Р.Н. Аляутдин

ФАРМАКОЛОГИЯ

Ultra light



Представленный в учебном пособии курс фармакологии изложен в нетрадиционной форме, отличной от классической подачи материала. В первой части книги рассмотрены вопросы общей фармакологии. Вторая часть содержит главы, отражающие сведения об основных группах лекарственных средств и о лекарственных препаратах.

Во второе издание включены наиболее актуальные достижения фармакологии за последние 5 лет. Книга дополнена новыми сведениями о психотропных средствах, лекарственных препаратах, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Учебное пособие предназначено студентам лечебных, фармацевтических, медико-биологических факультетов, ординаторам и аспирантам.

ISBN 978-5-9704-4330-9

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ
Ultra light

Р.Н. Аляутдин

ФАРМАКОЛОГИЯ

Ultra light

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

2-е издание,
исправленное и дополненное



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

УДК 615(076.6)
ББК 52.8я73
А60

01-УПС-2921

Автор:

Ренад Николаевич Аляутдин — доктор медицинских наук, профессор, директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

А60 **Аляутдин, Р. Н.**

Фармакология. Ultra light : учебное пособие / Р. Н. Аляутдин. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-4330-9

Представленный в учебном пособии курс фармакологии изложен в нетрадиционной форме, отличной от классической подачи материала. В первой части книги рассмотрены вопросы общей фармакологии. Вторая часть содержит главы, отражающие сведения об основных группах лекарственных средств и о лекарственных препаратах.

Во второе издание включены наиболее актуальные достижения фармакологии за последние 5 лет. Книга дополнена новыми сведениями о психотропных средствах, лекарственных препаратах, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Учебное пособие предназначено студентам лечебных, фармацевтических, медико-биологических факультетов, ординаторам и аспирантам.

УДК 615(076.6)
ББК 52.8я73

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

© Аляутдин Р.Н., 2017
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2018

ISBN 978-5-9704-4330-9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений 13
От автора 15
Введение 17
Названия лекарственных средств 18

ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 19

Глава 1. Фармакокинетика 21
1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ 21
Всасывание 21
Пути введения лекарственных веществ 27
1.2. Распределение 30
1.3. Депонирование 32
1.4. Биотрансформация 33
1.5. Выведение 35

Глава 2. Фармакодинамика 38
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ 38
Фармакологические эффекты лекарственного вещества 38
Механизмы действия лекарственных веществ 39
2.2. Виды действия лекарственных веществ 45

Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ 48
3.1. Свойства лекарственных веществ 48
3.2. Свойства организма 50
3.3. Режим назначения лекарственных средств 52
3.4. Эффекты повторного применения лекарственных веществ 52
Кумуляция 52
Сенсибилизация 53
Привыкание 53
Лекарственная зависимость 53
3.5. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ 54
Взаимодействие лекарственных веществ 54
Комбинированное применение лекарственных средств 55

ЧАСТЬ 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 57
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА 59
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ 59
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 59
Глава 4. Средства, угнетающие афферентную нервную систему 61
4.1. Местные анестетики 61
Средства, применяемые только для поверхностной анестезии 65
Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии 67
Средства, применяемые для всех видов анестезии 68
4.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства 69
Вяжущие средства 69
Обволакивающие средства 71
Адсорбирующие средства 71
Глава 5. Средства, стимулимующие окончания афферентных нервов 72
5.1. Раздражающие средства 72
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 75
Глава 6. Средства, действующие на холинергические синапсы 79
6.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы 82
Холиномиметики 83
6.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы 100
М-холиноблокаторы 100
Ганглиоблокаторы 108
Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы 109
Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина 113
Глава 7. Средства, действующие на адренергические синапсы 115
7.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы 118
Адреномиметики 118
Симпатомиметические средства (симпатомиметики, адреномиметики непрямого действия) 124
7.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы 126
Адреноблокаторы 126
Симпатолитики 137
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ 140
Моноамины 140
Ацетилхолин 142

Аминокислоты ... 142
Пептиды ... 143
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики) ... 146
8.1. Средства для ингаляционного наркоза ... 148
8.2. Средства для неингаляционного наркоза ... 152
Глава 9. Спирт этиловый ... 156
Глава 10. Снотворные средства ... 159
10.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия ... 161
Агонисты бензодиазепиновых рецепторов ... 161
10.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия ... 166
Производные барбитуровой кислоты (барбитураты) ... 166
Алифатические соединения ... 169
Глава 11. Противоэпилептические средства ... 170
11.1. Средства, повышающие эффективность гамма-аминомасляной кислоты ... 171
Барбитураты ... 171
Бензодиазепины ... 174
Препараты других групп ... 175
11.2. Блокаторы натриевых каналов ... 176
11.3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа ... 178
Глава 12. Противопаркинсонические средства ... 181
12.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу ... 186
Предшественники дофамина ... 186
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы ... 188
Ингибиторы моноаминоксидазы В ... 188
Средства, повышающие выделение дофамина ... 189
Агонисты дофаминовых рецепторов ... 190
12.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу ... 191
Глава 13. Аналгезирующие средства (аналгетики) ... 192
13.1. Средства преимущественно центрального действия ... 195
Опиоидные (наркотические) аналгетики ... 195
Неопиоидные препараты с анальгетической активностью ... 205
Аналгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный и неопиоидный компоненты) ... 206
13.2. Аналгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства) ... 207
Глава 14. Психотропные средства ... 209
14.1. Антипсихотические средства ... 210
Типичные антипсихотические средства ... 213
Атипичные антипсихотические средства ... 217

14.2. Антидепрессанты ... 219
Ингибиторы нейронального захвата моноаминов ... 220
Ингибиторы моноаминоксидазы ... 225
Антидепрессанты из других групп ... 226
14.3. Нормотимические средства (соли лития) ... 226
14.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы) ... 228
Производные бензодиазепина ... 228
Производные азаспиродекандиона ... 231
Транквилизаторы других химических групп ... 231
14.5. Седативные средства ... 231
14.6. Психостимуляторы ... 232
14.7. Ноотропные средства ... 235
Глава 15. Аналептики ... 237
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ... 239
Глава 16. Средства, влияющие на систему органов дыхания ... 240
16.1. Стимуляторы дыхания ... 241
Стимуляторы дыхания центрального типа действия ... 241
Стимуляторы дыхания рефлекторного типа действия ... 242
Стимуляторы дыхания смешанного типа действия ... 242
16.2. Отхаркивающие средства ... 242
Секретомоторные средства ... 243
Муколитические средства ... 244
16.3. Противокашлевые средства ... 245
Противокашлевые средства центрального действия ... 246
Противокашлевые средства периферического действия ... 247
16.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме ... 247
Бронхолитические средства ... 250
Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием ... 253
Средства с антилейкотриеновым действием ... 255
16.5. Препараты сурфактантов ... 257
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ... 259
Глава 17. Антиаритмические средства ... 260
17.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов ... 268
17.2. Класс II — β-адреноблокаторы ... 273
17.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов ... 274
17.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов ... 276

17.5. Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии ... 278
Сердечные гликозиды ... 278
Препараты калия и магния ... 279

Глава 18. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения ... 280
18.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства) ... 283
Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода ... 285
Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде ... 292
Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду ... 294
Кардиопротекторные средства ... 296
18.2. Средства, применяемые при инфаркте миокарда ... 297

Глава 19. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства) ... 300
19.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия ... 301
Средства, понижающие тонус вазомоторных центров ... 302
Ганглиоблокаторы ... 305
Симпатолитики ... 305
Средства, блокирующие адренорецепторы ... 306
19.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы ... 309
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ... 310
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (AT_1-рецепторов) ... 311
19.3. Антигипертензивные средства миотропного действия ... 312
Блокаторы кальциевых каналов ... 313
Активаторы калиевых каналов ... 314
Донаторы оксида азота ... 315
Разные миотропные препараты ... 315
19.4. Мочегонные средства (диуретики) ... 317

