлечением мышц лица, руки и ноги (при поражении среднемозговой артерии, при этом гемиплегия развивается на противоположной стороне тела<sup>76</sup>);
- *гемианестезию* — нарушение чувствительности одной половины тела (также возникает при поражении среднемозговой артерии);
- *гемианопсию* — сужение полей зрения с одной стороны (при поражении среднемозговой артерии<sup>77</sup>);
- *глазные симптомы* — птоз (паралич века), миоз или мидриаз<sup>78</sup>, паралич глазодвигательных нервов (эти симптомы возникают при поражении внутренней сонной артерии, при этом также наблюдаются и симптомы нарушения кровообращения в среднемозговой артерии; см. выше);
- *нарушение глотания* (бульбарный синдром) и/или *тетраплегию* (двусторонний паралич) при поражении вертебральных артерий;
- *остановку сердца и дыхания* при нарушениях кровообращения в области ствола мозга.

**Течение и тяжесть заболевания** зависят от клинической формы нарушения мозгового кровообращения. Так, ишемические нарушения разделяют на:

- *транзиторные ишемические атаки* — состояния с внезапно возникающими кратковременными очаговыми неврологическими симптомами продолжительностью от 2 мин до 2—3 ч. Часто бывают внезапное преходящее нарушение зрения (на стороне поражения) и гемипарез (с противоположной стороны). Эти симптомы отмечаются при поражении сонных артерий. При так называемых дроп-атаках у больного в полном сознании возникает резкая слабость в ногах, приводящая к падению (поражаются позвоночные артерии);
- *инсульт «в ходу»* — увеличивающийся очаг поражения мозга с нарастанием неврологических нарушений в течение 24-48 ч;
- *завершившийся инсульт* — сформировавшийся очаг поражения мозга с устойчивыми неврологическими нарушениями различной тяжести. Симптоматика инсульта зависит от зоны поражения головного мозга. При ишемическом инсульте общемозговая симптоматика мало выражена, преобладают очаговые неврологические симптомы;
- *гипертензивную энцефалопатию* (гипертонический криз с неврологической симптоматикой) — наряду с головной болью, рвотой, слабостью, сонливостью могут возникать преходящая слепота, гемипарезы, гемианестезия.

Геморрагический инсульт начинается с острой головной боли, на фоне

<sup>74</sup> Центр речи располагается в доминантном полушарии (у правшей в левом полушарии).

<sup>75</sup> Паралич - полное, а парез - частичное отсутствие произвольных движений вследствие нарушения иннервации мышц.

<sup>76</sup> Двигательные нервы при переходе в спинной мозг перекрещиваются, поэтому каждое полушарие иннервирует мышцы на противоположной стороне тела.

<sup>77</sup> Из-за частичного перекреста зрительных нервов утрачиваются поля зрения на стороне, противоположной повреждению.

<sup>78</sup> Миоз — патологическое сужение, мидриаз — расширение зрачков.

которой возникает очаговая неврологическая симптоматика. Чаще всего отмечаются потеря сознания, тошнота, рвота, судороги. Увеличение гематомы обуславливает появление очаговой неврологической симптоматики, зависящей от зоны поражения.

**Методы обследования и диагностика.** Диагноз обычно устанавливается клинически на основании симптомов и данных объективного обследования (снижение/отсутствие силы в конечностях, нарушение мышечного тонуса, нарушение движения глаз и т.д.). Для дифференциальной диагностики проводят компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию, эти исследования позволяют визуализировать зону инфаркта или гематому. Больным с подозрением на геморрагический инсульт делают спинномозговую пункцию<sup>79</sup>. У больных с подозрением на тромбоз сонных артерий или их сужение атеросклеротическими бляшками проводят ультразвуковую доплерографию<sup>80</sup> или ангиографию<sup>81</sup>.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения нарушений мозгового кровообращения.** При нарушениях мозгового кровообращения наиболее эффективны меры профилактики:

- снижение и адекватный контроль за уровнем АД;
- нормализация уровня липидов в крови;
- снижение массы тела;
- применение дезагрегантов, а при необходимости антикоагулянтов у лиц, предрасположенных к тромбообразованию.

Все больные с острым нарушением мозгового кровообращения должны быть госпитализированы. Исключаются физические усилия, необходим постельный режим. У таких больных даже при выраженной гипертензии не рекомендуется быстро снижать АД, так как это может привести к усилению ишемии. В качестве гипотензивных средств чаще всего используют миотроп-ные препараты (см. главу 16).

Проводится лечение сопутствующих заболеваний. У больных в коматозном состоянии необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей, нормальное насыщение крови кислородом, проводить парентеральное питание. Во всех случаях обеспечивают профилактику вторичных инфекций, раннюю реабилитацию (массаж, пассивные движения парализованными конечностями).

Больным, перенесшим транзиторную ишемическую атаку, назначают антикоагулянты, для профилактики повторных атак используют антиагреганты - аспирин (см. главу 14).

Нимодипин (по 30 мг каждые 6 ч), по данным многоцентровых исследований, возможно, снижает смертность больных ишемическим инсультом.

Назначение антикоагулянтов и тромболитическая терапия противопоказаны больным геморрагическим инсультом, их применение ограничено у лиц с артериальной гипертензией. Кроме того, эти ЛС эффективны только в 1-е сутки после развития инсульта. Применение у больных геморрагическим инсультом

<sup>79</sup> В желудочках (внутренних полостях) головного мозга и между спинным мозгом и его оболочками постоянно циркулирует спинномозговая жидкость (ликвор). Пространства, заполненные ликвором, сообщаются между собой. Спинномозговую жидкость можно получить для анализа при пункции в области поясницы; присутствие эритроцитов в полученной жидкости указывает на геморрагический инсульт.

<sup>80</sup> Метод исследования сосудов, позволяющий определить скорость кровотока.

<sup>81</sup> Рентгенологический метод, позволяющий визуализировать артерии в момент их заполнения рентгеноконтрастным препаратом.

кровоостанавливающих ЛС (аминокапроновая кислота) оказалось неэффективным. В остром периоде геморрагического инсульта показано оперативное лечение (удаление гематомы, перевязка аневризмы мозговых артерий).

У больных ишемическим инсультом применяют средства с антиагрегантным действием и улучшающие микроциркуляцию (см. главу 20).

При симптомах отека мозга проводят терапию, направленную на снижение внутричерепного давления (осмотические диуретики; см. главу 25). Ноотропы можно использовать как у больных с транзиторными ишемическими атаками, так и после перенесенного геморрагического или ишемического инсульта, однако эффективность этих ЛС — низкая.

**30.10. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов центрального действия в фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения** (клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов см. главу 14)

**Нимодипин** (нимотоп) — селективный блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Оказывает сосудорасширяющее действие, преимущественно на сосуды головного мозга.

**Фармакодинамика.** Эффекты нимодипина более выражены в ишемизированных тканях мозга, чем в здоровых участках. Применение препарата способствует редукции неврологической симптоматики, связанной с ишемией мозга, и снижению смертности.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь препарат быстро всасывается, из желудочно-кишечного тракта абсорбируется 50%. Биодоступность 15%. Максимальная концентрация в крови определяется через 30—90 мин. Нимодипин липофилен, поэтому хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает колебаний внутричерепного давления и отека мозговой ткани. 90% препарата подвергается биотрансформации в печени. Нимодипин выводится в виде неактивных метаболитов с мочой и желчью.

**Показания.** Нимодипин применяют для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения, связанных со спазмом сосудов и субарахноидальными кровоизлияниями. Эффективен при нарушениях мозгового кровообращения в пожилом возрасте. В критических ситуациях вводят внутривенно в дозе 15 мкг/(кг • ч) в течение 2 ч. Инфузионную терапию продолжают 5—15 сут, а затем больного переводят на прием препарата внутрь.

**НЛР и противопоказания** типичны для всех блокаторов медленных кальциевых каналов. Нимодипин усиливает действие гипотензивных средств. При назначении с циметидином происходит усиление гипотензивного действия нимодипина.

**Циннаризин** (стугерон) - блокатор медленных кальциевых каналов, производное пиперазина с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга.

**Фармакодинамика.** Улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, оказывает антигипоксическое действие, снижает возбудимость вестибулярного аппарата.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в крови при приеме внутрь определяется через 1—3 ч. T около 4 ч. Метаболизируется полностью. Треть метаболитов выделяется из

организма почками,  $\frac{2}{3}$  — кишечником.

**Показания.** Применяют при нарушениях мозгового кровообращения различного генеза, лабиринтных расстройствах (головокружение, шум в ушах, нистагм, тошнота и рвота лабиринтного происхождения), для профилактики приступов мигрени, для профилактики и лечения нарушений периферического кровообращения.

**Противопоказания.** Беременность и лактация. С осторожностью назначают больным паркинсонизмом. Циннаризин усиливает действие седативных средств и алкоголя.

**Флунаризин** - блокатор медленных кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды головного мозга.

**Фармакодинамика.** Уменьшает вестибулярные расстройства, оказывает противосудорожное действие и уменьшает частоту приступов эпилепсии.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь, связывается с белками крови на 90%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2—4 ч. Препарат липофилен, хорошо проникает в ЦНС, T длительный. Стабильная терапевтическая концентрация в крови формируется только через 4-5 нед после начала приема.

**Показания.** Флунаризин применяют для профилактики приступов мигрени, лечения нарушений мозгового кровообращения, периферических сосудистых нарушений, вестибулярных расстройств.

**НЛР.** Может вызывать сонливость, экстрапирамидные расстройства, увеличение массы тела.

### 30.11. Клиническая фармакология ноотропов

Из числа препаратов ноотропного действия в нашей стране наиболее широко применяется пирацетам.

**Пирацетам** (ноотропил) — ноотропное средство. Первоначально предлагался для терапии сосудистых заболеваний головного мозга (атеросклероз, нарушение памяти, внимания, речи, головокружение, головная боль) и нарушений мозгового кровообращения.

**Фармакодинамика.** Препарат стимулирует умственную деятельность (мышление, обучение, память), оказывает антигипоксическое действие, повышая устойчивость ткани головного мозга к гипоксии, и умеренное противосудорожное действие. Однако в ряде клинических исследований не удалось подтвердить эффективность этого ЛС при заболеваниях сосудов головного мозга, поэтому в настоящее время показания для применения пирацетама ограничиваются миоклонусом (быстрое подергивание мышц).

Эффект развивается постепенно.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь хорошо всасывается и проникает в различные органы и ткани. Биодоступность независимо от лекарственной формы около 95%. Время достижения максимальной концентрации 0,5—1 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается в мозговой ткани через 1—4 ч после приема внутрь. Из спинномозговой жидкости удаляется значительно медленнее, чем из других тканей.

Практически не метаболизируется.  $T_{1/2}$  4,5 ч (7,7 ч из головного мозга).

Выводится почками,  $\frac{2}{3}$  в неизменном виде в течение 30 ч.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин), депрессия с тревожностью (ажитированные депрессии), хорей Гентингтона, детский возраст (до 1 года), беременность и период лактации.

**НЛР.** Нервозность, возбуждение, раздражительность, тревожность, нарушения сна, гастралгия, тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, головокружение, головная боль, экстрапирамидные нарушения, судороги, тремор, повышение полового влечения, ухудшение течения стенокардии.

НЛР наиболее часто отмечаются при дозе выше 5 г/сут.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Повышает эффективность гормонов щитовидной железы, антипсихотических средств (нейролептиков), непрямых антикоагулянтов, психостимуляторов. Снижает эффективность противосудорожных препаратов (снижает судорожный порог).

# ГЛАВА 31

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

### 31.1. Виды инфекций и симптомы инфекционных заболеваний

Под инфекционными болезнями понимают большую группу разнообразных заболеваний, основным этиологическим фактором которых являются микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). При этом связь между заболеванием и микроорганизмом определяется тремя постулатами, предложенными немецким ученым Робертом Кохом (1843—1910):

1) если микроорганизм вызывает данное заболевание, то он должен обнаруживаться у всех больных с данным заболеванием, а его распределение в организме должно соответствовать наблюдаемым повреждениям;

2) возбудитель должен поддаваться культивированию вне тела хозяина в чистой культуре в нескольких поколениях;

3) чистая культура, выделенная таким образом, должна воспроизводить болезнь у других организмов.

Возбудители инфекционных заболеваний делятся на условно патогенные и облигатно патогенные. Так, например, условно патогенный микроорганизм — пневмококк может вызывать инфекционный процесс, например пневмонию, но также часто встречается в дыхательных путях в составе нормальной микрофлоры. Для того чтобы стать возбудителем заболевания условно патогенные микроорганизмы должны приобрести новые свойства — вирулентность и патогенность, т.е. способность проникать в организм человека и вызывать инфекционный процесс.

В отличие от условно патогенных, облигатно патогенные микроорганизмы (например, холерный вибрион), попадая в организм человека, всегда вызывает инфекционный процесс. Чаще всего инфекции вызываются условно патогенными организмами.

В зависимости от места возникновения инфекции разделяют на **внебольничные и нозокомиальные** (внутрибольничные, госпитальные).

По определению ВОЗ, нозокомиальной считается любая инфекция, которая развивается у пациента при обращении его в больницу за лечебной помощью, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном лечебном учреждении. С практической точки зрения инфекцию считают нозокомиальной, если она развилась не ранее чем через 48 ч после госпитализации.

По клиническим проявлениям нозокомиальные инфекции существенно не отличаются от внебольничных инфекций той же локализации. Однако при нозокомиальных инфекциях спектр наиболее вероятных возбудителей зависит не столько от локализации инфекции, сколько от видового состава нозокомиальных штаммов<sup>82</sup>, циркулирующих в данном отделении или в данном стационаре, часто резистентных к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам. Эти особенности во многом определяются тактикой применения антибиотиков в данном лечебном учреждении.

Можно выделить несколько групп признаков и симптомов, используемых при диагностике инфекционных заболеваний:

**Общие симптомы:** повышение температуры тела, озноб и так называемые симптомы интоксикации - недомогание, общая слабость, потливость, потеря аппетита, тошнота, рвота, мышечные боли и т.п.

**Специфические симптомы,** позволяющие выявить поражение определенного органа: боль в грудной клетке, кашель с мокротой, одышка при пневмонии, боль в поясничной области, дизурические<sup>83</sup> симптомы при пиелонефрите и т.д.

**Изменения картины крови<sup>84</sup>:** обычно лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево, но иногда и лейкопения (при тяжелой бактериальной инфекции), повышение СОЭ, повышение уровня СРВ, фибриногена, изменения белкового состава крови — повышение глобулинов, уменьшение альбумино-глобулинового соотношения.

**Результаты дополнительных методов исследования:** рентгенография органов грудной клетки (при пневмонии, туберкулезе), исследование мочи (при пиелонефрите), бактериологическое исследование мокроты, крови, раневого отделяемого и т.д., УЗИ.

Наряду с нозологическим диагнозом инфекции особое значение имеет этиологическая диагностика, так как причиной одного и того же заболевания (например, пневмонии) могут быть разные возбудители, отличающиеся по своей устойчивости к антибактериальным средствам.

---

<sup>82</sup> Штамм — культура микроорганизмов одного вида, выделенная из общего источника и обладающая определенными общими свойствами (способность возбуждать инфекционный процесс, резистентность к антибиотикам).

<sup>83</sup> Связанные с нарушением мочеиспускания.

<sup>84</sup> Лейкоцитоз — повышение общего числа лейкоцитов в крови; нейтрофилез — увеличение числа нейтрофилов (подвида лейкоцитов, принимающих участие в защите организма от бактериальных инфекций); сдвиг формулы влево - появление в крови незрелых форм нейтрофилов, что свидетельствует об активной продукции этих клеток в костном мозге; лейкопения - снижение числа лейкоцитов (характерна для тяжелого течения бактериальной инфекции и ряда вирусных инфекции); повышение СОЭ - скорости оседания эритроцитов может косвенно указывать на активный воспалительный процесс.

Материалом для идентификации возбудителя могут служить, в зависимости от локализации инфекции, мокрота, моча, кровь больного, отделяемое с раневых поверхностей и т.п. В ряде случаев приходится прибегать к инвазивным методикам получения материала. Например, при тяжелых респираторных инфекциях материал получают путем проведения бронхоскопии, пункции плевральной полости, а иногда и при биопсии легочной ткани.

Методы идентификации зависят от предполагаемого вида возбудителя. Наиболее широкое применения нашли:

- микроскопия различных секретов и биологических жидкостей (мокрота, моча и т.п.). Это сравнительно быстрое исследование, однако оно может дать только приблизительные результаты;

- выращивание возбудителя на питательных средах. Этот метод дает максимально точные результаты, однако для выращивания и последующей идентификации культуры бактерий требуется несколько дней. Некоторые микроорганизмы, например туберкулезная палочка, растут так медленно, что для проведения исследования может потребоваться несколько недель;

- серологическое исследование - определение в крови или моче антигенов возбудителя или специфических антител. Этот метод хорошо зарекомендовал себя при вирусных инфекциях (например, диагностика вирусного гепатита), но его ценность снижается, если речь идет об условно патогенных микроорганизмах;

- выявление ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (получение неограниченного числа копий ДНК с помощью фермента ДНК-полимеразы) - наиболее чувствительный и специфичный метод идентификации облигатных возбудителей инфекции.

**Тесты на чувствительность микроорганизма к антибиотикам** выполняются при выращивании возбудителя на питательных средах. В среду, где происходит рост микроорганизмов, может добавляться антибиотик в различных концентрациях (метод серийных разведений) или бумажные диски, пропитанные стандартными растворами антибиотика. В последнем случае (дискодиффузионный метод) антибиотик путем диффузии проникает в питательную среду. При этом о чувствительности микроорганизмов судят по величине зоны, в которой происходит гибель микроорганизмов.

Тесты на чувствительность микроорганизма к антибиотикам позволяют определить величину *минимальной ингибирующей (или подавляющей) концентрации* (МИК). МИК — наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*<sup>85</sup>.

### 31.2. Синдром системного воспалительного ответа

Ответ организма на инфекцию может быть местным и системным. Например, карлес сопровождается выраженным локальным воспалением и местными симптомами (боль, чувствительность к сладкой или холодной пище и т.п.). Но при этом общая реакция организма на инфекцию отсутствует: не повышается температура тела, нет изменений в активности иммунной системы и в анализах

---

<sup>85</sup> Выделяют также МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub>, т.е. минимальные ингибирующие концентрации для 50% и штаммов данного микроорганизма, соответственно.

крови.

При более тяжелом проявлении инфекционного процесса в инфекционное воспаление вовлекается иммунная система и весь организм больного: в крови увеличивается число и активность иммунокомпетентных клеток, появляются специфические антитела, повышается температура тела, возникает тахикардия, гипотензия, гипервентиляция. В крови в большом количестве циркулируют токсины и медиаторы воспаления.

Очень тяжелая инфекция (сепсис) сопровождается развитием так называемого *синдрома системного воспалительного ответа* (ССВО). Диагноз ССВО ставится при наличии любых двух и более критериев из представленных ниже:

- температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
- ЧСС больше 90 в мин;
- число дыхательных движений больше 20 в мин и PaCO<sub>2</sub> менее 32 мм рт.ст.;
- число лейкоцитов больше 12,0·10<sup>9</sup>/л или меньше 4,0·10<sup>9</sup>/л, или доля незрелых форм нейтрофилов больше 10%.

Прогрессирование ССВО может приводить к появлению повреждений далеко за пределами очага инфекции. Например, циркуляция медиаторов воспаления приводит к нарушению системы гемостаза и появлению микротромбов в жизненно важных органах. Нарушается адекватная регуляция сосудистого тонуса, что приводит к развитию шока. Развивается полиорганная недостаточность: нарушаются функции почек, печени, ЦНС. Развитие сепсиса раньше связывали и объясняли циркуляцией возбудителя в крови (бактериемия). В последние годы было доказано, что бактериемия не является обязательной для больных в септическом состоянии. Согласно современным представлениям, в роли главного повреждающего агента при ССВО выступают не микроорганизмы, а медиаторы воспаления.

**Этиология.** Из грамположительных микроорганизмов сепсис наиболее часто вызывают *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*; среди грамотрицательных палочек основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*

**Диагностика.** Диагноз базируется на критериях ССВО, которые были приведены выше. Большое значение для дальнейшего лечения имеет микробиологическая диагностика возбудителя инфекции. С этой целью производят посев крови из двух разных вен, а также бактериоскопию и посев других биологических жидкостей, полученных из очагов инфекции. Отсутствие роста микроорганизмов при посеве крови (бактериемии) не должно влиять на постановку диагноза при наличии приведенных выше критериев сепсиса.

**Лечение** больных с ССВО должно быть незамедлительным, интенсивным и комплексным. Терапия таких больных включает в себя санацию очага инфекции, парентеральное применение антибиотиков с бактерицидным действием, инфузионную терапию, симптоматическое лечение, направленное на предупреждение и компенсацию полиорганной недостаточности (респираторная поддержка, коррекция гемодинамических расстройств и т.д.).

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения сепсиса.** Выбор антибактериальных ЛС зависит от основного заболевания, а также от

функционального состояния печени и почек. Предпочтение отдают цефалоспорином III и IV поколения, аминогликозидам III поколения и карбапенемам. **Оценка эффективности и безопасности лечения** см. раздел 31.3.