Глава 20. Средства, применяемые при сердечной недостаточности. Кардиотонические средства ... 319
20.1. Средства для лечения хронической сердечной недостаточности ... 321
Средства, влияющие на активность ренин-ангиотензиновой системы ... 321
Диуретики ... 322
β-Адреноблокаторы ... 323
Кардиотонические средства ... 323
20.2. Средства для лечения острой сердечной недостаточности ... 328

Глава 21. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения 330
Глава 22. Средства, применяемые при атеросклерозе 332
22.1. Гиполипидемические средства 338
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) 340
Средства, угнетающие всасывание холестерина в кишечнике 341
Секвестранты желчных кислот 342
Производные фиброевой кислоты (фибраты) 343
Препараты никотиновой кислоты 344
22.2. Антиоксиданты 345

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ 347

Глава 23. Средства, регулирующие кроветворение 348
23.1. Стимуляторы эритропоэза 348
23.2. Средства, угнетающие эритропоэз 349
23.3. Стимуляторы лейкопоэза 349
23.4. Средства, угнетающие лейкопоэз 350
Глава 24. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование 351
24.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) 355
Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A_2 358
Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы 360
Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты 360
Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов 361
Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов 362
24.2. Средства, влияющие на свертывание крови 363
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты) 365
Средства, повышающие свертываемость крови 373
24.3. Средства, влияющие на фибринолиз 375
Фибринолитические (тромболитические) средства 376
Антифибринолитические средства 378
Глава 25. Мочегонные средства 380
25.1. Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев 383
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики 383
Петлевые диуретики 385
25.2. Калийсберегающие диуретики 387
Антагонисты альдостерона 390
25.3. Ингибиторы карбоангидразы 390

25.4. Осмотические диуретики ... 392
25.5. Метилксантины ... 393
Глава 26. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия ... 394
26.1. Средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия ... 395
26.2. Средства, преимущественно повышающие тонус миометрия ... 397
26.3. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия ... 398
26.4. Средства, понижающие тонус шейки матки ... 400
Глава 27. Средства, влияющие на функции органов пищеварения ... 401
27.1. Средства, влияющие на аппетит ... 401
Средства, стимулирующие аппетит ... 401
Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства) ... 402
27.2. Рвотные и противорвотные средства ... 403
Рвотные средства ... 403
Противорвотные средства. ... 403
27.3. Антацидные и антисекреторные средства ... 405
Антацидные средства ... 406
Антисекреторные средства ... 408
Гастроцитопротекторы ... 411
27.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы ... 412
27.5. Ингибиторы протеолиза ... 414
27.6. Желчегонные средства ... 415
Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики) ... 415
Препараты, стимулирующие выведение желчи ... 418
Гепатопротекторы ... 419
27.7. Холелитолитические средства ... 419
27.8. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства ... 420
27.9. Слабительные средства ... 421
Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника (солевые слабительные) ... 422
Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника ... 423
Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого ... 424
Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника ... 424
Ветрогонные средства ... 424
27.10. Антидиарейные средства ... 425

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.... 427
Глава 28. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов 428
28.1. Гормональные препараты белково-пептидной структуры 429
Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза 429
Препараты гормонов эпифиза 437
Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция 438
Тиреоидные гормоны и антитиреоидные средства 439
Препараты гормонов поджелудочной железы 444
28.2. Гормональные средства стероидной структуры 457
Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетические заменители и антагонисты 457
Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов 464
Глава 29. Витамины 477
СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ 479
Глава 30. Противовоспалительные средства 480
30.1. Стероидные противовоспалительные средства 481
30.2. Нестероидные противовоспалительные средства 482
30.3. Медленно действующие противоревматоидные средства 485
Глава 31. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства) 487
Глава 32. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства) 490
32.1. Иммуносупрессоры 490
Цитостатики 491
Препараты глюкокортикоидов 491
Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов 492
32.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) 493
Полипептидные иммуностимуляторы эндогенного происхождения и их аналоги 493
Синтетические иммуностимуляторы 494
Препараты микробного происхождения и их аналоги 494
Интерфероны 495
Индукторы интерферона (интерфероногены) 497
Интерлейкины 498
Колониестимулирующие факторы 498
32.3. Противоаллергические средства 499
Антигистаминные средства 499
Стабилизаторы мембран тучных клеток 503

Глюкокортикоиды ... 503
Симптоматические противоаллергические средства ... 503

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТЕРНЫЕ СРЕДСТВА ... 505

Глава 33. Антисептические и дезинфицирующие средства ... 506

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ... 509

Глава 34. Антибактериальные химиотерапевтические средства ... 510
34.1. Антибиотики ... 510
β-Лактамные антибиотики ... 513
Макролиды ... 522
Линкозамиды ... 524
Аминогликозиды ... 525
Тетрациклины ... 528
34.2. Синтетические антибактериальные средства ... 530
Сульфаниламидные препараты ... 530
Производные хинолона ... 535
Производные нитрофурана ... 538
Производные 8-оксихинолина ... 539
Производные хиноксалина ... 539
Оксазолидиноны ... 540
34.3. Противосифилитические средства ... 541
34.4. Противотуберкулезные средства ... 542
I группа противотуберкулезных препаратов ... 544
II группа противотуберкулезных препаратов ... 546
III группа противотуберкулезных препаратов ... 548

Глава 35. Противогрибковые средства ... 549

Глава 36. Противовирусные средства ... 553
36.1. Средства, нарушающие проникновение вирусов в клетки ... 554
36.2. Средства, нарушающие депротеинизацию вирусов ... 555
36.3. Аномальные нуклеотиды (ингибиторы репликации вирусного генома) ... 555
36.4. Средства, применяемые при ВИЧ-инфекции ... 556
36.5. Интерфероны ... 557
36.6. Индукторы интерферона ... 558

Глава 37. Средства для лечения протозойных инфекций ... 559
37.1. Противомалярийные средства ... 559
37.2. Противоамебные средства ... 561
37.3. Средства, применяемые при трихомониазе ... 561

37.4. Средства, применяемые при лямблиозе 561
37.5. Средства, применяемые при токсоплазмозе 562
37.6. Средства, применяемые при лейшманиозе 562

Глава 38. Противогельминтные (противоглистные) средства 563
38.1. Средства, применяемые при кишечных нематодозах 563
38.2. Средства, применяемые при кишечных цестодозах 564

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ 565

Глава 39. Противоопухолевые средства 566
39.1. Цитотоксические средства 568
Антиметаболиты 568
Алкилирующие средства 569
Цитотоксические антибиотики 570
Препараты растительного происхождения (ингибиторы микротрубочек) 570
39.2. Гормоны и их антагонисты 571
Гормональные средства и их синтетические аналоги 571
Антигормональные средства 572
39.3. Ферментные препараты 573
39.4. Препараты моноклональных антител 573
39.5. Препараты разных групп 574

Предметный указатель 575

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

⊗ — аннулированные лекарственные средства
℗ — не зарегистрированные в РФ лекарственные средства
• — торговые наименования лекарственных средств
5-НТ-рецепторы — рецепторы, чувствительные к серотонину
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфат
АМФ — аденозинмонофосфорная кислота, аденозинмонофосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
Апо — аполипопротеин
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТ-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфат
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГДФ — гуанозиндифосфорная кислота, гуанозиндифосфат
ГК — глюкокортикоиды
ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
ГтРГ — гонадотропный рилизинг-гормон
ГТФ — гуанозинтрифосфорная кислота, гуанозинтрифосфат
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — дигидроксифенилаланин
ЕД — единица действия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИЛ — интерлейкин
ИФН — интерферон
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
КСФ — колониестимулирующий фактор
ЛВ — лекарственное вещество
ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютеин
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
МАО — моноаминоксидаза
МЕ — Международная единица
МНН — международное непатентованное наименование
мРНК — матричная РНК
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРЗ — острое респираторное заболевание