### **31.3. Общие принципы выбора ЛС для фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний**

Антимикробная терапия может быть этиотропной и эмпирической. **Этиотропная терапия** наиболее рациональная — это целенаправленное применение антимикробных препаратов против установленного возбудителя инфекционного процесса. **Эмпирическая терапия** — это применение антимикробных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к тем или иным препаратам. Эмпирическую терапию проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и наиболее вероятной их чувствительности к доступным антимикробным препаратам. По возможности следует учитывать локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей.

Для повышения эффективности лечения антибиотиками необходимы:

- точный диагноз, который позволяет определить, с одной стороны, локализацию воспалительного процесса, с другой — предполагаемый возбудитель;

- обоснованность применения тех или иных антибактериальных препаратов.

При острых вирусных заболеваниях дыхательных путей (неосложненных) антибиотики применять не следует, так как они не оказывают противовирусного действия и не предотвращают развития бактериальных осложнений. В то же время их применение может привести к появлению резистентных штаммов и/или вызвать НЛР у пациентов;

- выбор оптимального препарата в соответствии с инфекционно-воспалительным процессом, его локализацией и тяжестью:

- использование для эмпирической терапии нетяжелых или среднетяжелых заболеваний препаратов с узким спектром действия, при тяжелом течении — или препаратов более широкого спектра действия, или комбинированной терапии;

- учет особенностей фармакокинетики препаратов (биодоступность, распределение, проникновение через физиологические барьеры, концентрация в жидкостях и тканях организма, метаболизм, скорость выведения);

- учет особенностей организма больного (возраст, масса тела, анамнез, сопутствующая патология, функция печени и почек, прием других ЛС, беременность или кормление грудью);

- выбор оптимальной дозы (с учетом правил дозирования отдельных препаратов), кратности (исходя из функции почек или печени) и пути введения (с учетом тяжести состояния).

### **31.4. Основные методы оценки эффективности и безопасности антимикробных ЛС**

Оценка эффективности выбранной терапии, как правило, складывается из оценки клинической и микробиологической эффективности как во время терапии (β—5-е сутки), так и после ее завершения.

**К критериям клинической эффективности** относят нормализацию

температуры тела, исчезновение общих и местных симптомов инфекции. Из лабораторных показателей об эффективном лечении свидетельствует снижение числа лейкоцитов (в первую очередь нейтрофилов), уменьшение уровня СРВ и снижение скорости оседания эритроцитов. При ряде инфекций важную информацию об эффективности лечения можно получить при рентгенологическом исследовании пораженных органов или с помощью других методов визуализации (УЗИ, компьютерная томография, эндоскопическое исследование и т.д.).

При оценке **микробиологической эффективности** необходимо учитывать возможность:

- эрадикации возбудителя — исчезновения первоначального возбудителя;
- суперинфекции — появления в ходе лечения нового возбудителя;
- рецидива — повторного появления возбудителя;
- реинфекции — появления нового вида, нового серотипа или нового биотипа возбудителя после эрадикации первоначального возбудителя;
- колонизации — присутствия микроорганизмов в месте локализации инфекции без признаков активного инфекционного процесса.

### **Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных ЛС и оценка их эффективности**

Эффективность антибиотиков во многом определяется их фармакокинетическими параметрами: отношением пиковой концентрации препарата к величине минимальной ингибирующей концентрации (ПК/МИК), отношением площади под кривой время-концентрация (AUC — area under curve) к величине МИК (AUC/МИК) и временем, в течение которого концентрация препарата превышает МИК ( $T > \text{МИК}$ ). Вместе с тем эффективность препарата может в большей степени зависеть от дозы (дозозависимый эффект) или от продолжительности действия, ряд антибиотиков дает пролонгированный эффект -так называемое постантибиотическое действие.

По антимикробной активности все антибактериальные средства можно разделить на 3 основные группы:

- препараты, эффективность которых зависит от их концентрации и постантибиотического эффекта. Эффективность этих ЛС в основном зависит от величины отношения AUC/МИК или ПК/МИК;
- препараты, эффективность которых зависит от продолжительности действия при минимальном постантибиотическом действии. В этом случае основным параметром эффективности является отношение  $T > \text{МИК}$ ;
- препараты, эффективность которых определяется как продолжительностью действия, так и концентрацией, а основным фармакокинетическим/фармакодинамическим параметром эффективности является отношение AUC/МИК.

В табл. 31.1 приведены параметры фармакокинетики/фармакодинамики, определяющие эффективность различных антибактериальных препаратов *in vivo*.

### **Оценка безопасности антимикробных ЛС**

Для оценки безопасности применения антимикробного препарата существуют клинические и лабораторные методы обнаружения НЛР, т.е. любых неблагоприятных событий в период приема препарата независимо от того, связаны они с его приемом или нет.

**Таблица 31.1.** Параметры фармакокинетики/фармакодинамики, определяющие эффективность различных антибиотиков *in vivo*

Группа ЛС	Параметры фармакокинетики /фармакодинамики, определяющие клиническую эффективность антибактериальных препаратов	Критерии эффективности антибактериальных препаратов
β-Лактамы	T>МИК	Величина T > МИК больше или равна 40-50% интервала между дозами
Макролиды	T>МИК	Величина T > МИК больше или равна 40-50% интервала между дозами
Азитромицин	AUC/МИК за 24 ч	Величина AUC/МИК за 24 ч больше или равна 25-30
Фторхинолоны	AUC/МИК за 24 ч	Величина AUC/МИК за 24 ч больше или равна 25-30 для S рпеитопше и больше или равна 100 для грамотрицательных микроорганизмов
Клиндамицин	T>МИК	-
Аминогликозиды	AUC/МИК	-
Тетрациклин	AUC/МИК	-
Стрептограммины	AUC/МИК	-

Планируя клинический контроль за НЛР, врач может использовать любой метод (сообщение больного, расспрос о клинических событиях, о действии конкретного ЛС). От выбранного метода зависит частота обнаружения НЛР.

Кроме клинического контроля, необходим лабораторный контроль за развитием НЛР. Метод зависит от сведений о препарате и опыта работы с ним. Например, выявление нефротоксического действия аминогликозидов по повышению уровня креатинина более чем на 50% первоначальных данных на фоне применения антибиотика или выявление гепатотоксического действия пefлоксацина при повышении уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) более чем в 2,5—3 раза.

Регистрация НЛР может или потребовать прекращения проводимой терапии, или не потребовать. Тактика зависит от тяжести зарегистрированных НЛР.

### 31.5. Клиническая фармакология пенициллинов

Класс  $\beta$ -лактамов включает пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Все эти препараты объединяет молекула  $\beta$ -лактамного кольца в их структуре, что в свою очередь обуславливает одинаковый механизм действия, сходные механизмы резистентности, а также ряд общих свойств (бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкая токсичность, возможность перекрестной аллергии у пациентов и т.д.).

Высокая клиническая эффективность и низкая токсичность сделали  $\beta$ -лактаммы основой современной антимикробной терапии, предоставив им основное место в лечении различных бактериальных инфекций.

Пенициллин открыл Александр Флеминг в 1928 г., но коммерческое производство бензилпенициллина (пенициллина G) стало доступным только в конце 40-х годов XX в. После идентификации 6-аминопенициллинового ядра было создано множество производных с различными преимуществами перед бензилпенициллином по спектру активности, устойчивости к действию  $\beta$ -лактамаз, фармакокинетике.

Пенициллины подразделяют на группы в зависимости от химического строения спектра активности.

**Механизм действия  $\beta$ -лактамов** заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий из-за необратимого связывания с пенициллинсвязывающими белками. Эти белки являются ферментами, обеспечивающими синтез бактериальной клеточной стенки. Нарушение их функции вызывает гибель микробной клетки.

**Резистентность к  $\beta$ -лактамам** возможна у большинства микроорганизмов и обусловлена разнообразными механизмами.

*1-й механизм* наиболее частый и состоит в защите от действия антибиотиков путем продукции ферментов —  $\beta$ -лактамаз. Эти ферменты нарушают целостность  $\beta$ -лактамного кольца, что приводит к инактивации антибиотиков.  $\beta$ -лактамазы часто вырабатывают стафилококки, кишечная палочка, гонококки, анаэробы.

$\beta$ -лактамазы делятся по субстратному профилю (пеницилиназы, цефалоспорины, карбапенемазы) и по локализации в микробной клетке генов, кодирующих продукцию  $\beta$ -лактамаз (хромосомные и плазмидные).

Серьезную проблему представляют нозокомиальные (внутрибольничные) штаммы энтеробактерий, продуцирующие плазмидные  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), и гиперпродуценты хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса AtrC. БЛРС способны разрушать пенициллины, цефалоспорины I—IV поколения, монобактамы;  $\beta$ -лактамазы класса AtrC разрушают пенициллины, цефалоспорины I—III поколения, монобактамы. Из всех  $\beta$ -лактамов только карбапенемы высокоустойчивы к гидролизу всеми хромосомными и плазмидными  $\beta$ -лактамазами, в том числе БЛРС.

Для преодоления резистентности, связанной с продукцией  $\beta$ -лактамаз, были разработаны соединения, способные подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Их используют при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампицил-

лин/сульбактам и др.) и цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам).

**2-й механизм** — изменение участка микробной клетки, на которую действует антибиотик (модификация мишени). Это ведет к тому, что антибиотик не может связаться с мишенью, на которую направлена его активность. Примером таких микроорганизмов является пенициллинорезистентный пневмококк.

**3-й механизм** — синтез микроорганизмом нового дополнительного пенициллинсвязывающего белка (механизм обходного пути). Вследствие этого, несмотря на действие антибиотика, жизнедеятельность микроорганизма не нарушается. Такой механизм характерен для стафилококков, устойчивых к метициллину, оксациллину и другим пенициллинам и цефалоспорином.

**4-й механизм** — нарушение проницаемости клеточной стенки для  $\beta$ -лактамов. Это обуславливает устойчивость синегнойной палочки к  $\beta$ -лактамам.

### **Спектр активности пенициллинов**

Сравнительная активность пенициллинов представлена в табл. 31.2.

**Природные пенициллины.** Все препараты природных пенициллинов обладают идентичным спектром активности (стрептококки, энтерококки и другие бактерии). Однако в настоящее время только около 10% стафилококков остаются чувствительными к природным пенициллинам. Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны менингококки и гонококки. Большинство анаэробов (клостридии, актиномицеты и др.) также высокочувствительны к природным пенициллинам. Природные пенициллины высокоактивны в отношении трепонем, включая возбудители сифилиса и клещевого боррелиоза.

**Антистафилококковые пенициллины (изоксазолилпенициллины).** Основным антибиотиком этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, но уступает им по активности в отношении большинства микроорганизмов. Оксациллин устойчив к действию стафилококковой пенициллиназы, поэтому активен в отношении пенициллинорезистентных стафилококков. Стафилококковые инфекции являются основным показанием к его назначению.

**Аминопенициллины.** Спектр активности аминопенициллинов расширен по сравнению с природными пенициллинами действием на *E. coli*, шигеллы (только ампициллин), сальмонеллы, *P. mirabilis*, *H. pylori* (только амоксициллин), лис-терии. Аминопенициллины разрушаются всеми  $\beta$ -лактамазами.

**Ингибиторозащищенные аминопенициллины.** Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама) расширен микроорганизмами, резистентность которых к аминопенициллинам обусловлена выработкой некоторых видов В-лактамаз: стафилококками, гонококками, гемофилами, *E. coli*, *P. mirabilis*, клебсиеллами, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также некоторыми анаэробами (в том числе группы *B. fragilis*).

**Таблица 31.2.** Сравнительная чувствительность микроорганизмов к пенициллинам

Препараты	Стрептококки	Стафилококки	Энкокки	<i>H. influenzae</i>	Грамотрицательные палочки кишечной группы	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы
Природные: бензилпенициллин	+++	-	++/+++	+/-	-		+
Антистафилококковые: оксациллин	++	+++	-	-	-	-	-
Расширенного спектра: ампициллин амоксициллин	+++ +++	- -	+++ +++	+ +	+ +	- -	+ +
Антисинегнойные: карбенициллин азлоциллин пиперациллин	++ ++ +++	- - -	+ + ++	+ + ++	++ ++ ++	++ +++ +++	+ ++ ++

**Карбоксипенициллины.** Спектр действия карбенициллина и тикарциллина<sup>86</sup> в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но активность ниже. Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением клебсиелл, *P. vulgaris*, *C. diversus*), а также на *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии. Следует учитывать, что многие штаммы *P. aeruginosa* в настоящее время устойчивы к карбоксипенициллинам. Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке β-лактамаз, разрушающих эти антибиотики.

**Ингибиторозащищенные Карбоксипенициллины.** Тикарциллин/клавуланат имеет более широкий антимикробный спектр по сравнению с тикарциллином за счет стафилококков, клебсиелл, протеев, анаэробов. Однако тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P. aeruginosa*.

**Уреидопенициллины.** Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром и практически равноценной антибактериальной активностью. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят Карбоксипенициллины и приближаются к природным пенициллинам и аминопенициллинам. Уреидопенициллины высокоактивны в отношении многих грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, синегнойной палочки и других неферментирующих бактерий (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов

<sup>86</sup> Не зарегистрирован в России.

ограничено из-за действия большинства β-лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

**Ингибиторозащищенные уреидопенициллины.** Ингибиторозащищенный препарат пиперациллин/тазобактам обладает наиболее широким спектром (включающим всех анаэробных бактерий) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Однако штаммы, вырабатывающие β-лактамы расширенного спектра, устойчивы к пиперациллину/тазобактаму.

### Фармакокинетика

Основные фармакокинетические свойства пенициллинов приведены в табл. 31.3.

Бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются в желудке, поэтому их вводят только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы, их можно назначать внутрь. Лучше всего всасывается в желудочно-кишечном тракте амоксициллин - 75—93%, его биодоступность не зависит от пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40—60% (при приеме натощак концентрация в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (β5—40%) и оксациллин (25—30%), причем пища значительно снижает их биодоступность. Всасывание ингибитора β-лактамаз клавуланата составляет 75%.

**Таблица 31.3.** Фармакокинетические характеристики пенициллинов

Препараты	Всасывание в желудочно-кишечном тракте, %	Снижение всасывания под влиянием пищи	Связывание с белками, %	Экскреция	T <sub>1/2</sub> ч	
					Норма	клиренс креатинина < 10 мл/мин
Природные: бензилпенициллин	20	-	60	Почки	0,5	10
феноксиметилпенициллин	60	Нет	78	Почки	1	4
Антистафилококковые: оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0,5	1
Расширенного спектра: ампициллин	40	Да	17	Почки	1	8
амоксициллин	75-93*	Нет	17	Почки	1	8
Антисинегнойные:						
карбенициллин	-	-	47	Почки	1	15
азлоциллин	-	-	30	Почки, печень	1	5
пиперациллин	-	-	50	Почки, печень	1	4

Ингибиторозащитные: амоксициллин/клавуланат	90 75	Нет	17 9	Почки Почки, печень	1 1	8
ампициллин/сульбактам	50 70-80	Нет	17 38	Почки Почки	1 1	8
тикарциллин/клавуланат	-	-	45 9	Почки Почки, печень	1 1	15
пиперациллин/тазобактам	-	-	50 16	Почки, печень Почки	1 1	4

\* Наиболее высокой биодоступностью (93%) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина — флемоксин соллютаб.

Бензилпенициллин прокаин и бензилпенициллин бензатин вводят только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, они создают более низкие по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие, поэтому их иногда называют «депо-пенициллины». Терапевтические концентрации бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18—24 ч, а бензилпенициллин бензатина — 3—4 нед.

Пенициллины распределяются во многие органы, ткани и биологические жидкости, создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, половых органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие уровни в желчи свойственны уреидопенициллинам. В небольших количествах пенициллины проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, а также в предстательную железу. При менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменном виде. Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени — сульбактам (около 25%), еще слабее — тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их  $T_{1/2}$  составляет в среднем около 1 ч (кроме депо-пенициллинов) и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины выводятся с мочой и желчью. Их  $T_{1/2}$  меньше изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама при гемодиализе снижается на 30—40%.

**НЛР.** Обычно пенициллины хорошо переносятся. Наиболее частыми НЛР пенициллинов являются аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при

использовании бензилпенициллина). Аллергия перекрестная на все антибиотики пенициллиновой группы. У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины возможна аллергия и на пенициллины. Необходимо учитывать алергологический анамнез, в сомнительных случаях проводить кожные пробы со специальными аллергенами, приготовленными на основе метаболитов пенициллина. Пациентам с аллергией на прокаин (новокаин) нельзя назначать бензилпенициллин прокаин. При появлении признаков аллергической реакции (сыпи и др.) во время лечения пенициллинами следует немедленно отменить антибиотик.

При применении аминопенициллинов иногда возникает неаллергическая «ампициллиновая» макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75—100% пациентов с инфекционным мононуклеозом, получающих аминопенициллины.

Неврологическая симптоматика включает в себя головную боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень высоких доз бензилпенициллина), психические расстройства (при введении высоких доз бензилпенициллин прокаина).

Могут быть боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов могут отмечаться НЛР со стороны печени.

При использовании высоких доз калиевой соли бензилпенициллина у пациентов с почечной недостаточностью, а также при ее сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ может развиваться гиперкалиемия. При применении карбенициллина, высоких доз натриевой соли бензилпенициллина не исключена гипернатриемия с появлением или усилением отеков у пациентов с сердечной недостаточностью, повышением АД.

При парентеральном введении пенициллинов возможны местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении (особенно калиевой соли бензилпенициллина), флебиты при внутривенном введении (чаще при применении карбенициллина).

Введение депо-пенициллинов (бензилпенициллин прокаин и бензилпенициллин бензатин) может приводить к развитию сосудистых осложнений: синдрома Онэ (ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию), синдрома Николау (эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену). Во избежание подобных осложнений следует вводить препараты строго внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы; пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении; непосредственно перед введением препарата необходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.

Возможны гематологические реакции: анемия, нейтропения (чаще при использовании оксациллина), нарушение агрегации тромбоцитов, иногда тромбоцитопения (при применении карбенициллина, реже — уреидопенициллинов).

Очень редко возникают транзиторная гематурия (оксациллин), интерсти-

циальный нефрит.

### **Показания**

**Природные пенициллины.** В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или оральных лекарственных форм природных пенициллинов при инфекциях, вызванных *S. pyogenes*, и их последствиях (тонзиллофарингит, скарлатина, рожа, круглогодичная профилактика ревматизма); пневмококковых инфекциях (пневмония, менингит, сепсис); инфекциях, вызванных другими стрептококками (инфекционный эндокардит — в комбинации с гентамицином или стрептомицином, профилактика эндокардита — феноксиметилпенициллин); менингококковой инфекции; сифилисе; лептоспирозе; клещевом боррелиозе; газовой гангрене; актиномикозе.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, они не применяются для лечения тяжелых инфекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением сифилиса (кроме нейросифилиса), длительной профилактикой ревматической лихорадки, лечением рожи, скарлатины.

Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожа).

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение при гонорее не оправдано.

**Оксациллин.** Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации: инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, пневмония, инфекционный эндокардит, сепсис.

**Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины.** Основные показания для применения этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обосновано при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при высоком распространении  $\beta$ -лактамазопродуцирующих бактерий. Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь целесообразнее использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Препараты данной группы применяют для лечения бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей (средний отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); внебольничных инфекций мочевых путей (острый цистит, пиелонефрит); менингита, вызванного гемофильной палочкой или *L. monocytogenes* (ампициллин в высокой дозе внутривенно); терапии эндокардита (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином) и его профилактики; лечения кишечных инфекций — ши-геллеза, сальмонеллеза (ампициллин); эрадикации *H. pylori* (амоксициллин).

Дополнительными показаниями являются инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, пери-операционная профилактика в хирургии.

**Карбоксипенициллины, уреидопенициллины и их ингибиторозащищенные соединения.** Карбоксипенициллины в настоящее время потеряли клиническое

значение и практически полностью вытеснены пиперациллином или комбинированными препаратами (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам). Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин) в комбинации с аминогликозидами применяют при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P. aeruginosa*).

Тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам используют для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации, таких, как инфекции дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая вентиляционную, эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу); интраабдоминальные и тазовые инфекции; послеродовые гнойно-септические осложнения; инфекции желчных путей, желчный перитонит, абсцессы печени; осложненные инфекции мочевых путей; инфекции на фоне нейтропении.

#### Лекарственные взаимодействия

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с аминогликозидами ввиду их физико-химической несовместимости.

При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск развития «ампициллиновой» сыпи. Оксациллин не следует сочетать с рифампицином ввиду антагонизма.

Применение высоких доз калиевой соли бензилпенициллина в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ повышает риск развития гиперкалиемии. Нужно соблюдать осторожность при сочетании антисинегнойных пенициллинов с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать пенициллины с тромболитиками.

### 31.6. Клиническая фармакология цефалоспоринов

Цефалоспорины являются одним из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям (табл. 31.4), внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального и перорального применения.

**Таблица 31.4.** Классификация цефалоспоринов

Форма	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Цефалотин Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим* Цефоперазон* Цефоперазон/сульбактам**	Цефепим*
Пероральные	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуроксим аксетил	Цефиксим Цефтибутен	

\* Препараты с антисинегнойной активностью \*\* Комбинация цефоперазона с ингибитором

β-лактамаз сульбактамом обладает антисинегнойной и антианаэробной активностью

### Спектр активности

Спектр антимикробной активности цефалоспоринов представлен в табл. 31.5. У всех цефалоспоринов есть пробелы в спектре активности. Препараты неактивны в отношении метициллинорезистентных стафилококков, энтерококков, листерий, микобактерий, внутриклеточных возбудителей (легионелл, хламидий, микоплазм).

Большинство цефалоспоринов обладают умеренной активностью среди анаэробов против фузобактерий, пептококков, пептострептококков и не действуют на неспорообразующие анаэробы группы *B. fragilis*.

**Цефалоспорины I поколения** имеют узкий спектр антимикробной активности. В современной клинической практике основное значение имеет их активность против метициллиночувствительных стафилококков и стрептококков.

**Цефалоспорины II поколения** отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *M. catarrhalis*, *E. coli*, шигелл, сальмонелл, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, клебсиелл), против *S. pneumoniae*, по действию на стафилококки и стрептококки близки к цефалоспорином I поколения. Цефалоспорином II поколения для приема внутрь цефаклор менее активен против гемофил и пневмококков, чем Цефуроксим. Несмотря на хорошую активность *in vitro*, Цефалоспорины II поколения не применяются для лечения кишечных инфекций и менингита вследствие большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтриаксона).

**Цефалоспорины III поколения** обладают более высокой, чем цефалоспорины I и II поколения, активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *M. catarrhalis*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*), пневмококков (в том числе пенициллинорезистентных штаммов), высокоактивны против других стрептококков, но несколько уступают цефалоспорином I и II поколения по антистафилококковой активности.

Все Цефалоспорины III поколения не действуют на представителей семейства *Enterobacteriaceae*, имеющих механизмы приобретенной резистентности: штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра, штаммы энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, являющиеся гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса AmpC.

**Таблица 31.5.** Спектр активности цефалоспоринов

Микроорганизмы	Цефалоспорины							
	I поколения (цефазолин)	II поколения (цефуроксим)	II поколения (цефаклор)	III поколения (цефотаксим/цефтриаксон)	III поколения (цефтазидим)	III поколения (цефоперазон/сульбактам)	IV поколения (цефепим)	

Метициллино-чувствительные стафилококки	++	++	++	+*	+*	+*	++
<i>S. pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	+*	+*	+++
<i>S. pneumoniae</i>	+*	++	+*	+++	+*	+*	+++
<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>	+*	++	+*	+++	+++*	+++*	+++
<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	+*	++	+*	+++	+++	+++	+++
Enterobacteriaceae:							
<i>Shigella</i> spp.	+*	+++*	+*	+++	+++	+++	+++
<i>Salmonella</i> spp.	+*	+++*	+*	+++	+++	+++	+++
<i>E. coli</i>	+*	+++**	+*	+++**	+++**	+++	+++**
<i>P. mirabilis</i>	+*	++	+*	+++	+++	+++	+++
<i>P. vulgaris</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Klebsiella</i> spp.	-	+++*	-	+++**	+++**	+++	+++**
<i>Enterobacter</i> spp.	-	+++*	-	+++**	+++**	+++**	+++
<i>Citrobacter</i> spp.	-	-	-	+++**	+++**	+++**	+++
<i>Serratia</i> spp.	-	-	-	+++**	+++**	+++**	+++
<i>Providencia</i> spp.	—	—	—	+++**	+++**	+++**	+++
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	+*	+++	++	+++
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	-	-	+	+	+

\* Активны *in vitro*, но не применяются в клинической практике для лечения инфекций, вызванных данным возбудителем. \*\* Неактивны в отношении нозокомиальных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра; *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. и *Providencia* spp., являющихся гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса AmpC.

Цефоперазон и особенно цефтазидим обладают клинически значимой антисинегнойной активностью. Однако по активности против стрептококков и пневмококков антисинегнойные цефалоспорины уступают цефуроксиму, цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефоперазон/сульбактам (комбинация антисинегнойного цефалоспорина III поколения цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сульбактамом) отличается высокой активностью против β-лактамазопродуцирующих микроорганизмов: грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактера, *B. fragilis* и других неспорообразующих анаэробов.

Цефалоспорины III поколения для приема внутрь (цефиксим и цефтибутен) обладают более узким спектром активности, чем парентеральные препараты того же поколения. Это касается прежде всего активности против пенициллинорезистентных пневмококков и связано с относительно невысокой

биодоступностью и меньшей аффинностью к пенициллинсвязывающим белкам у этих препаратов.

**Цефалоспорины IV поколения** (цефепим) более активны по сравнению с цефалоспоридами III поколения в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, особенно против энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса AmpC; *P. aeruginosa* и стафилококков. По действию на пневмококки, другие стрептококки, анаэробы цефалоспорины IV поколения близки к цефалоспоридам III поколения.

**Фармакокинетика.** Цефалоспорины для парентерального и перорального применения значительно различаются по фармакокинетическим характеристикам (табл. 31.6).

Пероральные цефалоспорины быстро и хорошо всасываются при приеме внутрь, биодоступность от 40—50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефаклор). Прием во время еды замедляет всасывание цефаклора, цефиксима и цеф-тибутена, но не снижает биодоступность этих препаратов. Цефуроксим аксетил является пролекарством, гидролизуется в желудочно-кишечном тракте с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.

Цефалоспорины распределяются во многие органы, ткани и секреты (легкие, почки, печень, мышцы, кожа и мягкие ткани, кости, синовиальная, плевральная, перикардальная и перитонеальная жидкость). Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим), а также цефалоспорины IV поколения (цефепим) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и могут использоваться для терапии менингитов. Цефалоспорин II поколения цефуроксим проникает через гематоэнцефалический барьер только при воспалении мозговых оболочек.

Большинство цефалоспоринов не метаболизируются. Исключением является цефотаксим, 50% введенной дозы которого подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита дезацетилцефотаксима с антимикробной активностью и большим (по сравнению с цефотаксимом)  $T_{1/2}$  (1,5 ч).

$T_{1/2}$  большинства цефалоспоринов составляют 1-2 ч, что требует приема антибиотиков этой группы 3-4 раза в сутки. Более длительные  $T_{1/2}$  (3-4 ч) имеют пероральные цефалоспорины III поколения цефиксим и цефтибутен, их принимают 1 раз в сутки. Наиболее длительный  $T_{1/2}$  у цефалоспоринов III поколения цефтриаксона (до 5—7 ч), который при большинстве инфекций принимают 1 раз в сутки, а при менингите - 1—2 раза в сутки.

Таблица 31.6. Фармакокинетические характеристики цефалоспоринов

Цефалоспорины	Всасывание при приеме внутрь	Снижение всасывания при совместном приеме с пищей	Биодоступность	Связывание с белками, %	T <sub>1/2</sub> , ч	Метаболизм	Пути выведения
Парентеральные цефазолин цефуроксим цефотаксим	-	-	-	85	2	Нет	Почки 80%
	-	-	-	50	1,5	Нет	Почки 80–90%
	-	-	-	40*	Цефотаксим 1 ч, дезацетицефотаксим 1,5 ч	Да, 50%, метаболиз дезацетилцефотаксим обладает антимикробной активностью	Почки 20–36% (цефотаксим)
цефтриаксон	-	-	-	85–95**	5–7	Нет	Почки 60%, Печень 40%
цефоперазон	-	-	-	82–93	2	Нет	Печень 70–75%, Почки 25–30%
цефтазидим	-	-	-	10–15	2	Нет	Почки 80–90%
цефепим	-	-	-	19	2	Нет	Почки 85%
<i>Пероральные</i> цефалексин	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	15	1	Нет	Почки 80%
цефуроксим аксетил	Быстро	Нет, наоборот, лучше при приеме с пищей	Натощак 37%, с пищей 50–70%	50	1,5	Да, является пролекарством и во время всасывания гидролизует до активного цефуроксима	Почки 80–90%
цефаклор	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	25	0,5–1	Нет	Почки 85%
цефиксим	Быстро	Нет, но несколько замедляет	40–50%	65	3–4	Нет	Почки 50% печень 10%
цефтибутен	Быстро	Нет, но несколько замедляет	75–95%	60–65	2,5–3	Да	Почки 60–70% в неизменном виде

\* Связывается с белками плазмы крови на 40%, не вытесняет билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому предпочтителен у новорожденных \*\* Связывается с белками плазмы крови на 85–95%, способен вытеснять билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому не рекомендуется у новорожденных ввиду риска развития ядерной желтухи

Большинство цефалоспоринов выделяются почками в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения (печень и почки).

**НЛР.** В целом цефалоспорины переносятся хорошо. Наиболее частые НЛР цефалоспоринов — аллергия (крапивница, кореподобная сыпь, лекарственная лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок). Возможна перекрестная аллергия между цефалоспоринами и пенициллинами.

При терапии цефалоспоринами возможны гематологические реакции (лейкопения, гемолитическая анемия и др.), при применении цефоперазона не исключены гипопротромбинемия со склонностью к кровотечениям и дисульфирамоподобный синдром (повышение чувствительности к алкоголю)

Могут отмечаться боли в животе, тошнота, рвота, диарея, описаны случаи псевдомембранозного колита, возможны обратимое повышение активности трансаминаз, возникновение холестаза и псевдохолелитиаза (при применении цефтриаксона).

При назначении парентеральных цефалоспоринов могут возникать местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном, флебиты при внутривенном введении.

#### **Показания к применению**

Различия в спектре антимикробной активности и фармакокинетических показателях цефалоспоринов разных поколений, а также препаратов одного поколения для парентерального и перорального применения позволяют выделить следующие основные показания для их назначения.

**Цефалоспорины I поколения** в настоящее время применяются для лечения инфекций, вызванных стрептококками (но не пневмококками и энтерококками) и метициллиночувствительными стафилококками. Так, цефазолин применяют для лечения внебольничных инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной профилактики в хирургии. Основные показания для назначения пероральных цефалоспоринов I поколения: стрептококковый тонзиллофарингит и легкие и среднетяжелые внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, вызванные чувствительными к цефалоспоринам стрептококками и стафилококками.

Применение цефалоспоринов I поколения при инфекциях мочевых и дыхательных путей нерационально в связи с узким спектром активности, распространением устойчивости среди наиболее вероятных возбудителей и появлением в клинической практике более эффективных антибактериальных препаратов.

**Цефалоспорины II поколения** можно назначать при всех показаниях, перечисленных для этих препаратов I поколения, а также при инфекциях верхних (острый средний отит, острый синусит) и нижних (обострение хронического (бронхита, внебольничная пневмония) дыхательных путей, инфекциях мочевых путей (острый цистит, пиелонефрит).

Цефуроксим может служить альтернативой цефазолину при периоперационной антибиотикопрофилактике в хирургии. Цефуроксим и цефуроксим аксетил успешно используют при проведении ступенчатой терапии.

Цефаклор уступает цефуроксим аксетилю по активности в отношении респираторных возбудителей (пневмококков и гемофил), недостаточно хорошо проникает в жидкость среднего уха, поэтому не рекомендуется для лечения острых средних отитов.

**Цефалоспорины III поколения** назначают для терапии тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций. Препараты без антисинегнойной активности для парентерального введения (цефотаксим, цефтриаксон) применяют для лечения тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных стрептококками, пневмококками, гемофилами, менингококками, энтеробактериями. Это тяжелые формы инфекций дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого и эмпиема плевры — в комбинации с препаратами с антианаэробной активностью), мочевых путей, инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами), генерализованный сальмонеллез, менингит и сепсис.

Эти препараты можно использовать для лечения некоторых инфекций в амбулаторной практике, например при острой гонорее (цефтриаксон), а также при остром среднем отите у детей (цефтриаксон 1 раз в день внутримышечно 3 дня).

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефопе-разон, цефтазидим) применяют при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Антисинегнойные цефалоспорины обычно являются одним из обязательных компонентов при комбинированной антибиотикотерапии инфекций на фоне нейтропении. Данные препараты обладают более низкой активностью против *S. pneumoniae*, вследствие чего не рекомендуются для терапии пневмококковых инфекций.

Цефоперазон/сульбактам назначают по тем же показаниям, что и цефоперазон, но он имеет преимущества при лечении абсцессов легких, эмпиемы плевры, интраабдоминальных и тазовых инфекций вследствие высокой антианаэробной активности, а также инфекций, вызванных бактериями рода аци-нетобактер.

Использование цефалоспоринов III и IV поколения для периоперационной профилактики в хирургии нерационально прежде всего из-за их недостаточной активности против *S. aureus*.

Показания к назначению пероральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим и цефтибутен) ограничены и включают случаи ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III поколения, инфекции мочевых путей, особенно у детей и беременных и кормящих, инфекции дыхательных путей (цефтибутен не рекомендуется при возможной пневмококковой этиологии).

**Цефалоспорины IV поколения** используют для терапии тяжелых, преимущественно нозокомиальных, инфекций, вызванных резистентными возбудителями (энтеробактериями — энтеробактером, цитробактером, серрацией и про-виденцией, резистентными к цефалоспоринам II и III поколения в результате гиперпродукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса AtrC, а также *P. aeruginosa*), в том числе пневмонии, осложненных инфекций мочевых путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекций (в сочетании с антианаэробными препаратами), при менингите, сепсисе и ней-тропенической лихорадке.

### Лекарственные взаимодействия цефалоспоринов

Не рекомендуется смешивать цефалоспорины с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе. Следует соблюдать рекомендации производителя по использованию определенных растворителей. На всасывание пероральных цефалоспоринов в кишечнике может влиять пища; одновременный прием антацидов снижает их всасывание, поэтому между приемом этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений. Цефоперазон дает дисульфирамоподобный эффект, поэтому недопустимо употреблять алкоголь во время терапии этим препаратом.

### 31.7. Клиническая фармакология азтреонама

Единственным представителем монобактамов (моноциклических р-лактамов), используемым в клинической практике, является азтреонам.

**Спектр активности.** Азтреонам обладает узким спектром антимикробной активности — действует только на грамотрицательные аэробные бактерии, нейссерии, гемофил, *M. catarrhalis*, энтеробактерии (*E. coli*, энтеробактеры, протеи, клебсиеллы, серрации, провиденции и др.) и *P. aeruginosa*. Азтреонам не действует на грамположительные бактерии и анаэробы.

**Фармакокинетика.** Азтреонам вводят только парентерально. Хорошо проникает в различные биологические жидкости, органы и ткани. Не метаболизируется, выводится преимущественно почками (55—74%).  $T_{1/2}$  1,5—2 ч, практически не изменяется при циррозе печени, при почечной недостаточности увеличивается до 6—8 ч.

Азтреонам хорошо переносится. При применении азтреонама не отмечено аллергических реакций у пациентов с гиперчувствительностью немедленного типа к пенициллинам, но описаны редкие случаи перекрестной аллергии с цефтазидимом.

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы азтреонама.

**Показания.** Азтреонам применяют для терапии инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями, как альтернатива аминогликозидам. Его можно назначать в комбинации с пенициллинами и цефалоспоринами (но не имипенемом!), аминогликозидами, фторхинолонами, линкозамидами, ванкомицином, метронидазолом.

### 31.8. Клиническая фармакология карбапенемов

Карбапенемы, как и пенициллины и цефалоспорины, содержат в своей структуре β-лактамовое кольцо и поэтому входят в семейство β-лактамов. В России применяют два антибиотика из группы карбапенемов: имипенем и меропенем.

**Микробиологическая характеристика.** Карбапенемы выгодно отличает от других β-лактамов ряд особенностей: наиболее широкий спектр активности из всех (β-лактамов, устойчивость к действию плазмидных и хромосомных β-лактамаз,

низкая частота приобретенной резистентности, отсутствие у возбудителей перекрестной резистентности с пенициллинами и цефалоспоридами.

**Спектр активности.** Имипенем и меропенем обладают самым широким спектром активности из всех ныне известных антибактериальных препаратов, который включает большинство клинически значимых аэробных и анаэробных бактериальных возбудителей (табл. 31.7).

В отношении грамотрицательных микроорганизмов меропенем более активен, чем имипенем. Меропенем менее активен, чем имипенем, в отношении грамположительных микроорганизмов. Карбапенемы высокоактивны в отношении пневмококков, в том числе пенициллинорезистентных штаммов, анаэробов, включая возбудителей интраабдоминальных инфекций.

**Фармакокинетика.** Карбапенемы не всасываются при приеме внутрь. После парентерального введения быстро и в высокой концентрации распределяются в жидкостях и тканях организма, включая спинномозговую жидкость. Выделяются почками путем гломерулярной фильтрации. Одной из особенностей имипенема является его гидролиз в почках ферментом дегидропептидазой I, разрушающей 60—95% введенной дозы препарата. При этом концентрация активного препарата в моче недостаточна для эрадикации возбудителей при инфекциях мочевых путей. Для снижения метаболизма имипенема в почках применяют ингибитор дегидропептидазы I циластатин, обладающий сходным с имипенемом фармакокинетическим профилем. В настоящее время имипенем используют в клинической практике в комбинации с циластатином 1:1 под торговым названием тиенам. В отличие от имипенема меропенем стабилен к действию дегидропептидазы I.

**Таблица 31.7.** Спектр активности карбапенемов

Микроорганизмы	Чувствительны	Резистентны	Примечания
Грамотрицательные аэробы. Меропенем превосходит по активности имипенем	Enterobacteriaceae; Неферментирующие бактерии: P. aeruginosa, Acinetobacter spp., H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis	B. cereus, S. maltophilia, Flavobacterium spp.	К карбапенемам чувствительны нозокомиальные штаммы энтеробактерий, резистентные к другим антибиотикам. Меропенем более активен против штаммов P. aeruginosa, частота резистентности которой к имипенему может достигать 15-30%
Грамположительные аэробы. Имипенем	S. pyogenes; S. pneumoniae; метицил-	Метициллино-резистентные стафилококки, E.	

превосходит по активности меропенем	линочувствительные стафилококки, <i>E. faecalis</i>	<i>faecium</i>	
Анаэробы. Меропенем превосходит по активности имипенем	<i>B. fragilis</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>C. perfringens</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp.	<i>C. difficile</i>	Меропенем обладает более значимой активностью против <i>C. difficile</i> , поэтому при его применении не зарегистрировано случаев развития псевдомембранозного колита
Другие		Микобактерии; хламидии; микоплазмы	

Фармакокинетические характеристики карбапенемов представлены в табл. 31.8.

**НЛР.** Карбапенемы хорошо переносятся с низкой частотой развития НЛР. Наиболее часто отмечаются реакции в месте введения препаратов и реакции желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота и рвота. Тошнота и рвота чаще возникают при приеме имипенема, поэтому его следует вводить внутривенно капельно в дозе 0,5 г в течение 20—30 мин. При использовании меропенема тошнота и рвота отмечаются реже, что позволяет вводить его внутривенно струйно.

У пациентов с аллергией на β-лактамы возможна перекрестная аллергическая реакция немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница и др.) на карбапенемы.

В очень редких случаях при терапии имипенемом отмечается повышение судорожной готовности, что может приводить к возникновению судорог у 0,2—1,5% пациентов с определенными факторами риска (черепно-мозговая травма, инсульт, эпилепсия, почечная недостаточность, пожилой возраст, превышение рекомендованных доз имипенема). Меропенем не влияет на судорожную готовность, что позволяет применять его для лечения менингита.

**Показания.** Широкий спектр антимикробной активности карбапенемов в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов делает их препаратами для эмпирической монотерапии тяжелых, угрожающих жизни инфекций. Это нозокомиальные инфекции, тяжелые инфекции полимикробной этиологии (особенно вызванные ассоциациями аэробов и анаэробов) мягких тканей, костей, дыхательных путей, брюшной полости и малого таза, осложненные инфекции мочевых путей при невозможности применять фторхинолоны, инфекции у пациентов с нейтропенией, бактериальный менингит (только меропенем), а также случаи неэффективной эмпирической терапии тяжелых инфекций у пациентов, получавших другие антибиотики.

**Таблица 31.8.** Фармакокинетические характеристики меропенема и имипенема

Фармакокинетические параметры	Меропенем	Имипенем
Связывание с белками, %	2	13-21
T <sub>1/2</sub> , Ч	0,96	0,93
Особенности распределения, проникновение через гематоэнцефалический барьер	Создают высокие концентрации в большинстве органов и тканей, проникают через гематоэнцефалический барьер, при воспалении мозговых оболочек концентрации в спинномозговой жидкости составляют 15-20% уровня в плазме	
Метаболизм	Нет	Инактивируется в почках ферментом дегидропептидазой I, для ингибирования которой необходим циластатин; внепочечный метаболизм 25%
Пути выведения	Почки, 65-79% в неизменном виде	Почки 70% в неизменном виде, 25-29% в виде метаболитов

Имипенем и меропенем в одинаковых дозах обладают равной клинической эффективностью. Монотерапия карбапенемами является такой же действенной, а в ряде случаев превосходит по эффективности традиционно применяемые препараты и их комбинации.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При приготовлении растворов карбапенемов для парентерального введения следует использовать только рекомендованные производителями растворители. Недопустимо смешивать карбапенемы с другими препаратами в одной инфузионной системе.