ОРВИ — острое респираторное вирусное заболевание
ОЦК — объем циркулирующей крови
РЗЛС — реестр зарегистрированных лекарственных средств
СТГ — соматотропный гормон
ТГ — триглицериды
ТСВО — толстый сегмент восходящего отдела (петли Генле)
ТТГ — тиреотропный гормон
ФЛ — фосфолипиды
ФНО — фактор некроза опухоли
ФОС — фосфорорганические средства
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХМ — хиломикроны
ХС — холестерин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭРП — эффективный рефрактерный период
AMPA — амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AMPA-рецепторы — рецепторы, чувствительные к амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте
D-рецепторы — дофаминовые рецепторы
ENaC — эпителиальный натриевый канал главных клеток собирательных трубочек нефрона
ER — эстрогеновые рецепторы
Ig — иммуноглобулин
Lt — лейкотриен
NaRI — ингибиторы нейронального захвата норадреналина
NMDA — N-метил-D-аспартат
NMDA-рецепторы — рецепторы, чувствительные к N-метил-D-аспартату
NO — оксид азота, эндотелиальный релаксирующий фактор
NPC_1L_1 — белок, подобный белку Нимана–Пика C_1
PPAR — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом
SNRI — ингибиторы нейронального захвата серотонина и норадреналина
SSRI — ингибиторы нейронального захвата серотонина
$T_{1/2}$ — период полуэлиминации лекарственного вещества
V-рецепторы — вазопрессиновые рецепторы

ОТ АВТОРА

Среди студентов существует мнение, что фармакология относится к числу самых тяжелых дисциплин курса медицины. Как результат, при первых же трудностях у них опускаются руки: мол, «ну вот, мне же говорили». Много лет назад ко мне, молодому ассистенту кафедры фармакологии, обратился коллега с просьбой помочь его родственнику, отстающему по «фарме». После первой же беседы с бедолагой-родственником я пришел в ужас: почти из полугодового курса он не знал практически ничего. Подумав, что «может, он совсем тупой и ему ничем нельзя помочь», я решил расспросить его об интересах, что называется, «по жизни». Оказалось, парень любит ремонтировать автомашины. На мой вопрос, знает ли он, что делать, если не заводится автомобиль, юноша живо поведал мне всю диагностическую цепочку действий — от аккумулятора и искры в свечах до трамблера и чего-то там еще. В этот момент я представил себя (да и многих моих коллег) беспомощно суетящимся возле не желающего заводиться автомобиля... Чем мы не студенты-двоечники?!

Из этой истории я сделал несколько выводов.

Для себя и коллег: не надо спешить с оценкой умственных способностей студентов только по формальным признакам. Иногда мышление студентов может быть столь необычным или настолько конкретным (что, собственно, и нужно врачу), что понятия «метаболизм» или «элиминация» усваиваются легко, а абстрактные понятия типа «внутренняя активность» стоит лишний раз пояснить.

Интеллект развивается всю жизнь — кто не слышал поговорки «старость мудра»? Между прочим, один из министров образования Франции в школе был двоечником.

Для студентов:

- нельзя понять курс ни одной дисциплины, если впервые за месяц открыть учебник на заданной странице в середине книги. Это все равно что читать «Гамлета» с середины (тогда главный герой будет казаться одержимым паранойей) или, если не видеть трех предыдущих частей «Терминатора», удивляться появлению именно Шварценеггера в 4-м фильме;
- не стесняйтесь спросить то, что кажется непонятным. В студенческие годы я постеснялся сразу спросить, почему эпилептический статус купируется фенобарбиталом натрия, а не фенобарбиталом (они ведь очень похожи), и думал, что есть какие-то особенности действия, и лишь позже я узнал, что просто фенобарбитал-натрий хорошо растворяется и может вводиться инъекционно;

- для того чтобы понять действие ряда лекарственных препаратов, придется вспоминать некоторые разделы других дисциплин, так как сама фармакология часто имеет прикладное значение.

Наконец, некоторые главы будут предваряться историческими справками или клиническими случаями. Современная педагогика полагает, что студента медицинского вуза следует мотивировать к изучению медицины (это нонсенс, но факт), поэтому буду следовать этим рекомендациям.

Выражаю искреннюю благодарность за помощь в подготовке издания коллегам В.Н Чубареву, В.Е. Петрову, Д.А. Еникеевой, Б.К. Романову.

Желаю удачи,
профессор Р.Н. Аляутдин

P.S. Фармакологию тот парень-автолюбитель сдал.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакология — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств. Курс фармакологии включает два больших раздела: общую и частную фармакологию.

В курсе общей фармакологии рассматриваются основные закономерности взаимодействия лекарственного препарата с организмом, описываемые фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Действие лекарственных средств на организм обозначают термином «фармакодинамика», включающим:

- фармакологические эффекты;
- механизмы действия;
- локализацию действия;
- виды действия лекарственного препарата.

Проще говоря, фармакодинамика — это то, что ***лекарство*** *делает с организмом.*

Влияние организма на лекарственные вещества относят к понятию фармакокинетика, которое включает:

- всасывание;
- распределение;
- депонирование;
- превращение;
- выведение лекарственных веществ из организма.

Следовательно, «фармакокинетика» — это то, что ***организм*** *делает с лекарством.*

Раздел «Частная фармакология» содержит сведения об отдельных группах лекарственных веществ и отдельных лекарственных препаратах.

Sam DTI
axborot-resurs markazi
315515

НАЗВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Номенклатура лекарственных средств включает три основных названия.

Химическое название отражает состав и структуру лекарственных веществ (ЛВ). Химические названия редко употребляются в практическом здравоохранении. Как правило, эти названия приводятся в аннотациях к препаратам. Существуют специальные справочные издания, содержащие химические названия всех лекарственных средств.

Примеры: 1,3-диметилксантин, 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота и т.д.

Международное непатентованное наименование (МНН, International Nonproprietary Name, INN) — наименование ЛВ, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения. МНН используют в учебной и научной литературе для удобства идентификации препарата по принадлежности к определенной фармакологической группе и во избежание ошибок. Иногда МНН отражает химическое строение ЛВ.

Примеры: ацетилсалициловая кислота, парацетамол (ацетаминофен▲).

Патентованное коммерческое (торговое) название (brand name) — коммерческая собственность (охраняемая патентом торговая марка) фармацевтической фирмы, производящей конкретный оригинальный лекарственный препарат.

Примеры: Аспирин▲ (ацетилсалициловая кислота), Лазикс▲ (фуросемид), Вольтарен▲ (диклофенак).

Фирмы-производители используют торговые названия для маркетинговых целей, для продвижения лекарственных препаратов на рынке и повышения их конкурентоспособности.

Если у фирмы-разработчика закончился срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называются ***воспроизведенными***, или ***дженерическими***. Стоимость их, как правило, ниже стоимости оригинальных препаратов, так как затраты на разработку лекарственного средства в цену не включаются.

Препараты, содержащие одно и то же ЛВ в одинаковых дозах и в одной лекарственной форме, разные производители иногда выпускают под разными торговыми названиями (***препараты-синонимы***). Поэтому при отсутствии в аптеке лекарственного средства провизор может предложить пациенту заменить один препарат другим (препаратом-синонимом).