Карбапенемы нельзя комбинировать с другими β-лактамами (пенициллинами, цефалоспорины и азтреонамом) ввиду антагонизма.

При одновременном применении имипенема/циластатина с циклоспорином или теофиллином увеличивается риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительными нарушениями функции почек.

### 31.9. Клиническая фармакология аминогликозидов

Аминогликозиды — это антибиотики, которые давно используются в клинической практике. Несмотря на появление новых антибактериальных препаратов, аминогликозиды незаменимы при лечении ряда инфекций. Аминогликозиды являются бактерицидными антибиотиками. В настоящее время выделяют 3 поколения аминогликозидов:

- I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин;

- II поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин;
- III поколение: амикацин.

**Спектр активности.** Аминогликозидам II и III поколения свойственна дозозависимая бактерицидная активность против грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Аминогликозиды активны против стафилококков, кроме метициллинорезистентных штаммов. Стрептомицин и канамицин действуют на *M. tuberculosis*, а амикацин более активен против *M. avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды неактивны в отношении *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.). Более того, резистентность *S. pneumoniae*, *S. maltophilia* и *B. cepacia* к аминогликозидам можно использовать при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то что аминогликозиды *in vitro* активны против гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не установлена.

**Фармакокинетика.** Фармакинетические параметры аминогликозидов приведены в табл. 31.9.

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому их вводят парентерально (кроме неомицина). После внутримышечного введения препараты 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.

**Таблица 31.9.** Фармакокинетические параметры аминогликозидов

Препарат	T <sub>1/2</sub> , Ч	Связь с белками, %	Время достижения C <sub>max</sub> , 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

Аминогликозиды не метаболизируются.

Пиковые концентрации аминогликозидов 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. Высокие концентрации создаются в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в спинномозговой жидкости достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

**Экскреция.** Аминогликозиды выводятся 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 снижается. У пожилых в результате возрастного снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться.  $T$  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.

**НЛР.** 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 проявления НЛР.

Нефротоксический эффект может значительно увеличить или уменьшить частоту мочеиспусканий или количество мочи, вызвать повышенную жажду, снижение клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Факторами риска нефротоксичности являются исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, ванкомицин, петлевые диуретики, циклоспорин).

Ототоксичность проявляется снижением слуха, шумом, звоном или ощущением заложенности в ушах. Факторами риска являются пожилой возраст, исходные нарушения слуха, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное назначение других ототоксичных препаратов.

Вестибулотоксичность проявляется нарушением координации движений, головокружением. Чаще развивается у пациентов пожилого возраста, при исходных вестибулярных расстройствах, использовании высоких доз, длительных курсов лечения.

Нервно-мышечная блокада проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), ботулизм, одновременное или предшествующее применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: внутривенное введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

**Правила дозирования аминогликозидов.** У взрослых пациентов возможны традиционное парентеральное введение 2-3 раза в сутки и однократное введение

всей суточной дозы.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию. Многочисленные клинические исследования показали, что эффективность лечения при однократном введении аминогликозидов такая же, как при традиционном, а нефротоксичность выражена меньше. К тому же при однократном введении суточной дозы снижаются экономические затраты. Однако однократное введение аминогликозидов не показано при лечении бактериального эндокардита.

На выбор дозы аминогликозидов влияют масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов рассчитывают на килограмм должной массы тела. Поскольку аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, необходима коррекция дозы; рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу увеличивают на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях мочевых путей - минимальные или средние дозы. Максимальные дозы не следует назначать пожилым.

У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно снижают. Это достигается снижением разовой дозы или увеличением интервалов между введениями.

Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от ряда причин, для достижения максимального клинического эффекта при одновременном снижении риска НЛР проводят терапевтический лекарственный мониторинг.

**Показания.** Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также бактериального эндокардита. Стрептомицин и канамицин применяют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяют только внутрь и местно.

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения внебольничных пневмоний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков против основного возбудителя — пневмококка.

Ошибочно назначение аминогликозидов для терапии шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально). Аминогликозиды клинически неэффективны против внутриклеточных возбудителей.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для лечения стафилококковых инфекций, поскольку существуют более эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не следует применять для лечения неосложненных инфекций мочевых путей, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Аминогликозиды нельзя смешивать в одном

шприце или одной инфузионной системе с  $\beta$ -лактамными антибиотиками и гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

Токсические эффекты усиливаются при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиливается нервно-мышечная блокада при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять экскрецию аминогликозидов.

### 31.10. Клиническая фармакология гликопептидов

Группа гликопептидов включает два природных антибиотика — ванкомицин и тейкопланин. Возрастание интереса к гликопептидам обусловлено увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. При инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам, гликопептиды являются препаратами выбора.

**Фармакодинамика.** Гликопептиды оказывают преимущественно бактериостатическое действие.

**Спектр активности.** Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA), стрептококков, пневмококков (включая штаммы, резистентные к пенициллину), энтерококков, пептострептококков, листерий, кори небактерий, клостридий (включая *C. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы резистентны к гликопептидам.

При исследовании *in vitro* выявлены некоторые различия в природной активности и приобретенной резистентности: более высокая активность тейкопланина в отношении *S. aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S. pneumoniae*) и энтерококков, а ванкомицина — в отношении коагулазонегативных стафилококков.

В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA, VRSA) или к ванкомицину и тейкопланину (GISA).

В отделениях интенсивной терапии США в настоящее время возросла резистентность *E. faecium* (VRE) к ванкомицину. Некоторые ванкомицинорезистентные штаммы энтерококков сохраняют чувствительность к тейкопланину.

**Фармакокинетика.** Гликопептиды используют только парентерально, так как они практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность тейкопланина при внутримышечном введении около 90%. Длительный  $T_{1/2}$  тейкопланина (40-70 ч) позволяет назначать его 1 раз в сутки.  $T_{1/2}$  ванкомицина 6—8 ч.

Гликопептиды не метаболизируются.

Выводятся почками в неизмененном виде, при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

НЛР:

- обратимое нарушение выделительной функции (увеличение уровня креатинина и мочевины в крови, анурия). Частота при применении ванкомицина 5-40%, тейкопланина менее 1% случаев. Остаточная концентрация ванкомицина в крови не должна превышать 10 мг/л. Риск развития повышен у пожилых, при заболеваниях почек, гиповолемии, длительном применении;

- головокружение, головная боль;

- снижение слуха, вестибулярные нарушения при применении ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек);

- специфическая реакция на быстрое внутривенное введение ванкомицина — синдром «красного человека», который проявляется покраснением лица и верхней части туловища, кожным зудом, болью за грудиной и тахикардией в результате высвобождения гистамина из тучных клеток;

- сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко);

- обратимая лейкопения, тромбоцитопения (редко);

- тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы;

- флебиты, боль, жжение в месте введения.

При использовании гликопептидов имеется риск нейро- и ототоксического действия на плод. Эти ЛС могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсibilизацию ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

**Показания к применению гликопептидов:**

- инфекции, вызванные MRSA;

- стафилококковые инфекции при аллергии к β-лактамам;

- тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *S. 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* со сниженной чувствительностью к пенициллину;

- эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию:

- инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);

- катетер-ассоциированный сепсис;

- посттравматический или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспорином III поколения или фторхинолонами);

- перитонит при перитонеальном диализе;

- фебрильная нейтропения (при неэффективности стартовой терапии).

- антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C. difficile* (внутрь).

Профилактическое применение:

- периоперационная профилактика при ортопедических и кардиохирургических операциях с высокой частотой распространения MRSA или при аллергии на β-лактамы;
- профилактика эндокардита у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к гликопептидам.

**Взаимодействие с другими ЛС.** С местными анестетиками — возможность гистаминовой реакции, с аминогликозидами, фуросемидом, этакриновой кислотой — риск ото- и нефротоксичности, с аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксином В, циклоспорином, петлевыми диуретиками - риск нейротоксичности.

### 31.11. Клиническая фармакология макролидов

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основой химической структуры которых является макроциклическое лактонное кольцо. В клинической практике применяют 3 группы макролидов: 14-, 15- и 16-членные (в зависимости от числа атомов углерода в кольце):

- 14-членные: эритромицин, рокситромицин, кларитромицин;
- 15-членные: азитромицин;
- 16-членные: мидекамицин, спирамицин, джозамицин.

**Механизм действия.** Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Макролиды оказывают преимущественно бактериостатическое действие. Однако в высоких концентрациях они могут действовать бактерицидно на р-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудители коклюша и дифтерии.

**Спектр активности.** Макролиды высокоактивны против грамположительных кокков, таких, как р-гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), за исключением метициллинорезистентных штаммов. Действуют на возбудитель коклюша (*B. pertussis*), дифтерийную палочку (*C. diphtheriae*), моракселлу (*M. catarrhalis*), легионеллы (*Legionella spp.*), кампилобактеры (*Campilobacter spp.*), листерии (*Listeria spp.*), хламидии (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*), микоплазмы (*M. pneumoniae*), уреаплазмы (*U. urealyticum*).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин превосходит все другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки (*H. influenzae*). Кларитромицин по сравнению с другими макролидами более активен против хеликобактера (*H. pylori*) и атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae* и др.). Спирамицин активен в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium spp.*).

**Резистентность микрофлоры к макролидам.** Приобретенная резистентность к макролидам может развиваться путем модификации мишени на рибосомах, а также с помощью активного выталкивания (эффлюкс) препаратов из микробной клетки или бактериальной инактивации. При этом полная резистентность микроорганизмов бывает перекрестной к 14- и 15-членным макролидам,

исключение составляют 16-членные препараты.

**Фармакокинетика.** Всасывание макролидов в желудочно-кишечном тракте зависит от вида препарата, его лекарственной формы и присутствия пищи. Пища существенно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени — других макролидов и практически не влияет на биодоступность кларит-ромицина и спирамицина. Макролиды относятся к тканевым антибиотикам, поэтому их пиковые концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Метаболизируются в печени.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы. Наибольший процент отмечается у рокситромицина - более 90, наименьший — у спирамицина - менее 20. Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации во многих органах и тканях (миндалины, придаточные пазухи носа, легкие, предстательная железа и др.). Они хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Макролиды плохо проходят через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры. Проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко.

Метаболиты макролидов выделяются с желчью. Почечная экскреция составляет 5—10%.  $T_{1/2}$  различных препаратов колеблется от 1,5 г (эритромицин) до 65 ч (азитромицин). При почечной недостаточности  $T_{1/2}$  большинства макролидов не изменяется, а при циррозе печени значительно увеличивается.

**НЛР.** Макролиды являются одной из самых безопасных групп антибиотиков. Аллергические реакции встречаются очень редко. Эритромицин у 30—35% пациентов вызывает дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, обладает умеренной гепатотоксичностью (чаще это проявляется транзиторным повышением активности печеночных ферментов). Другие препараты переносятся значительно лучше. При внутривенном введении могут быть тромбофлебиты из-за местнораздражающего действия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Взаимодействия макролидов с другими ЛС основываются на ингибировании активности микросомальных ферментов печени (система цитохрома P450). По степени ингибирования макролиды распределяются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Клинически важное значение имеет взаимодействие эритромицина и кларитромицина с непрямые антикоагулянтами (варфарин), теофиллином, противосудорожными препаратами (карбамазепин, вальпроевая кислота), циклоспорином, в результате которого повышается риск развития НЛР. Сочетание макролидов (кроме спирамицина) с цизапридом очень опасно ввиду высокого риска развития тяжелых желудочковых аритмий. Антациды замедляют всасывание макролидов из желудочно-кишечного тракта.

**Показания:**

- инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз);
- токсоплазмоз (спирамицин);

- кампилобактериальные инфекции (эритромицин);
- эрадикация *H. pylori* (кларитромицин);
- криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин);
- ородентальные инфекции (периодонтит, периостит);
- тяжелая угревая сыпь;
- профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium*, у больных с ВИЧ-инфекцией (кларитромицин, азитромицин).

С профилактической целью макролиды применяют при:

- коклюше (лицам, контактировавшим с больными, — эритромицин);
- менингококковом менингите (спирамицин);
- ревматизме (при аллергии на пенициллин);
- малярии (азитромицин);
- деконтаминации кишечника перед операциями на толстой кишке (эритромицин в сочетании с канамицином).

**Противопоказания.** Макролиды противопоказаны при гиперчувствительности к ним.

**Предостережения.** При беременности не рекомендуется применять кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин и джозамицин.

**Лактация.** Кормящим женщинам не следует назначать спирамицин и мидекамицин, так как препараты проникают в грудное молоко.

**Педиатрия.** Безопасность применения до 6 мес не определена для кларитромицина.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) увеличивается  $T_{1/2}$  кларитромицина и рокситромицина. При заболеваниях печени с осторожностью следует применять эритромицин, рокситромицин и джосамицин, при тяжелых заболеваниях печени дозу кларитромицина снижают.

Растворы эритромицина, кларитромицина и спирамицина оказывают выраженное местнораздражающее действие, поэтому их следует вводить внутривенно медленно.

**Нельзя вводить макролиды внутривенно струйно и внутримышечно.**

### 31.12. Клиническая фармакология линкосамидов

Группа линкосамидов представлена природным антибиотиком линкомицином и его полусинтетическим аналогом клиндамицином, который имеет более высокую активность *in vitro*. Спектр антимикробной активности достаточно узкий. Используют преимущественно в качестве препаратов второго ряда при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, а также при неспорообразующей анаэробной инфекции. Быстро развивается перекрестная с макролидами резистентность стафилококков к обоим препаратам.

**Фармакодинамика.** Бактериостатический эффект обусловлен ингибированием синтеза белка на рибосомах. Бактерицидный эффект может проявиться при высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов.

**Спектр активности.** Наиболее чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы - пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство

штаммов *B. fragilis*). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших — токсоплазм, пневмоцист, *P. falciparum*.

**Фармакокинетика.** Клиндамицин лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность 90%, не зависит от приема пищи, биодоступность линкомицина всего 30%, а в присутствии пищи снижается до 5%. Метаболизируются в печени.

Хорошо проникают в различные ткани и органы. Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костях, желчи. Проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический барьер.

Выводятся преимущественно через желудочно-кишечный тракт, с мочой экскретируется 10-30% принятой дозы. *T* линкомицина 4—6 ч, клиндамицина несколько меньше. Эти величины при почечной недостаточности не изменяются, но могут значительно возрасти при тяжелой патологии печени. **НЛР:**

- боли в животе, диарея, тошнота, рвота, псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина). Меры помощи: при подозрении на псевдомембранозный колит (жидкий стул с примесью крови) препарат отменяется, проводится ректороманоскопическое исследование. Проводится восстановление водно-электролитного баланса, назначаются антибиотики, активные против *S. difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид;

- сыпь, покраснение кожи, зуд;

- нейтропения (может проявляться болями в горле и лихорадкой), тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями);

- клиндамицин может концентрироваться в печени плода. Клиндамицина фосфат для инъекций содержит бензиловый спирт, с которым связывают развитие синдрома фатальной асфиксии у новорожденных;

- при лактации нежелательные эффекты не обнаружены.

#### **Показания:**

- инфекции нижних отделов дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема;

- инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу;

- инфекции костей и суставов,

- интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы;

- инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции;

- хлорохинорезистентная тропическая малярия, вызываемая *P. falciparum* (только клиндамицин в сочетании с хинином);

- токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином). При тяжелых инфекциях линкосамиды следует сочетать с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды и др.).

#### **Противопоказания:**

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков);

- повышенная чувствительность к линкосамидам или доксорубину;

- беременность;
- лактация;
- при терминальной почечной или печеночной недостаточности необходимо снизить дозу.

**Лекарственные взаимодействия линкосамидов** приведены в табл. 31.12.

### 31.13. Клиническая фармакология тетрациклинов

К группе тетрациклинов относятся природный антибиотик тетрациклин и полусинтетический препарат доксициклин. Общие свойства антибиотиков этой группы:

- бактериостатическое действие;
- широкий спектр активности, но высокая вторичная резистентность многих бактерий;
- перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы;
- высокая частота НЛР.

**Таблица 31.12.** Лекарственные взаимодействия линкосамидов

Препарат	Усиление эффекта и/или токсического действия	Снижение эффекта
Ингаляционные наркотические средства или миорелаксанты	Нервно-мышечная блокада мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания Для снятия блокады необходимы антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид	
Опиоидные анальгетики	Угнетение дыхания вплоть до апноэ	
Каолин- и аттапульгит-содержащие противодиарейные препараты		Снижают всасывание линкосамидов в желудочно-кишечном тракте, необходимы интервалы 3-4 ч между приемами препаратов
Хлорамфеникол или макролиды		Антагонизм

**Спектр антимикробной активности** включает грамположительные кокки (однако в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, стрептококков и большинства стафилококков); грамположительные палочки (листерии, возбудители сибирской язвы); грамотрицательные бактерии (иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, гемофилы, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии; многие штаммы *E. coli*, сальмонелл и шигелл устойчивы); анаэробы (клостридии, кроме *C. difficile*; фузобактерии); трепонемы, риккетсии, хламидии,

микоплазмы, актиномицеты. Доксициклин активен в отношении малярийного плазмодия.

**Фармакокинетика.** Биодоступность доксициклина 90-100% и практически не зависит от пищи. Биодоступность тетрациклина натощак 75%, при приеме с пищей снижается в 2 раза. Максимальная концентрация препаратов в сыворотке крови достигается через 1-3 ч после приема внутрь.

Метаболизм тетрациклинов осуществляется в печени.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма. Доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Концентрации в спинномозговой жидкости составляют 10—25% уровня в сыворотке крови, в желчи в 5—20 раз выше, чем в крови. Тетрациклины проникают через плаценту и в грудное молоко в высоких концентрациях.

Выведение тетрациклина осуществляется преимущественно почками, при почечной недостаточности значительно замедляется. Доксициклин в отличие от тетрациклина имеет более высокую липофильность, поэтому выводится не только почками, но и через желудочно-кишечный тракт, причем у пациентов с почечной недостаточностью этот путь является основным. Доксициклин имеет более длительный  $T_{1/2}$  (15-24 ч), чем тетрациклин (8 ч).

НЛР:

- аллергические реакции;
- общее катаболическое действие, угнетение белкового обмена, гиперазотемия;
- диспепсические расстройства, эрозии пищевода;
- суперинфекции, включая кандидоз желудочно-кишечного тракта и влагалища;
- у детей нарушение образования костной и зубной ткани: дисколорация (изменение цвета) зубов, дефекты эмали, замедление линейного роста костей;
- фотодерматит (чаще Доксициклин);
- гепатотоксичность вплоть до некрозов печени, особенно при нарушении функции печени и быстром внутривенном введении;
- повышение внутричерепного давления при длительном приеме.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина (но не доксициклина), так как при взаимодействии с катионами кальция, магния, алюминия, которые содержатся в пище, особенно в молочных продуктах, и в антацидах, образуются нерастворимые хелатные соединения.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты ускоряют метаболизм доксициклина в печени и почти в 2 раза укорачивают его  $T_{1/2}$ . Аналогичные явления возможны у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

**Показания:**

- инфекции верхних дыхательных путей — острый синусит (доксициклин);
- инфекции нижних дыхательных путей — обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (доксициклин);
- инфекции желчных путей;
- ородентальные инфекции — периодонтит и др. (доксициклин);

- иерсиниоз (доксициклин);
- эрадикация *H. pylori* (тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами);
- угревая сыпь при неэффективности местной терапии (доксициклин);
- сифилис (при аллергии на пенициллин);
- уретрит, вызванный хламидиями, микоплазмами, уреаплазмами (доксициклин);
- риккетсиозы;
- особо опасные инфекции: чума (в сочетании со стрептомицином), холера (доксициклин);
- зоонозные инфекции: лептоспироз, бруцеллез, туляремия (в сочетании со стрептомицином).

**Противопоказания.** Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

### 31.14. Клиническая фармакология хлорамфеникола

Хлорамфеникол имеет широкий спектр активности. На пневмококк, менингококк и гемофильную папочку действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору — бактериостатически. Применение хлорамфеникола ограничено из-за его способности вызывать тяжелые НЛР (в первую очередь гематологические) и вторичной резистентности многих возбудителей.

**Спектр антимикробной активности.** Грамположительные кокки — стрептококки, включая пневмококки (кроме пенициллинорезистентных); стафилококки (однако многие штаммы устойчивы); энтерококки. Грамотрицательные кокки — менингококки, гонококки, моракселла. Грамотрицательные палочки - гемофильная (включая ампициллинорезистентные штаммы), кишечная, сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы, иерсинии (в России 50—90% шигелл и более 10% сальмонелл устойчивы). Риккетсии. Анаэробы — клостридии, анаэробные кокки, бактероиды (включая *B. fragilis*).

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность 70—80% и не зависит от пищи. Препарат метаболизируется в печени. Хорошо распределяется в организме, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, создает высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, желчи. Выделяется через почки преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности дозу можно не снижать.  $T_{1/2}$  у взрослых 1,5—3,5 ч, у детей 3—6,5 ч.

#### НЛР

- Гематотоксичность:
- обратимая — ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия;
- необратимая — потенциально фатальная апластическая анемия. Встречается редко (1 случай на 10 000-40 0000 больных), может развиваться через 6-8 нед после отмены препарата, после однократного приема и даже местного применения.
- «Серый» синдром: у новорожденных препарат кумулирует и оказывает кардиотоксическое действие, что ведет к коллапсу и сердечной недостаточности. При этом кожные покровы приобретают серый оттенок.

- Гепатотоксичность.
- Нейротоксичность: поражение зрительного нерва, периферические полинейропатии.

- Диспепсические расстройства.

**Показания.** Высокая частота и опасность НЛР при всех приведенных ниже показаниях заставляет рассматривать хлорамфеникол как резервный антибиотик.

- Бактериальный менингит;
- абсцесс мозга;
- интраабдоминальные и тазовые инфекции;
- генерализованные формы сальмонеллеза;
- брюшной тиф;
- риккетсиоз;
- газовая гангрена.

### 31.15. Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов

Хинолоны, синтетические антибактериальные препараты, делятся на 4 поколения, причем 3 последних являются фторированными (фторхинолонами).

Хинолоны I поколения имеют узкий спектр активности и многие из них (оксолиновая и пипемидовая кислоты) в настоящее время утратили свое значение. Значительно более широкий антимикробный спектр и высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволяют применять их для лечения инфекций различной локализации.

I поколение: налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота.

II поколение: цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлокса-цин, ломефлоксацин.

III поколение: левофлоксацин, спарфлоксацин.

IV поколение: моксифлоксацин, клинафлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин.

**Механизм действия.** Хинолоны оказывают бактерицидное действие, инактивируя ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК микробной клетки.

**Спектр активности.** Хинолоны воздействуют на грамотрицательные бактерии - кишечную палочку (*E. coli*), шигеллы, сальмонеллы, протей (*Proteus spp.*), клебсиеллу (*Klebsiella spp.*). Как было отмечено выше, фторхинолоны имеют более широкий спектр активности, к ним чувствительны:

- стафилококки (в том числе PRSA и некоторые MRSA);
- грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *M. catarrhalis*);
- грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактер, клебсиелла, серрация, провиденция, цитробактер, морганелла), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), а также кампилобактеры и легионеллы, *M. tuberculosis*.

**Фармакокинетика.** Все хинолоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, пища может замедлить их всасывание, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Степень метаболизма препаратов

данной группы в печени зависит от вида препарата: наиболее активно метаболизируются в печени налидиксовая и оксолиновая кислоты, пефлоксацин, наименее — пипемидовая кислота, офлоксацин и ломефлоксацин. Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, многих органах и тканях, создавая при этом терапевтически значимые концентрации в моче.

Фторхинолоны имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации во многих органах и тканях, проникают внутрь клеток. Наиболее высокие тканевые концентрации создают офлоксацин и ломефлоксацин, наименьшие — норфлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин проникают через гематоэнцефалический барьер.

Выводятся из организма преимущественно почками, частично с желчью. При нарушении функции почек выведение препаратов замедляется, особенно офлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов, при тяжелой печеночной недостаточности — дозы пефлоксацина. При гемодиализе фторхинолоны удаляются из крови в незначительных количествах (10—30%).

**Микробиологические особенности хинолонов II поколения.** Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы, не действуют на трепонемы, листерии и большинство анаэробов.

**Микробиологические особенности хинолонов III поколения.** Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков, включая пенициллинорезистентные, и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

**Микробиологические особенности хинолонов IV поколения.** По антипневмококковой активности и действию на атипичные возбудители превосходят хинолоны предшествующих поколений, обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.).

**НЛР хинолонов.** Диспепсические расстройства; цитопении; гемолитическая анемия; понижение порога судорожной активности; гепатотоксичность.

**НЛР фторхинолонов.** Торможение развития хрящевой ткани, поэтому противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей можно применять только по особым показаниям, в редких случаях возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых); удлинение интервала Q—T на ЭКГ, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий; фотодерматиты, влияние на ЦНС — в редких случаях вызывают судороги, психозы, галлюцинации.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Хинолоны I поколения не следует сочетать с нитрофуранами, так как резко снижается эффект.

Всасывание фторхинолонов ухудшается при одновременном приеме антацидов, препаратов, содержащих кальций или алюминий, препаратов железа, сукралфата.

Фторхинолоны (особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина в печени и повышать его концентрацию в крови.

При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности вплоть до развития судорог.

**Показания.** Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония), инфекции желчных путей, инфекции мочевых путей, простатит, интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами), кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез), тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов, гонорея, туберкулез (ципорфлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин как препараты второго ряда).

**Противопоказания** для всех хинолонов. Аллергические реакции на препараты группы хинолонов, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения: тяжелые нарушения функции печени и почек, тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для хинолонов II-IV поколения: детский возраст, кормление грудью.

**Предостережения.** Применение фторхинолонов не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы. Однако не исключается возможность их назначения по жизненным показаниям.

У пожилых пациентов увеличивается риск разрывов сухожилий, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов.

### 31.16. Клиническая фармакология нитроимидазолов

Группа нитроимидазолов представлена синтетическими препаратами (метронидазол, тинидазол, орнидазол) с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших.

**Фармакодинамика.** Нитроимидазолы избирательно воздействуют на микроорганизмы, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

**Спектр активности.** Большинство анаэробов — бактероиды (включая *B. fragilis*), клостридии (включая *C. difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. niger*, *G. vaginalis* чувствительны к нитроимидазолам. Устойчив *P. acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *B. coli*, *Leishmania spp.*), а также *H. pylori*.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность (более 80%) не зависит от приема пищи. Нитроимидазолы метаболизируются в

печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Хорошо распределяются, проходят через гематоэнцефалический (создавая высокие концентрации в спинномозговой жидкости и в ткани мозга) и плацентарный барьеры, проникают в грудное молоко, выделяются со слюной и желудочным соком. Выводятся из организма с мочой — 60—80% принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде, со стулом — до 15% медленно. При повторных введениях возможна кумуляция.  $T_{1/2}$  6-14 ч в зависимости от препарата, при почечной недостаточности не изменяется. У новорожденных может возрасти до 1 сут.

**НЛР** представлены табл. 31.13.

**Показания:**

- анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:
  - кожи, мягких тканей, костей, суставов;
  - верхних и нижних дыхательных путей (синусит, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцесс легкого);
  - ЦНС (менингит, абсцесс мозга);
  - интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
  - псевдомембранозный колит;
  - периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах;
  - протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиаз (амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга),
  - эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нитроимидазолам, органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями, I триместр беременности.

**Таблица 31.13.** НЛР нитроимидазолов

Локализация и характер НЛР	Симптомы
Желудочно-кишечный тракт	Сухость, неприятный вкус во рту, вкусовые нарушения, боли в животе, тошнота, рвота, диарея Сухость во рту способствует развитию кариеса, заболеваний околозубных тканей и кандидоза полости рта
Нервная система	Головная боль, головокружение, нарушение координации движений, атаксия, нарушения сознания, судороги, в редких случаях эпилептические припадки У пациентов с органическими заболеваниями ЦНС возрастает риск развития судорог и эпилептических припадков
Аллергические реакции	Сыпь, зуд
Гематологические реакции	Лейкопения, нейтропения При исходных нарушениях кроветворения возрастает риск развития лейкопении и нейтропении
Нарушения метаболизма	При патологии печени, пожилom возрасте может потребоваться коррекция дозы
Мутагенный и канцерогенный эффекты (в эксперименте)	Противопоказаны в I триместре беременности, во II и III триместрах их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы

Местные реакции	Флебиты и тромбозы после внутривенного введения Метронидазол и тинидазол могут окрашивать мочу в темный цвет
-----------------	--

Применение нитроимидазолов в период грудного вскармливания не рекомендуется, так как концентрации метронидазола и его метаболитов в плазме крови ребенка составляют 10-20% концентраций в крови матери.

**Взаимодействие с другими ЛС.** На фоне применения нитроимидазолов нарушается метаболизм алкоголя и может возникнуть дисульфирамоподобная реакция. Нитроимидазолы усиливают эффекты непрямых антикоагулянтов. Циметидин и другие ингибиторы метаболизма нитроимидазолов усиливают, а фенобарбитал, рифампицин и другие индукторы микросомального окисления ослабляют эффект нитроимидазолов.

### 31.17. Клиническая фармакология ко-тримоксазола

Ко-тримоксазол принадлежит к группе антифолатов, т.е. препаратов, нарушающих метаболизм фолиевой кислоты, которая синтезируется микроорганизмами и необходима для образования нуклеиновых кислот и белков. Представляет собой комбинацию 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. Оказывает бактерицидное действие.

**Фармакодинамика.** Механизм действия сульфаниламидного компонента обусловлен сходностью его структуры с парааминобензойной кислотой (ПАБК), которая является одной из составных частей фолиевой кислоты, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот. Триметоприм, являясь структурным аналогом птеридиновой части фолиевой кислоты, нарушает следующий этап синтеза нуклеиновых кислот. Таким образом проявляется синергизм между обоими компонентами ко-тримоксазола.

**Спектр активности.** Ко-тримоксазол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных кокков: стафилококков (включая некоторые метициллинорезистентные стафилококки), пневмококков, менингококков, моракселлы, энтеробактерий (*E. coli*, протеи, шигеллы, сальмонеллы и др.); *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), пневмоцист, токсоплазм и ряда других микроорганизмов.

К ко-тримоксазолу устойчивы энтерококки, синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, бледные трепонемы и анаэробы.

**Фармакокинетика.** Ко-тримоксазол хорошо всасывается при приеме внутрь. Биодоступность 90—100%. Максимальная концентрация в плазме крови развивается через 2—4 ч.

Частично метаболизируется в печени.

Проникает через многие тканевые барьеры. Связь компонентов (триметоприм и сульфаметоксазол) с белками плазмы крови 45 и 66% соответственно.

Экскретируется с мочой, преимущественно в неизмененном виде.  $T_{1/2}$  обоих компонентов 10—12 ч. Кумуляция препарата возможна при почечной

недостаточности.

**НЛР** ко-тримоксазола обусловлены его составными компонентами. Наиболее тяжелые реакции развиваются на сульфаниламидный компонент. Триметоприм переносится значительно лучше. Аллергические реакции проявляются в виде синдромов Лайелла и Стивенсона—Джонсона с появлением пузырей на коже и слизистых оболочках, выраженной интоксикацией. Возможны диспепсические явления (тошнота, рвота) и диарея. Реже отмечаются гема-тотоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения), гепатотоксичность. Сыпь и лейкопения отмечаются у 45—65% пациентов со СПИДом.

**Показания.** Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников. Однако большинство шигелл и сальмонелл резистентны к ко-тримоксазолу; инфекции мочевых путей: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит, стафилококковые инфекции. Пневмоцистная пневмония у больных СПИДом (лечение и профилактика). Нокардиоз. Токсоплазмоз. Бруцеллез.

**Противопоказания.** Аллергия на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидовые диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонил-мочевины. Детский возраст до 2 мес. Беременность (особенно I и III триместры). Конкуренция сульфаметоксазола с билирубином за связывание с белками плазмы и высокие концентрации свободного сульфаметоксазола повышают риск развития ядерной желтухи у новорожденных. Проникая в грудное молоко, сульфаметоксазол может вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты. Допустимо применение ко-тримоксазола у детей с 4—6-недельного возраста, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей. Тяжелая почечная недостаточность. Ко-тримоксазол не следует применять при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин. Тяжелые нарушения функции печени. Мегалобластическая анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Ко-тримоксазол усиливает токсическое действие непрямых антикоагулянтов, НПВС (салицилаты, индометацин), противосудорожных средств (фенитоин), пероральных противодиабетических средств, антимаболитов (метотрексат) вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма, 6-меркаптопурина, а также метотрексата, азатиоприна вследствие усиления гематотоксического действия. Снижает эффект оральных контрацептивов (ослабление контрацептивного действия), циклоспорина (усиление метаболизма), пенициллинов (ослабление бактерицидного эффекта).

### 31.18. Клиническая фармакология противотуберкулезных ЛС

В отношении *M. tuberculosis* активны множество препаратов различного происхождения, химической структуры и механизма действия. В основу современной классификации противотуберкулезных препаратов (ПТП) положены эффективность и переносимость.

Существуют ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, пипразинамид,

стрептомицин, этамбутол) и второго ряда (этионамид, протионамид, циклосерин, капреомицин, канамицин, амикацин, рифабутин, ципрофлоксацин, оф-локсацин).

Классификация Международного союза борьбы с туберкулезом основана на распределении препаратов по эффективности:

- препараты высокой эффективности - изониазид, рифампицин;
- препараты средней эффективности - стрептомицин, канамицин, флоримицин (БИОМИЦИН), циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид;
- препараты низкой эффективности - ПАСК, тиацетазон.

Классификации ПТП пока не содержат новых ЛС, включенных в стандарты химиотерапии многих стран (капреомицин, амикацин, рифабутин и фторхинолоны).

Для лечения впервые выявленного туберкулеза используют изониазид и рифампицин, а комбинации с ними пиразинамида, стрептомицина и этамбутола позволяют добиться излечения большинства пациентов. Созданы комбинированные ПТП, представляющие собой различные сочетания препаратов 1-го ряда. Опыт их применения в России пока недостаточен.

Препараты второго ряда, или резервные, применяют для лечения полирезистентного туберкулеза. Форма и тяжесть туберкулеза, характер предыдущего лечения, чувствительность *M. tuberculosis* и переносимость ПТП пациентом определяют выбор препаратов и длительность их применения.

### **Препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)**

В качестве ПТП используются следующие производные ГИНК: изониазид, фтивазид, метазад, опиниазид.

#### **Изониазид**

Изониазид — основной препарат для лечения активного туберкулеза любой локализации и его химиопрофилактики.

**Фармакодинамика.** Угнетает синтез миколевой кислоты в клеточной стенке *M. tuberculosis*. Оказывает бактерицидное действие на размножающихся и бактериостатическое — на покоящихся микобактерий. Резистентность развивается при монотерапии изониазидом в 70% случаев.

Самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза как у взрослых, так и у детей. Значительно ниже активность в отношении некоторых атипичных микобактерий (*M. kansasii* и др.).

**Фармакокинетика.** Изониазид хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, пиковые концентрации в крови достигаются через 1-3 ч после приема внутрь. Хорошо проникает в клетки и во все физиологические жидкости, в том числе плевральную, спинномозговую, асцитическую. Метаболизируется в печени, скорость инактивации детерминирована системой цитохрома P450. Различают быстрых инактиваторов, имеющих  $T_{1/2}$  менее 65 мин, и медленных инактиваторов с  $T_{1/2}$  более 170 мин. Экскреция осуществляется почками.

**НЛР.** Гепатотоксичность вплоть до изониазид-ассоциированного гепатита. Факторы риска: медленные инактиваторы, прием алкоголя во время лечения, снижение функции печени. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (2 раза в 1-й месяц, а затем ежемесячно).

Периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва,

мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия, интоксикационный психоз. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60—100 мг. Гинекомастия у мужчин, дисменорея у женщин, кушингоид, гипергликемия. Аллергические реакции: сыпь, лихорадка. Дискомфорт в животе. Артериальная гипертензия, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов. Местные реакции: флебиты при внутривенном введении.

Во время беременности изониазид проникает через плаценту и может вызвать задержку психомоторного развития ребенка, возникновение миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагии (вследствие гиповитаминоза К). Концентрация в материнском молоке соответствует плазменной, и у ребенка возможно развитие гепатита и периферических невритов.  $T_{1/2}$  изониазида у новорожденных увеличен.

Нарушение функции почек повышает риск токсичности (клиренс креатинина меньше 10 мл/мин).

Меры помощи при острой передозировке (тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги) включают промывание желудка, проведение ИВЛ, внутривенное введение барбитуратов короткого действия, пиридоксина, осмотических диуретиков, бикарбоната натрия при развитии метаболического ацидоза.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость, эпилепсия, тяжелые психозы, склонность к судорожным припадкам, полиомиелит в анамнезе, токсические гепатиты в анамнезе вследствие приема препаратов ГИНК, острая печеночная и почечная недостаточность, выраженный атеросклероз.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями изониазида и стрептомицина, так как при одновременном введении их выделение с мочой замедляется.

Рифампицин увеличивает риск гепатотоксичности.

### **Рифампицины**

Рифампицин (ПТП 1-го ряда) и рифабутин (ПТП второго ряда) имеют широкий спектр антимикробной активности.

### **Рифампицин**

Полусинтетическое производное природного рифамицина SV. Эффективно применяется не только как ПТП, но и при атипичных микобактериозах, тяжелых формах других инфекций, при которых лечение другими антибиотиками неэффективно.

**Фармакодинамика.** Специфический ингибитор синтеза РНК.

**Спектр активности** широкий бактерицидный с наиболее выраженной активностью против микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных типов, грамположительных кокков (метциллинорезистентных стафилококков, а также множественнорезистентных пневмококков). Грамотрицательные кокки *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе  $\beta$ -лактамазообразующие) чувствительны, но в процессе лечения быстро приобретают резистентность.

Рифампицин активен в отношении *H. influenzae* (в том числе резистентных к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. mono-*

*cytogenes*, *F. tularensis*, легионелл, риккетсий.

Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* умеренно чувствительны лишь некоторые штаммы *E. coli* и *P. mirabilis*.

Среди анаэробов чувствительны клостридии (включая *C. difficile*) и бактероиды (включая некоторые штаммы *B. fragilis*).

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пик концентрации в крови отмечается через 2 ч. Пища снижает биодоступность. Фармакокинетические показатели более стабильны при одномоментном приеме всей суточной дозы и курсе лечения более 10—14 дней. Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, в почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при туберкулезном менингите обнаруживается в спинномозговой жидкости в эффективных концентрациях. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется с образованием активного метаболита. Выводится из организма с желчью и мочой; с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает.  $T_{1/2}$  1-4 ч.

**НЛР.** Снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные). Повышение активности трансаминаз, уровня билирубина в крови; редко лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими туберкулостатиками. Гепатотоксичность чаще проявляется у быстрых ацетиляторов. Алкоголизм повышает риск гепатотоксичности. Новорожденным и недоношенным назначают только по жизненным показаниям в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени, а пожилым людям — в связи с возможными возрастными изменениями функции печени.

Аллергические реакции перекрестные с рифабутином: сыпь, эозинофилия, отек Квинке, кожный синдром (в начале лечения) с покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением.

Гриппоподобный синдром: головная боль, лихорадка, боли в костях.

Гематологические реакции: тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии), нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в комбинации с пиперазидом и изониазидом).

Обратимая почечная недостаточность, чаще в ассоциации с гепатоцеллюлярными нарушениями.

Красное окрашивание мочи, мокроты, слюны, слезной жидкости, контактных линз и др. (эти реакции безвредны и объясняются ярко-оранжевым цветом препарата).

Тератогенность при беременности, лактации и новорожденных назначаются по жизненным показаниям.

**Показания:**

- туберкулез (использование с другими ПТП 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 фузидовой кислотой, оксациллином, ванкомицином);
- легионеллез (в сочетании с макролидами).

Для сохранения рифампицина в резерве как основного ПТП профилактики менингита у носителей менингококка, а также профилактики инфекций, вызванных *H. influenzae* типа В вопрос о назначении рифампицина обсуждают индивидуально.

**Противопоказания.** Непереносимость и тяжелые заболевания печени.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р450, он ослабляет эффект непрямых антикоагулянтов, оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов, снижает концентрацию в крови и укорачивает действие оральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, в меньшей степени флуконазола.

Пиразинамид снижает концентрацию рифампицина в крови в результате воздействия на его печеночный или почечный клиренс.

### **Рифабутин**

Производное природного рифампицина S. Имеет некоторые отличия от рифампицина:

- активен в отношении некоторых штаммов (25—40%) *M. tuberculosis*, устойчивых к рифампицину;
- более активен против атипичных микобактерий (комплекс *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*),
- биодоступность при приеме внутрь не зависит от пищи;
- более длительный  $T_{1/2}$  — 16—45 ч;
- может вызывать увеит (особенно при сочетании с кларитромицином);
- более слабый индуктор цитохрома Р450, ускоряет метаболизм и снижает концентрацию в крови зидовудина, циклоспорина, оральных контрацептивов, пероральных гипогликемических препаратов. Взаимодействие с этамбутолом, пиразинамидом, теофиллином маловероятно;
- флуконазол или кларитромицин, ингибируя метаболизм рифабутина, повышают его концентрацию в крови;
- не применяется у детей до 14 лет, при беременности и грудном вскармливании.

### **Показания:**

- лечение инфекций, вызванных комплексом *M. avium-intracellulare* и другими атипичными микобактериями;
- профилактика атипичных микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- туберкулез различной локализации, вызванный рифампицинорезистентными, но чувствительными к рифабутину, штаммами *M. tuberculosis* (в сочетании с другими ПТП).

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, тяжелые заболевания печени, беременность, грудное вскармливание, возраст до 14 лет.

### **Пиразинамид**

Пиразинамид — синтетический препарат.