ЧАСТЬ 1

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 1

Фармакокинетика

Фармакокинетика — это процессы всасывания, распределения, депонирования, превращения и выведения лекарственных веществ. Чтобы лекарственное вещество (ЛВ) достигло нужного органа, клетки-мишени, оно должно проникнуть в кровь через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме внутрь или через стенку сосуда при парентеральном введении, а затем покинуть кровяное русло для оказания фармакологического эффекта. При этом лекарственное средство для организма — обычное инородное химическое соединение, которое следует превратить (метаболизировать) в гидрофильный метаболит (хорошо растворимое вещество), а затем подвергнуть экскреции.

1.1. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ВСАСЫВАНИЕ

Существует всего четыре способа проникновения веществ через биологические мембраны (перечислены в порядке частоты использования в фармакологии):

- диффузия (пассивная и облегченная);
- парацеллюлярный транспорт (называемый также фильтрацией);
- активный транспорт;
- пиноцитоз, эндоцитоз.

Пассивная диффузия

Пассивная диффузия — самый частый путь проникновения веществ через мембраны по градиенту концентрации. Если с одной стороны мембраны концентрация вещества выше, чем с другой, вещество проникает через мембрану в сторону меньшей концентрации. Однако мембраны состоят в основном из липидов, поэтому путем пассивной диффузии через мембрану легко проникают *липофильные неполярные вещества*, т.е. вещества, хорошо растворимые в липидах и не несущие электрических зарядов.



При отсутствии других факторов лекарственный препарат будет проникать в клетку до тех пор, пока его концентрации по обе стороны мембраны не станут равны.

Скорость диффузии зависит от градиента концентрации препарата вдоль мембраны, ее толщины, площади и проницаемости.

Закон диффузии Фика гласит, что поток лекарственного вещества, который проходит через мембрану, равен:

$$\text{Поток} = \frac{(C_2 - C_1) \times S \times \text{Проницаемость}}{\text{Толщина мембраны}},$$

где C_1 и C_2 — внутриклеточная и внеклеточная концентрация препарата соответственно; S — площадь мембраны.

Эта формула применима к идеальным растворам, в которых нет побочных (усложняющих) факторов, таких как ионный фактор, pH и изменение градиента концентрации в поперечнике мембраны.

Наоборот, гидрофильные, полярные вещества, т.е. вещества, хорошо растворимые в воде и имеющие электрические заряды, путем пассивной диффузии через мембрану практически не проникают (рис. 1.1).

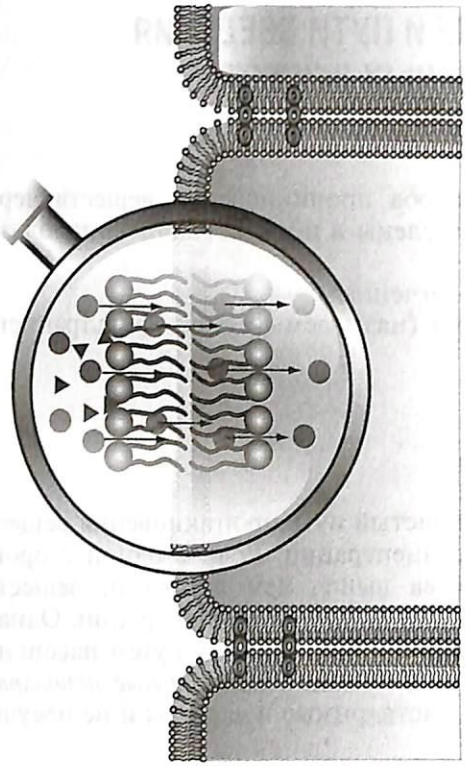

Рис. 1.1. Диффузия лекарственных веществ через мембрану. Липофильные соединения (кружки) легко проникают через бислой мембраны, растворяясь в образующих мембрану липидах. Гидрофильные вещества (треугольники) не могут диффундировать сквозь мембрану. Стрелками указано направление движения лекарственного препарата



Стрельный яд кураре индейцы Амазонки использовали для охоты на птиц. Они смазывали кончик маленькой стрелки кураре — млечным соком лианы — и через трубку этой стрелкой обездвиживали птицу (причину обездвиживания рассмотрим позже). Мясо убитых птиц ели.

Почему же сами индейцы при этом не умирали? Потому что тубокурарин® — основной компонент кураре — высокополярное гидрофильное соединение и не всасывается через слизистую оболочку ЖКТ.

Известно, что многие ЛВ являются электролитами — слабыми кислотами или основаниями. В растворе часть таких веществ находится в неионизированной (неполярной) форме, а часть — в виде ионов, несущих электрические заряды. В кислой среде увеличивается ионизация оснований, а в щелочной среде — ионизация кислых соединений. Путем пассивной диффузии через мембраны проникает неионизированная (неполярная) часть слабого электролита.



Алкалоид морфин в кислой среде желудка полярен и не всасывается в кровь, однако, попав в щелочную среду кишечника, становится нейтральным и хорошо проникает через слизистую оболочку кишечника, что следует учитывать при отравлении этим веществом.

Таким образом, пассивная диффузия слабых электролитов обратно пропорциональна степени их ионизации.

Следовательно, среда, содержащая лекарственный препарат, будет влиять на пассивную диффузию препарата через мембрану. В кислой среде через биологические мембраны легче проходят слабые кислоты, а в щелочной — слабые основания.

Облегченная диффузия

Облегченная диффузия — это процесс пассивного транспорта веществ по градиенту концентрации, облегченного транспортными белками, которые могут быть ионными каналами или переносчиками. Этот вид всасывания избирателен, насыщаем и не требует дополнительных затрат энергии.

Парацеллюлярный транспорт

Парацеллюлярный транспорт ЛВ происходит в основном в эндотелии капилляров, через межклеточные промежутки которого проникает плазма с растворенными в ней веществами. Путем фильтрации через межклеточные промежутки проходят *гидрофильные полярные вещества*. Степень их фильтрации зависит от размера межклеточных

промежутков. Так, в ЖКТ парацеллюлярный транспорт ограничен, поскольку между клетками кишечного эпителия существуют дополнительные плотные соединения.

В эндотелии сосудов периферических тканей (мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) межклеточные промежутки достаточно велики, и большинство гидрофильных полярных ЛВ легко проходит через них путем парацеллюлярного транспорта. При этом вещества проникают из тканей в кровь и из крови в ткани *по градиенту концентрации*. Лекарственные средства, не всасывающиеся в ЖКТ, вводят парентерально (рис. 1.2).

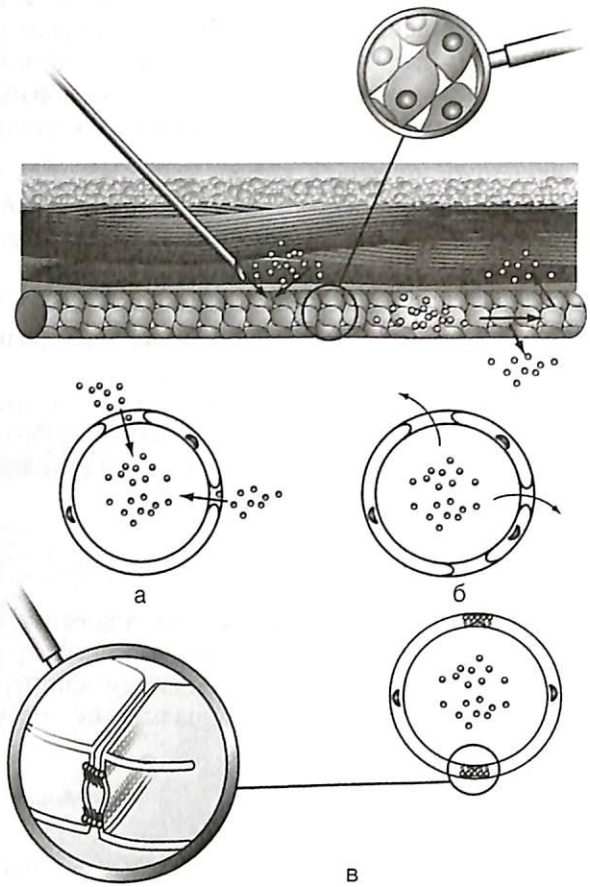

Рис. 1.2. За счет парацеллюлярного транспорта (а) лекарственные вещества попадают в кровоток и выходят (б) из кровеносных сосудов. В сосудах головного мозга парацеллюлярный транспорт отсутствует из-за наличия «плотных контактов» между клетками эндотелия сосудов (в)