**Фармакодинамика:** слабое бактерицидное действие на *M. tuberculosis*, но

выраженное стерилизующее действие, особенно внутри макрофагов и в очагах свежего воспаления. Действует на медленно размножающиеся микобактерий, в том числе вне- и внутриклеточные. Наибольшее воздействие на персистирующие формы достигается в кислой среде. Точный механизм действия не установлен.

**Спектр активности** — *M. tuberculosis*. Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к пипразинамиду нетипична, но при монотерапии резистентность развивается очень быстро.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальный уровень в плазме достигается через 2—3 ч. Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости. Метаболизм осуществляется преимущественно в печени. 70% продуктов метаболизма выводится с мочой. Т<sub>1/2</sub> 9—12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Пипразинамид удаляется при диализе.

**НЛР.** Наиболее часто тошнота и рвота. Нарушения обмена веществ: гиперурикемия, проявляющаяся артралгией и миалгией (в отличие от подагры поражаются как крупные, так и мелкие суставы). Повышение активности трансаминаз, дозозависимая гепатотоксичность. Тромбоцитопения, сидеробластическая анемия. Лекарственная лихорадка, дизурия. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

**Показания.** Один из основных ПТП, применяемых для комбинированной 6-месячной терапии туберкулеза.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость; тяжелые заболевания печени и почек; подагра; тяжелые нарушения функции желудочно-кишечного тракта; гипотиреоз; эпилепсия; психозы.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При сочетании пипразинамида с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается. Пипразинамид усиливает бактерицидное действие фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин), применяемых при туберкулезе.

Этамбутол

Этамбутол — синтетический препарат.

**Фармакодинамика.** Ингибирует ферменты, участвующие в синтезе клеточной стенки микобактерий, оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий, эффект развивается через 1-2 дня.

**Спектр активности:** *M. tuberculosis*, а также ряд атипичных микобактерий (*M. kansasii*, *M. avium*, *M. xenopi*). Перекрестной устойчивости с другими ПТП у возбудителей не наблюдается.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме достигается через 2—4 дня. Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей, включая спинномозговую жидкость. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови в результате депонирования в эритроцитах. Выводится в основном почками как в неизменном виде (около 50%), так и в виде метаболитов (8-15%). Часть этамбутола выделяется со стулом в неизменном виде. Т<sub>1/2</sub> 3—4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

**НЛР.** Головокружение, ретроульбарный неврит, периферические поли-

нейропатии, парестезии, депрессия. Тошнота, рвота. Аллергические реакции: сыпь и др. Усиление кашля с увеличением количества мокроты.

**Показания.** Этамбутол - компонент нескольких схем химиотерапии туберкулеза, рекомендуемых в настоящее время. Препарат особенно показан при предполагаемой первичной резистентности к другим ПТП.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость; неврит зрительного нерва любой этиологии; катаракта; диабетическая ретинопатия; воспалительные заболевания глаз; детский возраст до 2-3 лет.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При одновременном сочетании с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости микобактерий к этим препаратам. Не рекомендуется одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма.

### **Циклосерин**

Синтетический препарат.

**Фармакокинетика.** Конкурентный антагонист D-аланина. Ингибирует ферменты, ответственные за синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке. В зависимости от концентрации может давать как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.

**Спектр активности:** активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, трепонем, риккетсий. Однако практическое значение имеет лишь чувствительность *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий.

Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину наблюдается редко, даже при длительном лечении; после 6 мес терапии выделяется до 20—30% резистентных штаммов. Перекрестной устойчивости с другими ПТП препаратами не выявлено.

**Фармакокинетика.** Практически полностью всасывается при приеме внутрь, создавая достаточно высокие дозозависимые концентрации в крови. При повторных приемах возможна кумуляция. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Терапевтические уровни определяются в мокроте, слизистой оболочке бронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проходит через гематоэнцефалический барьер, проникает через плаценту и в грудное молоко. Частично метаболизируется в печени. Выводится из организма почками, преимущественно в активной форме.  $T_{1/2}$  около 10 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Препарат удаляется при гемодиализе.

**НЛР.** Нейротоксические реакции составляют до 75% всех НЛР при лечении циклосерином и возможны у 30% пациентов: головная боль, головокружение, дезориентация, сонливость, раздражительность, в тяжелых случаях нарушение зрения, депрессия, психоз, эпилептические судороги. Меры профилактики: применение в суточной дозе не более 1,0 г, контроль концентрации препарата в крови (не более 25-30 мг/л), применение пиридоксина. Меры помощи: назначение седативных и противосудорожных препаратов.

Тошнота, потеря аппетита, диарея, запор.

Реакция бактериолиза: гипертермия, увеличение количества мокроты, повышение СОЭ, лейкоцитоз.

Аллергические реакции: сыпь и др.

**Показания.** Туберкулез (легочный и внелегочный) всех стадий и всех форм; хронические формы туберкулеза, вызываемые микобактериями, устойчивыми к другим ПТП; атипичные микобактериозы, вызываемые комплексом *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi* и др.; в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами при лечении микобактериозов. Перекрестной устойчивости к циклосерину у множественнорезистентных микобактерий не наблюдается.

При лечении циклосерином устойчивых форм туберкулеза в составе комбинированной терапии резистентность к его действию развивается очень медленно.

**Противопоказания.** Беременность; грудное вскармливание; почечная недостаточность; индивидуальная непереносимость; психозы; эпилепсия.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При сочетании циклосерина с изониазидом и/или этионамидом возрастает риск нейротоксичности.

Одновременный прием алкоголя, кофеина и лекарственных средств с нейротоксическим действием повышает риск тяжелых нейротоксических реакций.

#### **Этионамид и протионамид**

**Фармакодинамика.** Механизм бактериостатического действия не выяснен. В кислой среде активны в отношении быстро и медленно размножающихся микобактерий туберкулеза, расположенных вне- и внутриклеточно. Обладают синергизмом с другими ПТП и тормозят развитие резистентности к ним, усиливают фагоцитоз в очаге специфического воспаления.

**Спектр активности.** *M. tuberculosis*, в более высоких концентрациях воздействует на некоторые атипичные микобактерий (*M. leprae* и др.). Резистентность *M. tuberculosis* перекрестная к обоим препаратам.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Проникают во все ткани и жидкости, включая спинномозговую жидкость, полости и инкапсулированные образования. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками.  $T_{1/2}$  2—3 ч.

**НЛР.** Анорексия, тошнота, неприятный вкус во рту, отрыжка с тухлым запахом, саливация, рвота. Этионамид лучше переносится, если его принимать с апельсиновым соком или молоком, желательно перед сном. В период лечения противопоказаны алкогольные напитки. Сонливость, галлюцинации, депрессия. Гепатотоксические реакции вплоть до развития гепатита.

**Показания.** Оба препарата применяют только при неэффективности лечения туберкулеза другими ПТП.

**Противопоказания.** Острый гастрит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; язвенный колит; цирроз печени и другие заболевания печени в фазе обострения; беременность; индивидуальная непереносимость; возраст до 14 лет.

**Взаимодействие с другими ЛС.** При назначении с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином — учащение судорог.

#### **Парааминосалициловая кислота (ПАСК)**

Применяется в виде натриевой или кальциевой соли.

**Фармакодинамика.** Механизм действия обусловлен антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой, являющейся фактором роста *M. tuberculosis*. ПАСК бактериостатически действует на активно размножающиеся микобактерии и практически не действует на покоящиеся. Слабо влияет на внутриклеточно расположенные микобактерии.

**Спектр активности.** Активна только в отношении *M. tuberculosis*. Не действует на другие микобактерии.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но раздражает слизистую оболочку. Метаболизируется в печени и частично в желудке. Экскретируется с мочой.  $T_{1/2}$  30 мин.

**НЛР.** Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Таблетки следует принимать с молоком, щелочной минеральной водой или 0,5% раствором пищевой соды. Аллергические реакции: сыпь и др. Агранулоцитоз. Повышение активности трансаминаз, нарушение синтеза протромбина. Гипокалиемия. Гипотиреоз. Кристаллурия.

**Показания.** ПАСК используют в случае непереносимости других ПТП или множественной устойчивости микобактерий.

**Противопоказания.** Тяжелые заболевания почек и печени; амилоидоз; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; неконтролируемая сердечная недостаточность; индивидуальная непереносимость; беременность и лактация.

**Взаимодействие с другими ЛС.** ПАСК повышает концентрации изониазида в крови вследствие конкурентного метаболизма. Нарушает всасывание рифам-пицина, эритромицина, линкомицина и усвоение витамина  $B_{12}$ , вследствие чего возможно развитие анемии. **Тиоацетазон**

Применение ограничено в связи с высокой токсичностью.

**Фармакодинамика.** Бактериостатическое действие обусловлено способностью образовывать комплексные соли с медью. В малых дозах усиливает фагоцитоз.

**Спектр активности.** Активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры. Природной резистентностью обладают штаммы микобактерий в некоторых регионах мира. Возможна перекрестная устойчивость с этионамидом и протионамидом.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Примерно 1/3 выводится с мочой в неизменном виде, а остальная часть метаболизируется.  $T_{1/2}$  составляет 13 ч.

**НЛР.** Гепатотоксические реакции вплоть до гепатита. Тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия. Боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Аллергические реакции: сыпи, эксфолиативные дерматиты и др.

**Показания.** Применяется в качестве резервного препарата в странах с низким финансированием здравоохранения, поскольку является самым дешевым среди всех туберкулостатиков.

**Противопоказания.** Тяжелые заболевания органов пищеварительной системы; тяжелые заболевания печени, почек; патология кроветворения; сахарный диабет; беременность и лактация. **Капреомицин**

Природный антибиотик полипептидной структуры.

**Фармакодинамика.** Механизм бактериостатического действия не установлен.

**Спектр активности.** Активен только в отношении *M. tuberculosis*. Микобактерий, устойчивые к капреомицину, как правило, устойчивы к канамицину, а в некоторых случаях и к амикацину. Не отмечается перекрестной резистентности со стрептомицином.

**Фармакокинетика.** Плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. При внутримышечном введении пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются через 1—2 ч. Не проходит через гематоэнцефалический барьер. Проникает через плаценту. Не метаболизируется. Выводится почками в активном состоянии.  $T_{1/2}$ , 4—6 ч.

**НЛР.** Почечная недостаточность. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы. Звон в ушах, ослабление слуха. Головокружение, нервно-мышечная блокада. У пациентов с миастенией и паркинсонизмом возрастает риск развития нервно-мышечной блокады. Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка, эозинофилия. Местные реакции: боль после инъекции, кровотечения, инфильтраты, стерильные абсцессы.

**Показания.** Применяется как резервный ПТП при развитии устойчивости к препаратам первого ряда или их плохой переносимости.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость; беременность и лактация; детский возраст.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Нефротоксичность капреомицина увеличивается при сочетании с аминогликозидами и полимиксинами. Ототоксичность капреомицина возрастает при сочетании с аминогликозидами, полимиксинами, фуросемидом, этакриновой кислотой.

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В связи с рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии, были предложены комбинации препаратов первого ряда: рифампици-на, изониазида, пиразинамида. Эти препараты оптимальны для амбулаторного лечения и для пациентов с низкой комплаентностью.

Целесообразность сочетания **рифампицина, изониазида и пиразинамида** объясняется обеспечением бактерицидного и стерилизующего эффектов в зоне туберкулезного воспаления в начальной фазе краткосрочной химиотерапии.

При приеме комбинированных ПТП необходимо помнить о возможности суммирования НЛР.

Комбинированные ПТП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, сахарным диабетом, пожилым людям. В процессе лечения необходим контроль за функцией печени и зрением, уровнем мочевины в плазме крови.

# ГЛАВА 32

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

### 32.1. Наиболее распространенные вирусные инфекции

Вирусы — мельчайшие внутриклеточные паразиты. Центральная часть вирусной частицы состоит из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), наружная оболочка белковая, иногда включает в себя липиды. Воспроизведение вируса возможно только в клетках организма-хозяина, так как для размножения (репликации) вирусы используют метаболические и ферментные системы клеток макроорганизма. Размеры вирусов не позволяют различить их в световом микроскопе, но, как и другие чужеродные агенты, вирусы стимулируют выработку антител (иммуноглобулины) в организме хозяина, что используют для серологической диагностики.

Вирусы, поражающие людей, распространяются больным при выделении через дыхательные пути (грипп) или с фекалиями (гепатит А). Ряд тяжелых вирусных инфекций (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция) распространяются половым путем и с кровью. Многие вирусные инфекции имеют длительный инкубационный период.

Некоторым вирусам свойственна онкогенность, например вирус Эпштейна—Барр вызывает лимфомы, вирус папилломы человека — рак половых органов, вирус гепатита С — печеночно-клеточный рак.

Диагностика вирусных инфекций осуществляется:

- путем выявления нуклеиновой кислоты вируса методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). Это наиболее чувствительный и специфичный способ диагностики, но он применим только в период активной репликации вирусных частиц в организме;
- серологическими методами, основанными на выявлении антител к вирусам; обладают меньшей

чувствительностью, чем ПЦР.

Выявление вирусов путем заражения культур клеток в практической медицине не используется.

В клиническую практику очень активно внедряются новые противовирусные ЛС, но их создание остается очень сложной задачей. Размножение вирусов происходит благодаря ферментным системам клеток хозяина, поэтому вирусспецифичных ферментов, на которые должны влиять противовирусные средства, очень немного. Большинство противовирусных препаратов в той или иной степени нарушают метаболизм клеток хозяина и поэтому обладают очень узким терапевтическим диапазоном.

Ниже приводится характеристика наиболее распространенных в клинической практике вирусных заболеваний.

**Острая вирусная инфекция верхних дыхательных путей (простуда)** не сопровождается повышением температуры, воспалительный процесс развивается в каком-либо участке верхних дыхательных путей (нос, околоносовые пазухи, глотка, гортань, трахея и бронхи).

**Этиология.** Пикорнавирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы.

**Механизм передачи инфекции.** Воздушно-капельный.

**Инкубационный период.** 1—3 сут.

**Симптомы.** Неприятные ощущения в носу и горле, чиханье, насморк, недомогание. Возможны кашель, обильные выделения из носа, отделение мокроты. Диагноз ставят на основании клинических особенностей заболевания.

**Течение.** Симптомы заболевания проходят самостоятельно через 4-10 сут. У ряда больных могут возникнуть осложнения (бронхит, воспаление придаточных пазух носа), связанные с присоединением бактериальной инфекции.

**Лечение.** Антибиотики и противовирусные средства при простуде не применяют. Показана симптоматическая терапия — НПВС, за исключением аспирина, который может усиливать выделение вируса и вызывать геморрагические осложнения у детей (синдром Рейс). По показаниям применяют ЛС, уменьшающие отечность слизистой оболочки носа, противокашлевые препараты. Больным с аллергическими заболеваниями назначают антигистаминные препараты. Популярным средством лечения стала аскорбиновая кислота, хотя ее эффективность не подтверждена в ходе клинических исследований.

**Грипп** — острое вирусное заболевание дыхательных путей с высокой температурой, головной болью, недомоганием и развитием воспалительного процесса в верхних дыхательных путях. В тяжелых случаях возможны осложнения (пневмония, геморрагический бронхит) и смерть. Особенно тяжело протекает грипп у пожилых и ослабленных хроническими заболеваниями лиц, а также у беременных.

**Этиология.** Заболевание вызывают вирусы гриппа А (клинически выраженный грипп в виде эпидемий), вирусы гриппа В (также вызывает тяжелые формы заболевания) и С. У детей сходную клиническую картину вызывают парамиксо-, риновирусы и вирусы ЕСНО.

**Механизм передачи инфекции.** Воздушно-капельный.

**Инкубационный период.** 48 ч.

**Симптомы.** Озноб, повышение температуры до 39,0—39,5°C, резкая слабость, боли в спине и ногах. Головная боль, неприятные ощущения в горле, чиханье, насморк, кашель. Слезоточивость, воспаление конъюнктивы. Существуют методы серологической диагностики, но обычно диагноз ставят на основании клинической картины заболевания.

**Течение.** Симптомы гриппа проходят самостоятельно через 2—3 (до 5) сут. Сохранение лихорадки и других симптомов более 5 дней свидетельствует о развитии осложнений (бронхит, пневмония) и требует дополнительного обследования. Основной причиной смерти больных становится молниеносное (за 48 ч) развитие тяжелой вирусной пневмонии с геморрагическими осложнениями и прогрессирующей сердечной недостаточностью.

**Профилактика.** Перенесенная инфекция формирует временный иммунитет к данному серологическому типу возбудителя, но организм остается восприимчивым к другим серотипам. Серотипы вируса гриппа А, вызывающего эпидемии, регулярно сменяют друг друга (антигенный дрейф). Существуют вакцины, состоящие из цельных тел инактивированных вирусов или их компонентов. Ежегодная вакцинация особенно важна для пожилых людей, лиц с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Для профилактики гриппа применяют амантадин и ремантадин (табл. 32.1).

**Лечение.** Раннее назначение противовирусных ЛС благоприятно влияет на лихорадку и поражение дыхательных путей (см. табл. 32.1). В большинстве случаев показано симптоматическое лечение — постельный режим и покой (до 1—2 сут после нормализации температуры), жаропонижающие ЛС (предпочтение отдают ацетаминофену), препараты, уменьшающие отечность слизистой оболочки носа, противокашлевые препараты.

Аспирин больным гриппом противопоказан (синдром Рейс; см. выше).

**Парагрипп** — респираторные заболевания, вызываемые несколькими близкородственными вирусами.

**Этиология.** Заболевание вызывают РНК-содержащие парамиксовирусы 4 различных серологических типов.

**Клиническая картина** зависит от серотипа возбудителя.

Заболевание сопровождается умеренным повышением температуры (у детей бывает высокая лихорадка), насморком, сухим кашлем, осиплостью голоса. Может осложняться развитием бронхита и пневмонии. Вирусы парагриппа — основная причина крупа у детей. После перенесенного заболевания формируется частичный иммунитет к вирусу данного серотипа, что снижает тяжесть последующих инфекций

**Лечение** не отличается от лечения гриппозной инфекции.

**Простой герпес (*Herpes simplex*)** — рецидивирующая инфекция с появлением на коже или на поверхности слизистых оболочек единичных или множественных скоплений мелких пузырьков, заполненных прозрачной жидкостью и располагающихся на слегка приподнятом, воспаленном основании.

**Этиология.** Известно 2 типа возбудителей герпеса: *Herpes simplex-1* (обычно вызывает поражение губ), и *Herpes simplex-2* (вызывает поражение кожи и гениталий). Вирус способен персистировать (сохраняться) в латентном состоянии в

нервных узлах.

**Механизм передачи инфекции.** Контактный (в том числе при половом акте).

**Симптомы.** Высыпания могут появиться на любом участке кожи или слизистых оболочек. Обычно появлению высыпаний предшествует зуд. Сыпь представлена единичными или множественными скоплениями мелких пузырьков (диаметром от 0,5 до 1,5 см). Высыпания обычно болезненны. Спустя несколько дней пузырьки подсыхают с образованием корочек. Диагноз ставят, как правило, клинически; существуют серологические методы диагностики.

**Таблица 32.1.** Вирусные инфекции и их лечение

<b>Вирусы</b>	<b>Заболевания</b>	<b>Профилактика</b>	<b>Лечение</b>
Вирусы гриппа А, В и С	Грипп, острые респираторные вирусные инфекции, острый бронхит, пневмония	Вирусы гриппа А и В - вакцинация; вирус гриппы А - амантадин	Вирус гриппа А - амантадин, ремантадин. Ингибиторы ней-роаминидазы - зама-навир и оселтавир
Респираторно-синцитиальный вирус	Инфекции нижних дыхательных путей (грудные дети), простуда (взрослые)	Нет	Рибавирин
Вирус Herpes zoster	Ветряная оспа	Вакцина, иммуноглобулины	Ацикловир, фамцикловир, валацикловир
	Опоясывающий лишай	Нет	
Вирус Herpes simplex	Герпес губ, герпетический дерматит, конъюнктивит, энцефалит, герпес новорожденных	Нет	
Папилломавирус человека	Бородавки, рак половых органов	Нет	Интерферон
ВИЧ	Синдром приобретенного иммунодефицита	Нет	Зидовудин, ламивудин, индинавир, ставудин, диданозин
Цитомегаловирус	Врожденные дефекты у новорожденных,	Нет	Ганцикловир, фоскар-нет

	гепатит, генерализованная цитомегаловирусн ая инфекция		
Вирус гепатита В	Гепатит, цирроз печени	Вакцина	При хроническом течении интерферон сс-2Ь и а -п3, ламивудин, фамцикловир
Вирус гепатита С		Вакцина	При хроническом течении интерферон а-2Ь и а-п3

**Течение.** Заживление наступает спустя 8—12 сут. Заболевание может осложняться присоединением вторичной бактериальной инфекции.

**Лечение.** Местное применение ацикловира, при вторичных инфекциях местное применение антибиотиков. При тяжелых формах инфекции (генерализованный герпес новорожденных) лечение проводят в условиях стационара с применением внутривенных инъекций ацикловира. Системно ацикловир назначают и при рецидивирующем генитальном герпесе.

**Опоясывающий лишай (*Herpes zoster*)** — острое поражение ЦНС, в первую очередь нервных узлов, с появлением герпетических высыпаний и болями в участках кожи, расположенных вдоль пораженных нервов.