Магния сульфат — гидрофильное ионизированное в растворе соединение — не может всасываться из просвета кишечника через слизистую оболочку ЖКТ. Особенностями слизистой оболочки кишечника являются наличие очень мелких пор (аквапоринов) для молекул воды и близких по размеру веществ, а также плотное расположение клеток эпителия, что практически исключает парацеллюлярный транспорт как способ всасывания веществ из ЖКТ. Поэтому магния сульфат практически не всасывается и повышает осмотическое давление в просвете кишечника, за счет чего оказывает слабительное действие. Однако при парентеральном введении путем фильтрации сквозь фенестры капилляров магния сульфат поступает из места введения сначала в просвет сосуда, а затем из сосудов в ткани.

Исключением являются капилляры головного мозга, в эндотелии которых межклеточные промежутки отсутствуют, а эндотелиальные клетки дополнительно соединены между собой белковыми замками — «плотными контактами» (*tight junctions*), поэтому парацеллюлярная фильтрация ЛВ невозможна (см. рис. 1.2).

Эндотелий сосудов мозга образует барьер, препятствующий проникновению гидрофильных полярных веществ из крови в вещество мозга — **гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)**. Липофильные неполярные вещества проходят через ГЭБ путем пассивной диффузии значительно легче. Однако часть липофильных соединений (например, лоперамид, паклитаксел и др.) не проникает в мозг, поскольку на уровне эндотелия сосудов головного мозга «выкачивается» обратно специальной транспортной системой (например, Р-гликопротеином).

Активный транспорт

Активный транспорт — транспорт ЛВ через мембраны с помощью специальных транспортных систем (обычно белковых молекул). Количество таких транспортных систем в мембране ограничено, и каждый транспортер специфичен для переносимого вещества. Именно поэтому активный транспорт:

- избирателен;
- насыщаем (т.е. имеет количественные ограничения в единицу времени);
- требует затрат энергии;
- может происходить против градиента концентрации.

Путем активного транспорта переносятся, например, аминокислоты в ЖКТ и головном мозге.



Примером активного транспорта ЛВ является всасывание из ЖКТ противопаркинсонического средства леводопы (левовращающий диоксифенилаланин). Переносчиком препарата через мембрану служит транспортная система ароматических аминокислот, поэтому при приеме леводопы совместно с богатой белками пищей начинается конкуренция препарата с аминокислотами за транспортную систему, и всасывание препарата уменьшается (рис. 1.3, 1.4).

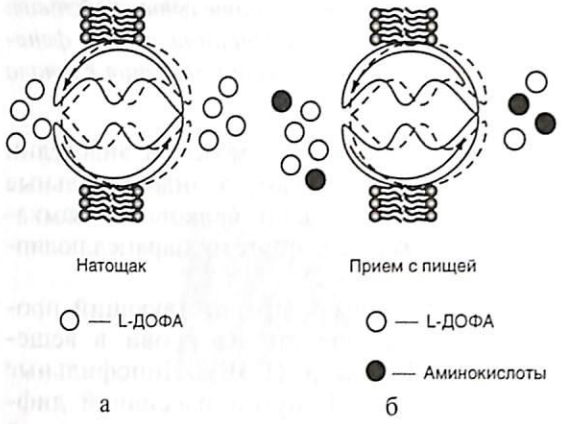

Рис. 1.3. Активный транспорт обеспечивается специфическими транспортерами, расположенными в апикальной (обращенной в просвет) мембране клеток. Лекарственные вещества, структурно сходные с эндогенными, могут использовать эти транспортные системы (L-ДОФА; а) однако прием пищи (аминокислоты, использующие ту же транспортную систему; б) снижает эффективность всасывания L-ДОФА

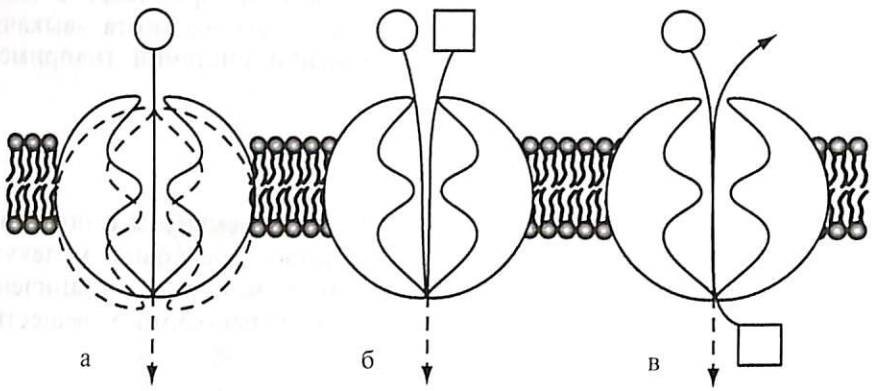

Рис. 1.4. Транспортные системы, обеспечивающие доставку веществ через мембрану: а — транспортер одного соединения (унипорт); б — транспортер двух соединений (симпорт); в — транспортер, обеспечивающий доставку веществ в противоположных направлениях (антипорт)

Пиноцитоз (*pinocytosis*, от греч. *pinō* — пить, поглощать + *cytus* — клетка + *-oz*) — активное поглощение клеткой жидкости из окружающей среды с формированием в цитоплазме содержащих жидкость пузырьков, размером 0,1 мкм. Значение пиноцитоза для транспорта ЛВ незначительно.

Эндоцитоз — процесс поглощения вещества клеткой после связывания со специфическим рецептором (например, липопротеины).

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

При использовании большинства путей введения ЛВ, прежде чем попасть в кровь, проходит процесс всасывания.

Различают **энтеральные** (через пищеварительный тракт) и **парентеральные** (минуя пищеварительный тракт) пути введения ЛВ.

Энтеральные пути введения лекарственных веществ

К энтеральным путям относят введение веществ:

- под язык;
- внутрь;
- ректально.

При этих путях введения *хорошо всасываются липофильные неполярные* и плохо — гидрофильные полярные соединения.

Сублингвальное введение

При введении веществ под язык (сублингвально) всасывание через слизистую оболочку ротовой полости происходит быстро, и вещества попадают в кровь, минуя печень, что позволяет избежать так называемого **эффекта первого прохождения через печень**, когда значительная часть ЛВ метаболизируется. Однако всасывающая поверхность ротовой полости невелика (вспомните закон Фика), поэтому таким путем можно вводить *только высокоактивные вещества*, назначаемые в малых дозах. Для некоторых веществ данный путь введения неприменим из-за крайне неприятного вкуса.

Сублингвально применяют, например, таблетки нитроглицерина в дозе 0,0005 г, действие которых наступает уже через 1–2 мин.

Введение лекарственных веществ внутрь

При назначении веществ **внутрь** (***per os***) лекарственные средства (таблетки, драже, микстуры и др.) проглатывают, а всасывание веществ происходит главным образом в тонкой кишке. Это *самый простой и удобный для пациента путь введения лекарственного пре-*

парата: пероральные препараты легко и удобно применять самостоятельно, а вероятность попадания инфекции в кровь ниже, чем при других методах.

Соединения между клетками эпителия ЖКТ осложняют парацеллюлярный транспорт через неповрежденный эпителий. Принятые внутрь ЛВ, прежде чем попасть в кровь, должны преодолеть апикальную и базальную мембраны клетки. Эффективность этого процесса зависит от размера и гидрофобности лекарственного препарата, а иногда и от наличия транспортеров, с помощью которых лекарственные препараты могут входить в клетку и/или выходить из нее (вспомните леводопу). В целом гидрофобные и нейтральные препараты проходят через клеточные мембраны более эффективно, чем гидрофильные или заряженные, за исключением случаев, когда мембрана содержит молекулы переносчиков (транспортеров), которые облегчают прохождение гидрофильных веществ (таких, например, как аминокислоты и глюкоза).

Преодолев эпителиальный барьер ЖКТ, лекарственные препараты через систему воротной вены попадают в печень и только затем в общий кровоток. Система воротной вены служит для защиты организма от интоксикации поступивших с пищей нежелательных веществ.

Все перорально принимаемые препараты подвергаются *первичному* (*пресистемному*) *метаболизму* (*биотрансформации*) *в печени*. На этом этапе печеночные ферменты могут инактивировать принятую внутрь фракцию препарата, поэтому в кровь попадает лишь часть вводимого вещества. Именно поэтому препараты, подвергающиеся значительному первичному метаболизму в печени, должны вводиться в количестве, достаточном для обеспечения эффективной концентрации активного действующего вещества в органе-мишени.

Очевидно, что весь принятый внутрь препарат не может достигнуть кровотока в неизмененном виде. **Количество неизмененного лекарственного препарата, попавшего в общий кровоток, в процентном отношении к введенному количеству обозначают термином «*биодоступность*»**.

Например, биодоступность β-адреноблокатора пропранолола составляет 30%. Это означает, что при введении внутрь в дозе 10 мг только 3 мг неизмененного препарата попадает в кровь.

ЛВ, введенные парентерально, первичному метаболизму в печени не подвергаются.

Ректальное введение лекарственных веществ

Некоторые лекарственные средства вводят ректально (в прямую кишку) в виде суппозиториев (свечей) или микроклизм. При этом значительная часть вещества попадает в кровь, минуя систему воротной вены.

Парентеральные пути введения лекарственных веществ

Парентеральное введение лекарственных средств — введение веществ, минуя пищеварительный тракт.

Наиболее часто используемые парентеральные пути введения:

- в вену;
- под кожу;
- в мышцы.

При парентеральном пути введения лекарственных препаратов медикаменты вводятся *непосредственно в сосуды большого круга кровообращения или в другие тканевые пространства*, что позволяет миновать защитные барьеры организма (кислую среду желудка, печень и т.д.), способные снизить эффективность препаратов, применяемых внутрь. При введении препарата в кровь концентрация его зависит от степени кровоснабжения органа. Подкожное введение лекарственного препарата в плохо кровоснабжаемую жировую клетчатку ведет к замедлению начала действия активного вещества по сравнению с инъекцией в обильно кровоснабжаемое внутримышечное пространство.

Внутривенное введение лекарственных препаратов

Введение препарата непосредственно в вену позволяет достигнуть 100% биодоступности. В отличие от подкожного и внутримышечного методов введения лекарства, при внутривенной инъекции объем вводимого вещества обычно не ограничен. Преимуществом непрерывного внутривенного вливания является также *возможность контролировать подачу* и в любой момент времени *корректировать дозу* ЛВ.

В вену **нельзя вводить** *масляные растворы и взвеси* (*суспензии*) в связи с опасностью эмболизации сосудов.

В то же время в вену иногда вводят небольшие количества гипертонических растворов (например, 10–20 мл 40% раствора глюкозы), которые быстро разводятся кровью.

Внутримышечное введение лекарственных препаратов

При внутримышечном введении липофильные вещества могут всасываться путем пассивной диффузии, а гидрофильные — путем фильтрации через межклеточные промежутки в эндотелии кровеносных сосудов. Таким образом, внутримышечно можно вводить и липофильные неполярные, и гидрофильные полярные соединения.

В мышцы **нельзя вводить** *гипертонические растворы и раздражающие вещества*.

В то же время в мышцы вводят масляные растворы и взвеси (суспензии). При введении взвеси в мышце создается депо препарата, из которого ЛВ может медленно и длительно всасываться в кровь.

Подкожное введение лекарственных препаратов

При подкожном введении (в подкожную жировую клетчатку) вещества всасываются посредством тех же механизмов, что и при внутримышечном введении, но более медленно, так как кровоснабжение подкожной клетчатки хуже, чем кровоснабжение скелетных мышц. Под кожу иногда с осторожностью вводят масляные растворы и взвеси. Однако в данном случае масляные растворы и взвеси медленнее всасываются и могут образовывать инфильтраты.

В клинической практике применяют также такие пути введения лекарственных средств, как:

- ингаляционное введение (вдыхание газообразных веществ, паров летучих жидкостей, аэрозолей);
- введение веществ под оболочки мозга;
- внутриартериальное введение;
- некоторые другие.

Ограниченная группа лекарственных препаратов обладает достаточно высокой липофильностью, что позволяет эффективно применять **чрескожный способ введения**, при котором препараты абсорбируются с поверхности кожи и из подкожной клетчатки непосредственно в кровь. Чрескожный путь легок, удобен и не связан с риском инфицирования. Способ наиболее подходит для препаратов, которые должны вводиться медленно в течение длительного периода.

1.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Несмотря на то что абсорбция лекарственного препарата является необходимым условием для достижения его соответствующего уровня в плазме крови, он еще должен попасть в орган-мишень (или в несколько органов) в терапевтической концентрации, чтобы оказать необходимое воздействие на патологический процесс. Распространение препарата происходит преимущественно с кровью, в меньшей степени — за счет лимфатической системы. Попав в кровеносную систему, препарат может достичь любого органа-мишени за исключением, возможно, лишь отделов, окруженных гистогематическими барьерами (головного мозга, глазных яблок; в меньшей степени — плода и яичек). При этом происходит непрерывный обмен лекарственного препарата между кровью и межклеточной жидкостью, а липофильных веществ — еще и между внутриклеточным пространством.

Поскольку трудно измерить количество препарата, фактически достигающего органа-мишени, для косвенного определения и мони-

торинга терапевтического уровня препарата применяют определение **концентрации ЛВ в плазме крови**. Однако в ряде случаев количество лекарственного препарата в плазме крови недостаточно адекватно отражает его фактическую концентрацию в ткани.

В организме лекарственные средства распределяются неравномерно.

Органы и ткани в значительной степени различаются по своей способности поглощать лекарственные препараты пропорционально степени их кровоснабжения.

Распределение препарата в органах и тканях зависит от нескольких факторов:

- кровоснабжения органов (прямо пропорционально);
- структуры сосудов (размера фенестр между эндотелиальными клетками);
- структуры препарата (чем выше липофильность, тем лучше препарат депонируется в жировой ткани, в клетках).

Однако при оценке распределения в жидких средах можно выделить (в значительной степени условно) три основных среды (так называемого компартмента), в которых (в зависимости от размера, физико-химических свойств, способности связываться с белками плазмы) может распределяться лекарственный препарат (рис. 1.5):

- плазма крови;
- межклеточная жидкость;
- цитоплазма.