**Этиология.** Опоясывающий лишай и ветряная оспа вызываются одним и тем же вирусом. Вирусные частицы могут долго персистировать в нервных узлах. К активации вируса приводит местное поражение нервных корешков или иммуносупрессирующая терапия.

**Симптомы.** Заболевание начинается с повышения температуры, общего недомогания и появления болей на отдельных участках (чаще только на одной стороне тела). Позднее (на 4—5-й день) на этих участках появляются характерные высыпания. Рецидивы отмечаются только в 4% случаев.

**Лечение.** Противовирусные средства (см. табл. 32.1), симптоматическое — нестероидные противовоспалительные средства в сочетании с кодеином.

**Хронические вирусные гепатиты** — группа хронических заболеваний, выявляемых гепатотропными (повреждающими преимущественно печень) вирусами. Заболевание сопровождается хроническим воспалением печени, которое нередко переходит в цирроз.

**Этиология.** Чаще всего вызывается вирусами гепатита В и С. **Механизм передачи инфекции.** Инфекция передается через кровь (нарушение асептики при проведении медицинских процедур, внутривенное введение наркотиков) или контактно через микроповреждения покровных тканей (в том числе половым путем).

**Симптомы.** Острое начало (желтуха, потемнение мочи) после длительного (90—120 сут) периода инкубации. У определенной части больных сохраняются персистирование вируса, повышение уровня трансаминаз, свидетельствующие о

хроническом воспалении печени. При гепатите С выраженные клинические симптомы, в том числе желтушный период, часто отсутствуют и диагноз гепатита впервые устанавливают при развитии необратимых изменений в печени.

На поздних этапах (см. также главу 22) заболевания развиваются цирроз печени, синдром портальной гипертензии с накоплением жидкости в брюшной полости (асцит) и прогрессированием печеночной недостаточности. Вирус гепатита С нередко вызывает рак печени.

Диагностика основана на применении серологических методов и ПЦР. Методом ПЦР можно получить информацию об активности процесса и репликации вируса.

**Лечение.** Решение о применении противовирусных средств (см. табл. 32.1) должен принимать специалист. Больным хроническим гепатитом не следует назначать препараты с гепатотоксическими свойствами, индукторы микросомального окисления (см. главы 5 и 6). Гепатопротекторы при хронических вирусных гепатитах неэффективны.

**ВИЧ-инфекция** вызывается вирусом иммунодефицита человека и проявляется разнообразными клиническими состояниями от бессимптомного носительства до тяжелого и смертельного заболевания — **синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)**. СПИД развивается у больных с ВИЧ-инфекцией и проявляется оппортунистическими инфекциями<sup>87</sup>, злокачественными новообразованиями и неврологическими нарушениями.

**Этиология.** ВИЧ-инфекцию вызывает ретровирус, получивший название «вирус иммунодефицита человека» (ВИЧ). ВИЧ инфицирует субпопуляцию CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперы) и некоторые другие клетки легких, головного мозга, кожи и лимфатических узлов, вызывая их гибель.

**Механизм передачи инфекции.** Инфекция передается через жидкости организма, включающие в свой состав плазму или инфицированные клетки: кровь, семенную жидкость, секрет влагалища, слюну. Инфекция может передаваться от матери ребенку непосредственно через плаценту, в родах или через грудное молоко.

**Симптомы.** ВИЧ-инфекция имеет длительный (до нескольких лет) бессимптомный период, в течение которого ВИЧ практически не размножается. Развернутая клиника СПИДа сопровождается оппортунистическими инфекциями (пнемоцистная пневмония, туберкулезный и пневмококковый менингит), опухолями (саркома Капоши, лимфома головного мозга), неврологическими симптомами (периферические neuropathies, менингит, судорожные припадки, прогрессирующее слабоумие).

Для диагностики заболевания используют серологические тесты — определение антител к белкам ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA-тест). При положительных результатах ELISA-теста для подтверждения диагноза выполняется более специфичный тест - вестерн-блот-тинг.

---

<sup>87</sup> Оппортунистические инфекции - инфекции, возникающие при повреждении физиологических и иммунных защитных механизмов. Микроорганизмы, выступающие в качестве возбудителей при оппортунистических инфекциях, как правило, не вызывают заболевания у лиц с сохранным иммунитетом.

Показателем тяжести заболевания, позволяющим судить о прогнозе и риске осложнений, является число циркулирующих CD4 Т-лимфоцитов (эти клетки являются основной мишенью вируса и погибают при его массовом размножении в организме).

**Лечение.** ВИЧ быстро вырабатывает устойчивость к действию всех существующих в настоящее время противовирусных ЛС, поэтому противовирусная терапия способна лишь замедлить прогрессирование заболевания.

Показанием к лечению является снижение числа циркулирующих CD4 Т-лимфоцитов менее  $350\text{—}500\cdot 10^6/\text{л}$  и/или высокая репликация вируса (определяется при ПЦР). Кроме того, высокие дозы противовирусных препаратов применяют в родах у ВИЧ-инфицированных женщин, что позволяет снизить риск передачи инфекции плоду.

Для терапии применяют зидовудин, ламивудин, индинавир, ставудин, диданозин.

### 32.2. Клиническая фармакология противовирусных ЛС

В настоящее время существует ограниченное число противовирусных препаратов с клинически доказанной эффективностью. Все средства можно разделить на:

- противогерпетические;
- противоцитомегаловирусные;
- противогриппозные;
- обладающие расширенным спектром активности.

Следует помнить, что вирусы, как и бактерии, способны изменять свои биохимические процессы, в результате чего появляются резистентные штаммы.

#### Противогерпетические препараты

В данную группу входят ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир (табл. 32.2).

**Ацикловир** является аналогом 2-деоксигуаназина. В исходном состоянии неактивен. Первый этап активации с образованием ацикловира монофосфата происходит путем фосфорилирования при участии фермента тимидинкиназы в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса (*Herpes simplex*) или вирусом *varicella-zoster*. Дальнейшее фосфорилирование ацикловира монофосфата приводит к образованию ацикловира трифосфата, который, являясь ингибитором ДНК-полимеразы герпетических вирусов, угнетает их репликацию. Избирательность действия в отношении вирусов определяется тем, что в здоровых клетках концентрации ацикловира трифосфата в 40-100 раз ниже, чем в клетках, пораженных вирусами.

**Спектр активности.** Наиболее чувствительны вирусы простого герпеса типов I и II. Менее чувствителен вирус *varicella-zoster*. Малочувствителен цитомегаловирус.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь низкая — 10—20%. Однако при приеме внутрь в дозе 200 мг сывороточные концентрации ацикловира достаточны для подавления *H. simplex* I и II типов. Для подавления вируса *varicella-zoster* необходима разовая доза 800 мг, причем короткий  $T_{1/2}$  требует приема каждые

4-6 ч. Ацикловир хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков, проходит через гематоэнцефалический барьер. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки. Экскретируется преимущественно почками, на 60-90% в неизменном виде.  $T_{1/2}$  2-3 ч, у детей младшего возраста до 4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 20 ч.

**НЛР.** Ацикловир, как правило, хорошо переносится пациентами, НЛР развиваются редко. В результате кристаллизации препарата в почечных канальцах, чаще после внутривенного введения, возможно развитие обратимой нефропатии. Для ее профилактики необходимы достаточная гидратация (из расчета 1 л жидкости на 1 г ацикловира), медленное введение ацикловира -со скоростью не более 6 мг/(мл·ч), уменьшение дозы у пациентов с почечной недостаточностью (в соответствии со снижением клиренса креатинина).

**Таблица 32.2.** Характеристика противовирусных препаратов

Препарат	Механизм действия	Спектр активности	Фармакокинетика
Ацикловир	Ацикловира трифосфат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	H simplex I и II типов, вирус varicella-zoster, цитомегаловирус	Биодоступность 10-20%, $T_{1/2}$ 2-3 ч Внутриклеточный T 1/2 ацикловира трифосфата 1-2ч
Валацикловир	Такой же, как у ацикловира	H simplex I и II типов, вирус varicella-zoster, цитомегаловирус	Биодоступность 54%, T ш 2-3 ч Внутриклеточный Tл 1-2 ч
Ганцикловир	Ганцикловира трифосфат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	Цитомегаловирус	Биодоступность 8-9%, $T_{1/2}$ 2,5 ч Внутриклеточный T!л 12ч
Пенцикловир	Пенцикловира трифосфат ингибирует вирусную ДНК-полимеразу	H simplex I и II типов	Применяется местно
Фамцикловир	Такой же, как у пенцикловира	H simplex I и II типов, вирус varicella-zoster	Биодоступность 77%, $T_{1/2}$ 2 ч Внутриклеточный T i/i 7-10 ч
Фоскарнет	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу	Цитомегаловирус, ацикловиरो-резистентный H simplex, ацикловиरो-резистентный вирус varicella-	Биодоступность 0%, $T_{1/2}$ 6 ч Накапливается в костях

		zoster	
Рибавирин	Нарушает образование информационной РНК вируса	Многие вирусы	Биодоступность 32%, T <sub>1/2</sub> 30-60 ч
Ламивудин	Ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу	Вирус гепатита В, ВИЧ типа 1	Биодоступность 86%, T <sub>1/2</sub> 5-7 ч
Ремантадин	Блокирует М2-каналы	Вирус гриппа А	Биодоступность более 90%, T <sub>1/2</sub> 25-36 ч 75% метаболизируется в печени
Интерферон α	Индукцирует клеточные ферменты, блокирующие синтез вирусных белков	Вирусы гепатита В и С, вирус герпеса типа 8, папилломавирус	Биодоступность 0%, T <sub>1/2</sub> 2-3 ч

В редких случаях возникают флебиты в местах внутривенных инъекций и головные боли.

**Показания.** Ацикловир эффективен в лечении заболеваний, вызванных *H. simplex* (генитальный герпес, слизисто-кожный герпес, герпетический энцефалит, неонатальный герпес) и вирусом *varicella-zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа, пневмония, энцефалит). Используется также для супрессивной терапии цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации внутренних органов.

#### **Валацикловир**

Представляет собой L-валиновый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. После приема внутрь в желудочно-кишечном тракте и в печени превращается в ацикловир. По сравнению с ацикловиром имеет в 3 раза более высокую биодоступность (см. табл. 32.2). У пациентов с иммуносупрессией иногда вызывает нарушения функции печени, почек и системы крови.

**Показания.** Инфекции, вызванные *H. simplex* (генитальный герпес, слизисто-кожный герпес), опоясывающий лишай (*H. zoster*) у пациентов с сохраненным иммунитетом, профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почки. **Пенцикловир**

В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в пенцикло-вира трифосфат, и нарушает синтез вирусной ДНК. Активен в отношении некоторых ацикловирорезистентных штаммов вирусов, более эффективен на поздних стадиях *Herpes labialis* (папула, везикула). При приеме внутрь имеет очень низкую биодоступность (5%), поэтому применяется только местно.

**Показания.** Поражения кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом *H.*

*simplex*, у пациентов с сохраненным иммунитетом. **Фамцикловир**

По структуре является пролекарством пенцикловира. При приеме внутрь метаболизируется в пенцикловира диацетилат, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Биодоступность при приеме натошак составляет 70-80%. Экскретируется преимущественно через почки, на 70% в активной форме.  $T_{1/2}$  2 ч, при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) может увеличиваться в 10 раз.

**НЛР.** Головная боль, тошнота, диарея встречаются относительно редко.

**Показания.** Инфекции, вызванные вирусом *H. simplex* (генитальный герпес), опоясывающий лишай (*J. zoster*) у пациентов с сохраненным иммунитетом. Препарат назначают только взрослым.

#### **Противоцитомегаловирусные препараты**

Эта группа включает два препарата - ганцикловир и фоскарнет. Последний активен не только против цитомегаловируса, но и против герпетических вирусов, резистентных к ацикловиру.

#### **Ганцикловир**

Является аналогом ациклического нуклеозида. По структуре близок к ацикловиру, но значительно более токсичен.

**Фармакодинамика.** В клетках, пораженных цитомегаловирусом или герпетическими вирусами, превращается в активную форму — ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

**Спектр активности.** Кроме цитомегаловируса, к ганцикловиру чувствительны вирус *H. simplex* типов 1 и II, вирус Эпштейна-Барр, вирус *varicella-zoster*. По активности в отношении цитомегаловируса ганцикловир в 10—50 раз превосходит ациклоvir. Существуют штаммы вирусов, устойчивые к ганцикловиру, причем отмечено формирование резистентности в процессе лечения.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь низкая (8—9%). Подкожно и внутримышечно не вводят ввиду выраженного местнораздражающего действия. При внутривенном введении проникает во многие ткани и секреты, включая внутренние среды глаза. Проходит через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками более чем на 90% в неизменном виде.  $T_{1/2}$  2 ч, при почечной недостаточности может увеличиваться до 28 ч. Ганцикловира три-фосфат имеет длительный внутриклеточный  $T_{1/2}$  (12 ч).

**НЛР** отмечают довольно часто и примерно у 1/3 пациентов становятся причиной отмены препарата. У 20-40% пациентов наблюдаются гематотоксические реакции — нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Отмечены случаи тяжелой и стойкой нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. Почечная недостаточность развивается редко и, вероятно, связана с выпадением кристаллов препарата в почечных канальцах. Для ее предупреждения необходимы адекватная гидратация и снижение дозы у пациентов с нарушениями функции почек. Иногда возникают боли в животе, тошнота, рвота, диарея, флебиты, сыпь, лихорадка, эозинофилия, повышение активности печеночных ферментов.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В.

Ганцикловир в свою очередь увеличивает концентрацию циклоспорина в крови.

**Показания.** Лечение цитомегаловирусной инфекции, а также ее профилактика

после трансплантации печени, почки, легкого, сердца, костного мозга.

### **Противогриппозные препараты**

#### **Ремантадин**

**Фармакодинамика.** Противовирусный эффект реализуется путем блокирования вирусного белково-ионного  $M_2$ -канала, в результате чего нарушаются формирование вирусной оболочки и регуляция рН. В процессе применения римантадина вирусы иногда могут приобретать резистентность к препарату.

**Спектр активности.** Вирус гриппа типа А.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается и распределяется при приеме внутрь, биодоступность более 90%. Создает высокие концентрации в слизи носовых ходов и в слюне. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. У лиц пожилого возраста из-за снижения функции печени необходимо уменьшение дозы. Выводится почками, преимущественно в неактивном состоянии.  $T_{1/2}$  24—36 ч.

**НЛР.** Ремантадин обычно хорошо переносится. В редких случаях отмечаются тошнота, потеря аппетита, раздражительность, нарушение концентрации внимания, бессонница. Как правило, они проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Антихолинергические и антигистаминные препараты могут повышать риск развития нейропсихических НЛР.

**Показания.** Лечение и профилактика гриппа, если эпидемия вызвана вирусом типа А. Лечение следует начинать в первые 2 сут от момента появления клинических симптомов. Профилактический прием необходим, если не проводилась противогриппозная вакцинация или с момента вакцинации прошло менее 2 нед. Эффективность составляет 70—90%.

### **Препараты с расширенным спектром активности**

#### **Рибавирин**

Является аналогом гуаназина, обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов, высокотоксичен. Механизм противовирусного действия до конца не выяснен.

**Спектр активности.** Респираторно-синцитиальный вирус; вирусы, вызывающие лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь 35—45%. При ингаляционном применении высокие концентрации создаются в секретах дыхательных путей и значительно более низкие — в плазме. При повторных введениях может накапливаться в эритроцитах. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с мочой.  $T_{1/2}$  30-60 ч.

**НЛР.** В результате прямого контакта с препаратом могут появляться сыпь, раздражение кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательных путей. При использовании аэрозоля возможно развитие бронхоспазма (как у пациентов, так и у медперсонала). Иногда происходит кристаллизация рибавирина в дыхательных путях и интубационных трубках. Наблюдаются также анемия, лимфо-цитопения (чаще при СПИДе), головные боли, чувство усталости, раздражительность, бессонница.

Рибавирин оказывает тератогенное действие, поэтому противопоказан при

беременности (и опасен для медперсонала в случае беременности). В целях защиты медперсонала ингаляционное введение рибавирина допускается только с использованием специального ингалятора (небулайзера).

**Показания.** Инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (лабораторно подтвержденные): тяжелый бронхолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группам риска (с врожденными пороками сердца, иммунодефицитом, бронхолегочной дисплазией), а также ассоциированные с тяжелым муковисцидозом или легочной гипертензией. Рибавирин используют также при лихорадке Ласса, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, а в сочетании с интерфероном  $\alpha$  при гепатите С. **Ламивудин**

Активен против ретровирусов и вируса гепатита В.

**Фармакодинамика.** В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ. В процессе применения у пациентов с гепатитом В может формироваться резистентность вируса.

**Фармакокинетика.** Биодоступность при приеме внутрь около 90%. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками. Т 5—7 ч.

**НЛР.** Как правило, хорошо переносится. В редких случаях может вызывать лактат-ацидоз и гепатомегалию.

**Показания.** Хронический гепатит В, причем обязательно в сочетании с интерфероном  $\alpha$ , так как при монотерапии довольно быстро развивается резистентность к ламивудину.

### **Интерфероны**

Интерфероны — биологически активные белки, синтезируемые клеткой с целью защиты. Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь к вирусам.

Интерферон вызывает невосприимчивость к широкому спектру вирусных инфекций во всех клетках, имеющих рецепторы к нему. Интерферон составляет первую «линию обороны» против вируса, действующую еще до того, как иммунные механизмы оказываются полностью включенными. Интерферон не обладает специфичностью в отношении вирусов и действует угнетающе на их репродукцию, хотя разные вирусы неодинаково чувствительны к интерферону.

Противовирусная активность интерферона реализуется путем нарушения проникновения вирусной частицы в клетку, подавления синтеза мРНК и трансляции вирусных белков (аденилатсинтетаза, протеинкиназа), а также через блокирование процессов сборки вирусной частицы и ее выхода из инфицированной клетки. Подавление синтеза вирусных белков считают основным механизмом противовирусного действия интерферона.

По структуре и биологическим свойствам Интерфероны подразделяются на 3 вида:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используют рекомбинантные Интерфероны  $\alpha$ . В последние годы созданы так называемые пегилированные Интерфероны — соединения с полиэтиленгликолем, которые оказывают пролонгированное действие и дают более выраженный терапевтический эффект.

**Фармакокинетика.** Интерферон  $\alpha$  разрушается в желудочно-кишечном

тракте, поэтому применяется только парентерально. Концентрации в секретах дыхательных путей, тканях глаза низкие. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Быстро инактивируется в почках, в моче не определяется.  $T_{1/2}$  2–3 ч (у пегилированных интерферонов более продолжительный).

**НЛР.** Ранние НЛР (на 1-й неделе лечения) — гриппоподобный синдром с лихорадкой, миалгией, болезненностью глазных яблок обычно не требуют отмены препарата.

Поздние (на 2—6-й неделе терапии) нередко становятся причиной отмены интерферона. Это анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, заторможенность, депрессия, аритмии, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, аутоиммунный тиреоидит, гиперлипидемия, алопеция.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Интерферон  $\alpha$  ингибирует цитохром P450 в печени, поэтому может подавлять метаболизм многих препаратов (теофиллин и др.), повышая их концентрацию в крови.

При сочетании интерферона  $\alpha$  с наркотическими, снотворными и седативными препаратами возрастает риск НЛР со стороны ЦНС.

**Показания.** Хронический гепатит В, острый и хронический гепатит С. При хроническом гепатите С интерферон  $\alpha$  применяют в сочетании с рибавирином, а в случае невозможности использования рибавирина назначают пегин-терферон  $\alpha$ .

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препаратам интерферона, психозы, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, сердечнососудистые заболевания, беременность.

# ГЛАВА

## 33

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

### 33.1. Кандидоз

Кандидозы обычно поражают слизистые оболочки (полость рта, пищевода, влагалища) и кожу. В редких случаях, как правило, на фоне иммунодефицита или при лечении иммуносупрессивными препаратами, инфекция может перейти в системную форму с поражением внутренних органов и тяжелым, угрожающим жизни течением. Самой тяжелой формой этого заболевания является кандидозный сепсис.

**Этиология.** Возбудители кандидозов - сапрофитные дрожжевые грибы *Candida albicans*, которые становятся патогенными при снижении иммунитета.

**Симптомокомплекс.** Возникновению кандидоза часто предшествуют длительный прием антибактериальных ЛС, заболевания с нарушением иммунитета (сахарный диабет, диффузные заболевания соединительной ткани, опухоли, цирроз печени) или прием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики). Симптомы кандидоза варьируют в зависимости от локализации инфекции. Местные поражения имеют вид мелких, четко очерченных эритематозных пятен. Нередко в пораженной области возникает зуд.

*Кандидозный вульвовагинит* вызывает белые или желтоватые выделения из влагалища, воспаление стенок влагалища и наружных половых органов, зуд и жжение.

*Кандидозный стоматит* проявляется белыми пятнами на поверхности воспаленного языка и внутренней поверхности щек.

Системное распространение инфекции может сопровождаться поражением легких (пневмония), почек, клапанов сердца (кандидозный эндокардит), мозговых оболочек (кандидозный менингит) и часто приводит к

смерти.