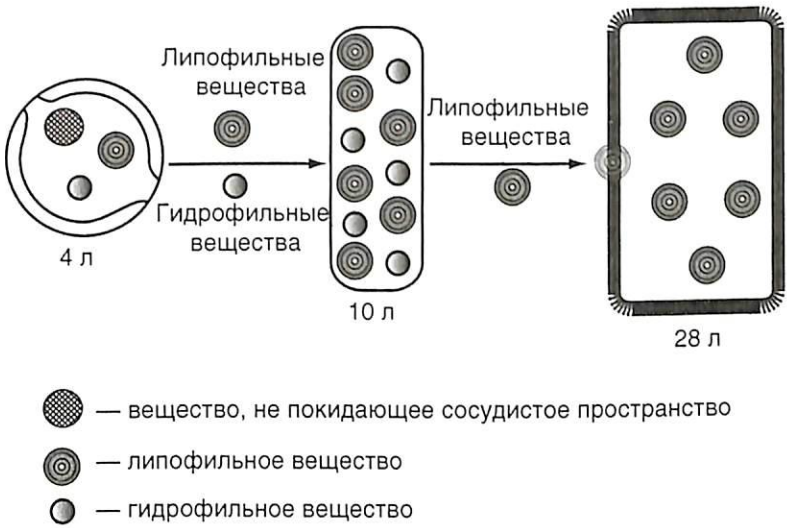

Рис. 1.5. Объем распределения позволяет определить, в каких средах организма (компартментах) распределилось лекарственное соединение



Объем распределения (кажущийся объем распределения) — это условный объем жидкости, в котором равномерно распределено все количество препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме крови.

Объем распределения

$$V_d = D/Cp,$$

где D — доза введенного препарата; Cp — концентрация препарата в плазме крови.

О чем говорит этот показатель? С его помощью можно оценить те среды, в которых будет находиться препарат.

Например:

V_d гепарина — 5 л. Это означает, что препарат находится в кровяном русле и не может выйти в межклеточное пространство вследствие своих физико-химических особенностей.

V_d этилового спирта — 50 л. Это означает, что препарат распределяется в крови, выходит из сосудистого русла в межклеточную жидкость, проникает через клеточную мембрану и попадает в цитоплазму.

На объем распределения оказывает влияние депонирование препаратов, например в жировой или костной ткани. Для препаратов, которые широко распределяются в организме, объем распределения часто значительно выше, чем общий объем всей жидкости организма, что отражает низкую концентрацию препарата в сосудистом русле.

Ряд ЛВ характеризуется очень высоким объемом распределения. Примерами могут служить имипрамин — 1610 л для человека весом 70 кг, амитриптилин — 1050 л.

1.3. ДЕПОНИРОВАНИЕ

Большинство лекарственных препаратов взаимодействует с тканями организма. Молекулы препарата *могут связываться с белками плазмы*, обычно с альбумином. Альбумин — самый распространенный белок плазмы крови (его концентрация составляет приблизительно 4 г/дл) и несет основную нагрузку по связыванию препаратов со слабокислыми свойствами. Степень связывания препаратов с альбуминами может быть достаточно высокой и достигать 80–95%. ЛВ связываются с альбумином за счет гидрофобных и электростатических сил.

Вместе с тем другие препараты, например пропранолол, связываются с гликопротеинами плазмы.

В целом, **только в *свободной* или *несвязанной* форме препараты могут проникать через мембраны и оказывать фармакологическое действие**. Связывание с белками плазмы приводит к снижению способности ЛВ распределяться или транспортироваться в органы-мишени, задерживает выведение препарата. *Вещества, образующие более прочную связь с альбуминами, вытесняют менее прочно связанные препараты*. Действие вытесненного вещества при этом усиливается, так как увеличивается

его концентрация в плазме крови в свободной (активной) форме. Например, сульфаниламиды или салицилаты могут таким образом усиливать действие назначаемых одновременно непрямых антикоагулянтов, что приводит к значительному снижению свертываемости крови и как следствие, к кровотечениям.

Таким образом, конкуренция двух или нескольких препаратов за места неспецифического связывания с альбуминами приводит к *увеличению концентрации свободного препарата в плазме.*

Поскольку связанные с белками крови лекарственные препараты остаются в сосудистом русле, для них характерен относительно низкий объем распределения (как правило, 7–8 л для человека весом 70 кг).

При распределении ЛВ в организме часть вещества может накапливаться или задерживаться (**депонироваться**) в различных тканях. Из депо вещество высвобождается в кровь и оказывает фармакологическое действие.

Липофильные вещества депонируются в жировой ткани. Наркоз, вызываемый тиопенталом натрия (препарат применяется для внутривенного наркоза), продолжается в среднем 15 мин. Кратковременность действия обусловлена в том числе тем, что 90% препарата депонируется в жировой ткани. Высвобождение тиопентала натрия из жирового депо вызывает посленаркозный сон, продолжающийся 2–3 ч.

Антибиотики из группы тетрациклинов длительное время задерживаются в костной ткани и могут нарушать развитие скелета, прокрашивать в серый цвет зародыши постоянных зубов. Именно поэтому их не рекомендуют назначать маленьким детям.

1.4. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

Большинство ЛВ в организме подвергается превращениям (**биотрансформации**) в ферментативных реакциях. В метаболизме препаратов принимают участие почки, ЖКТ, легкие, кожа и другие органы.

Однако наибольшее количество различных ферментов находится в печени, поэтому именно печень играет ключевую роль в биотрансформации ЛВ. Большинство ЛВ метаболизируется под влиянием **микросомальных ферментов**, локализованных в эндоплазматической сети гепатоцитов. Таким образом, способность печени трансформировать лекарственные препараты зависит от способности препарата проникать в гепатоциты. Именно поэтому печенью активно метаболизируются липофильные (гидрофобные) ЛВ. *В результате метаболических превращений лекарственные препараты становятся* ***более гидрофильными****, что облегчает и ускоряет их выведение с мочой.*

Активность ферментных систем зависит от пола, возраста, состояния печени, действия некоторых лекарственных средств. Например, мужчины более устойчивы к действию многих химических веществ, поскольку активность микросомальных ферментов у них несколько выше, чем у женщин (синтез ферментов стимулируется мужскими половыми гормонами).

У новорожденных система микросомальных ферментов несовершенна, поэтому ряд ЛВ в первые недели жизни назначать не следует в связи с их выраженным токсическим действием. Например, прием хлорамфеникола приводит к развитию так называемого серого синдрома, при котором в результате прямого токсического действия препарата на миокард появляются сердечно-сосудистая недостаточность, голубовато-серый цвет кожи и т.д.

При *снижении активности* микросомальных ферментов (в пожилом возрасте, при заболеваниях печени) замедляется биотрансформация лекарственных средств, усиливается и удлиняется их действие. Именно поэтому многие лекарственные препараты лицам старше 60 лет назначают в меньших дозах по сравнению с лицами среднего возраста.

К снижению активности микросомальных ферментов печени и усилению действия других препаратов приводят и некоторые ЛВ (циметидин, хлорамфеникол и др.).

Известны ЛВ, *повышающие активность* микросомальных ферментов печени (например, фенобарбитал, гризеофульвин и рифампицин). При одновременном назначении с ними, например, глюкокортикоидов (ГК) или противозачаточных средств действие последних может ослабляться.

Различают два типа метаболических реакций биотрансформации:

- фаза I (окисление/восстановление/гидролиз);
- фаза II — конъюгация (реакции ацетилирования, метилирования, образование соединений с глюкуроновой кислотой и др.).



В реакции окисления вовлекаются мембраносвязанные ферменты, экспрессированные в эндоплазматической сети гепатоцитов и, в меньшей степени, клеток других тканей. Ферменты, которые катализируют реакции фазы I — типичные оксидазы. Большинство этих ферментов — гемопротеинмонооксидазы цитохрома Р450. Ферменты Р450 (иногда сокращают CYP) также известны как микросомальные оксидазы смешанной функции, они участвуют в метаболизме приблизительно 75% всех используемых сегодня лекарственных препаратов (термин «Р450» относится к пику поглощения 450 нм этих гемопротеинов, когда они связываются с монооксидом углерода).

Названия ферментов цитохрома Р450 иногда обозначаются как «Р450», за которым следует:
- номер семейства фермента Р450;
- заглавная буква подсемейства;
- дополнительное число для идентификации специфического фермента.

Например: Р450 3А4.