**Методы обследования и диагностика.** Дрожжевые клетки и нити выявляются в окрашенных мазках отделяемого или соскобов кожи. При системном кандидозе возбудитель обнаруживают в моче, мокроте и крови больного.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения кандидоза.**

При хроническом поражении кожных покровов показано длительное (6 мес) лечение кетоконазолом (внутрь).

Для лечения кандидоза полости рта и глотки применяют флуконазол (внутрь в течение 1—2 нед) или таблетки нистатина (больной должен рассасывать их, чтобы препарат действовал местно; лечение продолжается до 2 нед).

Препаратом выбора при лечении кандидозного вагинита являются препараты группы азолов для приема внутрь, например флуконазол, в качестве альтернативы возможно применение препаратов этой группы местно, в виде вагинальных свечей (свечи с клотримазолом, миконазолом). Местное назначение нистатина значительно уступает по эффективности лечению современными противогрибковыми ЛС. При частых (4 раза в год и более) рецидивах показано длительное, 6-месячное лечение: флуконазол внутрь 4 раза в неделю или свечи с клотримазолом также 4 раза в неделю.

При системном кандидозе с кандидоэмией (присутствие грибов в крови) внутривенно в течение 7-14 дней вводят флуконазол и амфотерицин В. В случаях эндокардита, вызванного *Candida albicans*, применяют высокие дозы амфотерицина В в комбинации с флуцитозином. Продолжительность лечения 6—10 нед.

### 33.2. Дерматофитии

Дерматофитии — грибковые инфекции, вызываемые дерматофитами — грибами, которые размножаются только в поверхностных слоях кожи и ее придатков (роговой слой, ногти, волосы).

**Этиология.** Возбудителями дерматофитий чаще всего являются грибы семейств *Trichophyton* (трихофития и руброфития), *Epidermophyton* (микоз стоп) и *Microsporum* (микроспория). Основным возбудителем в настоящее время стал *Trichophyton rubrum*, который выделяется в 60—90% случаев.

**Симптомокомплекс.** Дерматофития, вызванная грибами семейства *Trichophyton* (*трихофития*), вызывает папулезные кольцевидные высыпания от розового до красноватого цвета. По мере увеличения таких высыпаний кожа в середине постепенно очищается.

*Эпидермофития стоп* также бывает вызвана грибами семейства *Trichophyton*. В межпальцевых складках отмечается мацерация эпителия, а по краям высыпаний происходит шелушение. Инфицированные ногти утолщаются и деформируются. Болезнь может сопровождаться зудом, болью, появлением воспаления и трещин на коже. На фоне эпидермофитии часто развивается вторичная инфекция.

*Онихомикоз* (возбудитель — грибы семейства *Trichophyton*) заключается в поражении ногтей на пальцах ног и (реже) рук.

*Дерматомироз волосистой части головы* (возбудители — грибы семейств

*Trichophyton* и *Microsporum*) — высокозаразное заболевание, поражает главным образом детей. Высыпания с нечеткими границами, на их поверхности видны характерные темные точки на местах обломанных волос.

*Паховой эпидермофитией* страдают главным образом мужчины, кольцевидное поражение паховых складок переходит на прилегающую часть бедра.

**Диагностика** опирается на данные осмотра, микроскопического исследования. В отличие от разноцветного лишая пораженные участки кожи не флюоресцируют в ультрафиолетовых лучах.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения дерматофитий.** Оптимальным методом лечения является местное применение противогрибковых ЛС в виде кремов, мазей или спрея. Альтернативным способом терапии служит прием кетоконазола (можно применять также флуконазол или тербинафин, но эти ЛС менее эффективны) или гризеофульвина внутрь. Одновременное местное применение противогрибковых средств из группы азолов ускоряет выздоровление. При назначении кетоконазола внутрь следует помнить, что применение этого препарата ограничено из-за риска его токсического воздействия на печень.

### 33.3. Разноцветный (отрубевидный) лишай

Разноцветный лишай вызывается дрожжеподобными грибами и сопровождается появлением на коже множественных пятен, цвет которых варьирует от белого до бурого.

**Этиология.** Дрожжеподобные грибы *Pityrosporum obiculare*.

**Симптомомкомплекс.** Заболевают, как правило, лица молодого возраста. Высыпания чаще возникают на груди, шее и животе в виде желтовато-коричневых или белых слабо шелушащихся пятен. Летом пораженные участки не загорают и поэтому лучше заметны. Зуд бывает редко и возникает только в жаркие дни.

**Методы обследования и диагностика.** Диагностика опирается на данные осмотра и обнаружение нитей мицелия в соскобах кожи. В ультрафиолетовых лучах появляется золотистая флюоресценция.

**Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения разноцветного лишая.** Применяют имидазолы — сульфид селена (местно) и кетоконазол (внутрь). При любом лечении практически всегда бывают рецидивы, так как возбудитель присутствует на нормальной коже.

### 33.4. Клиническая фармакология противогрибковых ЛС

Противогрибковые препараты в зависимости от химической структуры разделяются на несколько групп, различающихся по спектру активности, фармакокинетике, переносимости и показаниям к применению (табл. 33.1).

#### Полиеновые противогрибковые средства

##### Нистатин

Нистатин - препарат узкого спектра действия, влияющий на дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

**Таблица 33.1.** Классификация противогрибковых ЛС

Группа	Представитель
Полиены	Нистатин
	Леворин
	Натамицин
	Амфотерицин В
Азолы Имидазолы	Кетоконазол
	Клотримазол
	Миконазол
	Бифоназол
Триазолы	Флуконазол
	Итраконазол
Аллиламины	Тербинафин
	Нафтифин
Препараты химических групп разных	Гризеофульвин
	Флуцитозин
	Хлорнитрофенол (нитрофунгин)
	Калия йодид

**Фармакокинетика.** Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, с поверхности кожи и при интравагинальном применении. Эффект проявляется только при непосредственном контакте с грибами. Неэффективен для профилактики кандидоза.

**НЛР.** Диспепсические расстройства.

**Показания.** Кандидозы полости рта, пищевода, кишечника, кожи и слизистых оболочек. Кандидозный вульвовагинит.

#### **Натамицин**

Натамицин по сравнению с нистатином имеет более широкий спектр активности: грибы *Candida*, фузарии, трихомонады. Применяется местно и внутрь. Показан при кандидозах полости носа, рта, кандидозах кишечника и кожи. Другие показания: кандидозный и трихомонадный вульвовагинит, кандидозный баланопостит и глазные грибковые инфекции — конъюнктивит, блефарит, кератит (кандидозной или фузариозной природы).

#### **Амфотерицин В**

Амфотерицин В имеет более широкий спектр противогрибковой активности и является единственным полиеновым антибиотиком для внутривенного введения.

Эффективен в отношении кандид (*C. albicans*), аспергилл, гистоплазм, бластомицет, мукора, криптококка, кокцидиоида, паракокцидиоида, споротрикса. Не действует на дерматофиты.

**Фармакокинетика.** Практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Вводят только внутривенно капельно. Проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Выделяется почками.  $T_{1/2}$  24—48 ч, но при систематическом применении может возрастать до 15 дней вследствие кумуляции в тканях.

**НЛР.** Амфотерицин В может вызывать аллергические реакции;

диспепсические расстройства, лихорадку, озноб, гипотензию, проявляет нейротоксичность (парезы, тремор, судороги), нефротоксичность (гипокалиемия, гипомagneмия), гематотоксичность (анемия), оказывает местнораздражающее действие (флебиты).

**Взаимодействие с другими ЛС.** При взаимодействии с аминогликозидами, полимиксином, цитостатиками, диуретиками возможна нефротоксичность (альбуминурия, цилиндрурия, повышение остаточного азота), с парацетамолом, ибупрофеном - анемия, с дифенгидрамином - нейротоксичность.

**Показания.** Тяжелые формы системных микозов, практически всегда применяется только по жизненным показаниям, кандидоз, аспергиллез, бластомироз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, споротрихоз, муко-микоз.

**Противопоказания.** Нарушения функции печени и почек, сахарный диабет.

**Амфотерицин В липосомальный (амбизом)**

Амфотерицин В липосомальный представляет собой новую лекарственную форму препарата на основе липидных носителей.

Встроенный в мембраны липосом (жировые пузырьки, получаемые при диспергировании фосфолипидов в воде), амфотерицин В интактен по отношению к нормальным тканям и высвобождается в активной форме только при контакте липосомы с грибковой клеткой. Главным преимуществом липосо-мального амфотерицина В является улучшенная переносимость.

В отличие от обычного амфотерицина В он практически не проникает в ткань почек, поэтому значительно менее нефротоксичен (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек); реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию.

**Препараты группы азолов**

**Имидазолы** представлены препаратами для местного применения и кетоконазолом, используемым внутрь и местно. Препараты для местного применения (клотримазол, миконазол, эконазол, тиокконазол и др.) не имеют принципиальных различий. Несколько обособленную позицию занимает бифоназол.

**Кетоконазол**

По широте спектра противогрибковой активности кетоконазол близок к амфотерицину В. В отличие от последнего действует на дерматофиты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*) и *Pseudoallescheria boydii*, но не влияет на аспергиллы и муко-микоз.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность 75%. Для всасывания необходима кислая среда в желудке, которая способствует образованию растворимого кетоконазола гидрохлорида.

Проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, выделяется преимущественно через желудочно-кишечный тракт.  $T_{1/2}$  6-10 ч.

**Показания.** Системные микозы. Хронический слизисто-кожный кандидоз. Хронический резистентный кандидозный вагинит.

Себорейный дерматит волосистой части головы (возбудитель — липофильный гриб *Pityrosporum ovale*) - местно в виде шампуня.

**НЛР.** Диспепсические расстройства; нейротоксичность (головная боль,

оглушенность, сонливость); поражение печени вплоть до развития фатального гепатита; нарушение биосинтеза стероидных гормонов, что проявляется уменьшением выработки тестостерона, гинекомастией, олигоспермией, импотенцией (антиандрогенное действие).

**Взаимодействие с другими ЛС.** Взаимодействие кетоконазола с антацидами, холиноблокаторами, H<sub>2</sub>-блокаторами и ингибиторами протонного насоса приводит к уменьшению всасывания кетоконазола. Кетоконазол необходимо принимать за 2 ч до приема этих препаратов. Совместное применение с цизапридом, терфенадином, астемизолом опасно из-за риска развития смертельных аритмий. Кетоконазол является ингибитором микросомальных ферментов печени (цитохрома P450), тормозит метаболизм циклоспорина, глюкокортико-стероидов, непрямых антикоагулянтов, повышая их концентрацию в крови.

### **Клотримазол**

Клотримазол обладает широким спектром противогрибковой активности, но основное значение имеет активность против грибов рода кандид. Сообщают об активности по отношению к ряду бактерий (стрептококки, стафилоко-кокки, бактероиды) и трихомонад, но действие на эти микроорганизмы в достаточной мере не изучено. Используется местно.

**НЛР.** Может вызывать легкую эритему, жжение, зуд, сыпь.

**Показания.** Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития), онихомикозы, кандидоз кожи и слизистых оболочек, кандидозный вульвовагинит.

### **Миконазол**

Миконазол применяется местно. По спектру активности сравним с клотримазолом.

### **Бифоназол**

Бифоназол активен в отношении дерматофитов (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), дрожжевых и плесневых грибов, возбудителей эритразмы (*C. minutissimum*) и разноцветного лишая (*M. furfur*).

Хорошо проникает в инфицированные слои кожи и длительно там сохраняется.

Может вызывать местные кожные реакции (покраснение, шелушение и др.).

**Показания.** Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития), онихомикоз, кандидоз, разноцветный лишай, эритразма.

### **Триазолы**

#### **Флуконазол**

Флуконазол имеет более узкий спектр активности по сравнению с амфотерицином В и кетоконазолом, но лучше переносится. В равной степени эффективен при приеме внутрь и внутривенном введении.

Наиболее активен против 3 разновидностей *Candida* (*C. albicans* и двух видов кандид, не принадлежащих к роду *Albicans*, - *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), криптококка и кокцидиоида, в меньшей степени против дерматофитов, параккокцидиоида, бластомицетов, гистоплазм, споротрикса.

Резистентность к флуконазолу часто бывает у *C. glabrata* и *C. krusei*.

**Фармакокинетика.** Практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность (75%) не зависит от приема пищи. Хорошо

проникает в различные ткани, проходит через гематоэнцефалический барьер.

Не метаболизируется в организме, выводится преимущественно через почки. Имеет значительный  $T_{1/2}$  30 ч), который заметно возрастает при почечной недостаточности.

**Показания.** Системный кандидоз (менингит, перитонит, сепсис, пневмония и др.), вызванный *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Кандидозный цистит. Местный кандидоз (пищевода, кожи, слизистой оболочки рта и глотки, влагалища). Криптококковый менингит у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Дерматофитозы.

**НЛР.** Диспепсические расстройства. Повышение активности трансаминаз.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Флуконазол значительно повышает концентрацию фенитоина, глипизида и циклоспорина в сыворотке крови. Отмечается также умеренное повышение концентраций теофиллина и непрямых антикоагулянтов.

Рифампицин на 25% снижает концентрацию флуконазола в крови.

### **Итраконазол**

Итраконазол — современный противогрибковый препарат с более широким, чем у флуконазола, спектром активности. Принципиальное значение имеет активность итраконазола по отношению к аспергиллам.

Спектр активности: аспергиллы, бластомицеты, гистоплазмы, кандиды (наиболее чувствительны *C. albicans*, наименее — *C. glabrata* и *C. krusei*); криптококк, кокцидиоид, паракокцидиоид, псевдоаллешерия, споротрикс, дерматофиты, *M. furfur*.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, для абсорбции необходим нормальный уровень кислотности в желудке. Биодоступность выше при приеме во время еды (более 80%), чем натощак (55%). Хорошо проникает в различные ткани. Высокие концентрации отмечаются в эпидермисе и ногтевых пластинках, легких, печени, коже, костях, гениталиях. В отличие от флуконазола не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно через желудочно-кишечный тракт. Имеет длительный  $T_{1/2}$  30-45 ч, не изменяется при почечной недостаточности.

**Показания.** Тяжелые системные и местные микозы: аспергиллез (легочный и внелегочный, особенно при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В), споротрихоз (препарат выбора), бластомикоз, гистоплазмоз, кандидоз (кроме вызванного *C. glabrata* и *C. krusei*), криптококкоз (но не криптококковый менингит!), кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, разноцветный лишай, дерматофитозы (включая тяжелые поражения кистей, стоп), онихомикозы.

**НЛР.** В целом хорошо переносится, иногда отмечаются головные боли и диспепсические расстройства.

При применении в высоких дозах (более 0,4—0,6 г/сут) возможны водно-электролитные нарушения (гипокалиемия, отеки), артериальная гипертензия, надпочечниковая недостаточность.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Усиливает токсический эффект цизаприда, терфенадина, астемизола. Снижает эффект антацидов, холиноблокаторов.  $H_2$ -блокаторы и ингибиторы протонного насоса, снижая кислотность в желудке,

ухудшают всасывание итраконазола и примерно в 2 раза снижают его концентрацию в плазме. Рифампицин, фенобарбитал уменьшают концентрацию ит-раконазола в крови, ускоряя метаболизм. Ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром P450), увеличивает концентрацию в крови многих препаратов: непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических препаратов, циклоспорина, дигоксина и др.

### **Противогрибковые средства группы аллиаминов**

Группа включает тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин для местного применения. Используют только при поверхностных микозах, главным образом при дерматофитозах.

#### **Тербинафин**

Тербинафин применяют для лечения дерматофитозов и онихомикозов.

**Спектр активности.** Грибы-дерматофиты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), кандиды, *M. furfur*, бластомицеты, гистоплазмы, споротрикс.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (биодоступность 70%) и частично — при местном применении. В результате диффузии через дермальный слой кожи, а также секреции сальными и потовыми железами создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках. Метаболизируется в печени, выделяется почками.  $T_{1/2}$  — 17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

**Показания.** Дерматофитозы — поражения стоп, кистей, паховых областей, волосистой части головы. Онихомикозы. Разноцветный лишай (местно).

**НЛР.** Диспепсические расстройства, изменения вкуса. Головные боли. Раздражение кожи, жжение, зуд при местном применении.

**Взаимодействие с другими ЛС.** Совместное применение циметидина, эритромицина, хлорамфеникола усиливает токсическое действие препарата, а одновременный прием рифампицина и фенобарбитала снижает эффективность.

### **Препараты различных химических групп**

#### **Флуцитозин**

Флуцитозин используют при тяжелых системных микозах, как правило, в сочетании с амфотерицином В, так как при монотерапии быстро развивается резистентность у кандид и криптококков.

**Спектр активности.** Кандиды (*C. albicans* и не принадлежащие к *Albicans*, включая устойчивые к флуконазолу), аспергиллы, криптококк, возбудители хромобластомикозов.

**Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (биодоступность 80%). Хорошо распределяется в тканях и органах, проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация в спинномозговой жидкости составляет 75% сывороточного уровня. Незначительно метаболизируется с образованием 5-фторурацила. Экскретируется преимущественно почками.  $T_{1/2}$  3—6 ч, при почечной недостаточности значительно возрастает.

**Показания.** Монотерапия хромобластомикозов (препарат выбора) и кандидоза нижних отделов мочевых путей. В сочетании с амфотерицином В применяют для лечения тяжелых системных кандидозов, криптококкового менингита,

аспергиллеза, резистентного к монотерапии, и грибкового эндокардита. НЛР. Флуцитозин — токсичный препарат. Его прием может сопровождаться:

- диспепсическими расстройствами - наиболее часто тошнотой, рвотой и диареей, иногда тяжелым энтероколитом;
- нейротоксичностью — головной болью, головокружением, заторможенностью, галлюцинациями, судорогами;
- гематотоксичностью - лейкопенией, тромбоцитопенией (чаще при сочетании с амфотерицином В и при нарушении функции почек). Описано развитие агранулоцитоза и фатальной апластической анемии. Меры контроля: анализ содержания лейкоцитов и тромбоцитов в крови 2 раза в неделю;
- гепатотоксичностью (вплоть до тяжелых поражений печени).

Необходимо по возможности проводить мониторинг сывороточной концентрации флуцитозина (особенно при сочетании с амфотерицином В), причем наиболее важно определять остаточную концентрацию.

### **Хлорнитрофенол**

Производное фенола для местного применения с фунгицидным действием в отношении дерматофитов и *Candida*.

**Показания.** Дерматофитозы, кандидоз кожи, грибковые поражения наружного слухового прохода.

**НЛР.** Раздражение кожи, фотосенсибилизация. При повышенной чувствительности кожи к препарату его в 2 раза разбавляют водой. При случайном приеме внутрь возможны выраженные диспепсические расстройства, а также тяжелое отравление, обусловленное общетоксическим действием фенольного производного.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Нормальные значения лабораторных показателей крови

Показатель		Значение в обычно применяемых единицах	Коэффициент пересчета	Значение в единицах системы СИ
Альбумин		3,6-5 г%	10	36-50 г/л
Белок общий		6,5-8,5 г%	10	65 85 г/л
Билирубин		0,2-1,3 мг%	17,1	3,4-22,2 мкмоль/л
рН		7,35-7,45		7,35-7,45
рO <sub>2</sub> (артериальная кровь)		80-105 ммрт ст	0,133	10,6-14,0 кПа
рСО <sub>2</sub> (артериальная кровь)		35—45 мм рт ст	0,133	4,7-6,00 кПа
Глюкоза (натощак)		65-110мг%	0,055	3,58 6,05 ммоль/л
Калий		3,3-4,9 ммоль/л		3,3-4,9 ммоль/л
Натрии		135-145 ммоль/л		135 145 ммоль/л
Холестерин		< 200 мг%	0,0259	< 5,18 ммоль/л
КФК		20-220 МЕ/л	0,01667	0,33-3,67 мккат/л
МВ КФК		0-1 2 МЕ/л	0,01667	0-0,20 мккат/л
ЛДГ		90 280 МЕ/л	0,01667	1,5—4,67 мккат/л
АСТ		1 1-47 МЕ/л	0,01667	0,1 8-0,78 мккат/л
АЛТ		7 53 МЕ/л	0,01667	0,12-0,88 мккат/л
АЧТВ		25 36с		
ПТ		11, 0-14,0 с		
Гемоглоб ин	Мужчины	13,8-17,2 г%	0,62	8,56 10,7 ммоль/л
	Женщины	12,1 15,1 г%	0,62	7,50-9,36 ммоль/л
Эритро циты	Мужчины	4,6 5,7 106/мкл	1	4,5-5,7 10 <sup>12</sup> /л
	Женщины	3,9-5,0 106/мкл	1	3,9-5,0 10 <sup>12</sup> /л
Лейкоциты		3,8 9,8 103/мкл	1	3,8-9,8 10 <sup>9</sup> /л

Учебное издания  
Серия «XXI век»

**Кукес** Владимир Григорьевич,  
**Стародубцев** Алексей Константинович и др.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
И ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

2-е издание, исправленное

Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева

Подписано в печать 25.12.05 Формат 70x108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 40 п. л.  
Тираж 2000 экз. Заказ № 3559

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
119828, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,  
тел./факс: (095) 101-39-07.

Отпечатано в ОАО «Типография "Новости"».  
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46.