У многих ферментов Р450 есть частичное совпадение направлений, которые вместе позволяют печени распознавать и метаболизировать огромное множество ксенобиотиков.

Реакции конъюгации составляют второй комплект механизмов модификации структур перед их выведением из организма. Хотя гидролиз эфир- и амидсодержащих лекарственных препаратов иногда включен в реакции фазы I, биохимия гидролиза более тесно связана с конъюгацией, чем с окислительно-восстановительными реакциями. Субстратами для этих реакций служат как метаболиты реакций окисления (например, эпоксиды), так и структуры, содержащие химические группы, предназначенные для конъюгации, такие как гидроксильная (−OH), амино- ($-NH_2$) или карбоксильная (−COOH) группы. Эти субстраты при участии транспортных ферментов присоединяются к эндогенным метаболитам (например, глюкуроновая кислота и ее производные, серная кислота, уксусная кислота, аминокислоты и трипептидглутатион); в эти реакции часто вовлекаются высокоэнергетические посредники. Ферменты конъюгации и гидролиза располагаются как в цитоплазме, так и в эндоплазматической сети клеток печени и других тканей. В большинстве случаев процесс конъюгации делает препарат более полярным.

Соответственно, продукты превращений называют **метаболитами** и **конъюгатами**.

Как правило, метаболиты и конъюгаты *менее активны, чем исходные соединения*. Однако иногда метаболиты оказываются активнее исходных веществ или приобретают специфическую активность по сравнению с исходным соединением. В таком случае исходный препарат именуется *пролекарством* (например, эналаприл, клопидогрел).

При назначении пролекарств, в частности клопидогрела, необходимо удостовериться, что фермент, превращающий пролекарство в активное соединение, активен. Дело в том, что полиморфизм гена, кодирующего фермент, может привести к потере активности последнего.

1.5. ВЫВЕДЕНИЕ

Под **экскрецией** (от лат. *excretum* — выделение) понимают различные пути выделения ЛВ и их метаболитов из организма (с мочой, выдыхаемым воздухом, калом, потом, слюной, слезной жидкостью).

Основным путем выведения ЛВ и их метаболитов является **мочевыделительная система**. Для оценки скорости выведения ЛВ с мочой

используют показатель **почечного клиренса**, *который отражает скорость очищения плазмы крови от ЛВ в единицу времени (мл/мин).*

ЛВ фильтруется в клубочках из крови в почечные канальцы, при прохождении через которые липофильные ЛВ реабсорбируются (обратно всасываются), а полярные гидрофильные метаболиты выводятся с мочой.

Общий клиренс ($C_{общий}$) лекарственного препарата представляет собой сумму показателей клиренса в почках, печени, легких и других органах.

$$C_{общий} = C_{почечный} + C_{печеночный} + C_{легочный} + C_{других\ органов}.$$

В клинической практике для определения режима дозирования используют **показатель периода полуэлиминации ($T_{1/2}$)**, *который показывает время (в часах или минутах) снижения концентрации ЛВ в крови в 2 раза (на 50%).*

Например: $T_{1/2}$ дигоксина — 165 ч, сульфалена — 65 ч, ампициллина — 1 ч, ацетилхолина, адреналина — 2–3 мин.

На выделение ЛВ оказывают влияние многие факторы:

- молекулярная масса;
- концентрация вещества в крови и моче;
- pK_a;
- растворимость в воде и липидах;
- pH мочи;
- почечный и печеночный кровоток и др.

В почечных клубочках фильтруются только те вещества, интегральная молекулярная масса которых **ниже 10 000**. *Если ЛВ связано с белком, его интегральная молекулярная масса превышает 70 000 и оно* ***не подвергается*** *фильтрации.*

При повышении pH мочи (моча приобретает большую щелочность) вещества кислого характера ионизируются и лучше выводятся из организма, а препараты со свойствами оснований подвергаются меньшей ионизации, легче становятся липофильными и активно реабсорбируются.

Растворимые в воде (гидрофильные) вещества и их метаболиты выделяются (элиминируются) (от лат. *eliminare* — изгонять) в основном почками. При отравлениях, для ускорения удаления токсического вещества из организма, необходимо усилить диурез введением мочегонных препаратов.

Через легкие выделяются газообразные и летучие вещества (эфир, хлороформ, этанол).

Молочные железы выделяют с молоком различные водорастворимые и жирорастворимые вещества (снотворные препараты, этанол, мор-

фин, сульфаниламиды, многие антибиотики), что следует учитывать при назначении лекарственных средств женщинам в период лактации.

Многие ЛВ (антибиотики группы пенициллинов, тетрациклинов, сердечные гликозиды) выделяются **с желчью**. Это необходимо учитывать при назначении лекарственных средств, обладающих токсическим действием на печень, пациентам с заболеваниями этого органа.

ЛВ, плохо всасывающиеся из ЖКТ [фталилсульфатиазол (Фталазол▲), Сульфагин▲, натрия сульфат], выделяются **с каловыми массами**.

Через **потовые и сальные железы** выделяются в небольших количествах йод, препараты брома, салицилаты.

Глава 2

Фармакодинамика

2.1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакодинамика — раздел общей фармакологии, включающий фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия и виды действия ЛВ. Изучение фармакодинамики основано на общих представлениях о связывании молекул ЛВ с рецепторами. Когда ЛВ или эндогенный лиганд (например, гормон или нейромедиатор) связывается со своим рецептором, возникающие эффекты являются результатом этого взаимодействия. Если в развитие эффекта вовлечены многие клетки, он может проявиться на органном и даже системном уровне.

Основная цель этой главы — дать понятие о возможных механизмах действия препарата, а также о том, как взаимодействие вещества с рецептором приводит к молекулярным, клеточным, органным и системным эффектам.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Фармакологические эффекты ЛВ — это изменения в деятельности органов и систем организма, которые вызывает данное вещество.

Например: усиление сокращений сердца, снижение АД, угнетение моторики ЖКТ, устранение страха и напряженности и т.п.

Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные необходимые эффекты лекарственного средства.

Таким образом, **основной эффект** (главное действие) — такое действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина

(Клофелина*) — гипотензивное, морфина — обезболивающее, дротаверина (Но-шпы*) — спазмолитическое.

Наряду с главным действием у многих лекарственных препаратов проявляется побочное действие. **Побочные эффекты** — эффекты, возникающие одновременно с основным действием при использовании препарата в терапевтических дозах, но являющиеся нежелательными.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Механизмы действия ЛВ — это способы, с помощью которых вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным молекулярным мишеням лекарственных средств относят действие на следующие структуры:

- специфические рецепторы;
- ферменты;
- ионные каналы;
- транспортные системы.

Унипорт — транспортная система, осуществляющая транспорт одного вещества в одном направлении.

Симпорт — транспорт двух или нескольких ионов в одну сторону (система, обеспечивающая односторонний перенос нескольких ионов через мембрану). Например, фуросемид воздействует на симпорт $Na^+/K^+/2Cl^-$ в нефроне.

Антипорт — система, обеспечивающая транспорт ионов через мембрану в разных направлениях. Например, сердечные гликозиды блокируют антипорт, обеспечиваемый K^+ - Na^+ - АТФ-азой в миокарде.

Специфические рецепторы

Большинство ЛВ действует на специфические рецепторы.

Рецепторы — это белковые молекулы, расположенные внутри или на поверхности клеток, основной функцией которых является взаимодействие с эндогенными мессенджерами (гормонами, медиаторами и т.д.), которое дает начало биохимическим реакциям, ведущим к возникновению фармакологических эффектов. Для взаимодействия с рецептором вещество должно обладать ***сродством*** (***аффинитетом***) к нему.

Выделяют четыре типа рецепторов (рис. 2.1):

- рецепторы, связанные с G-белками, называемые также метаботропными;
- рецепторы, связанные с ионными каналами, называемые ионотропными;

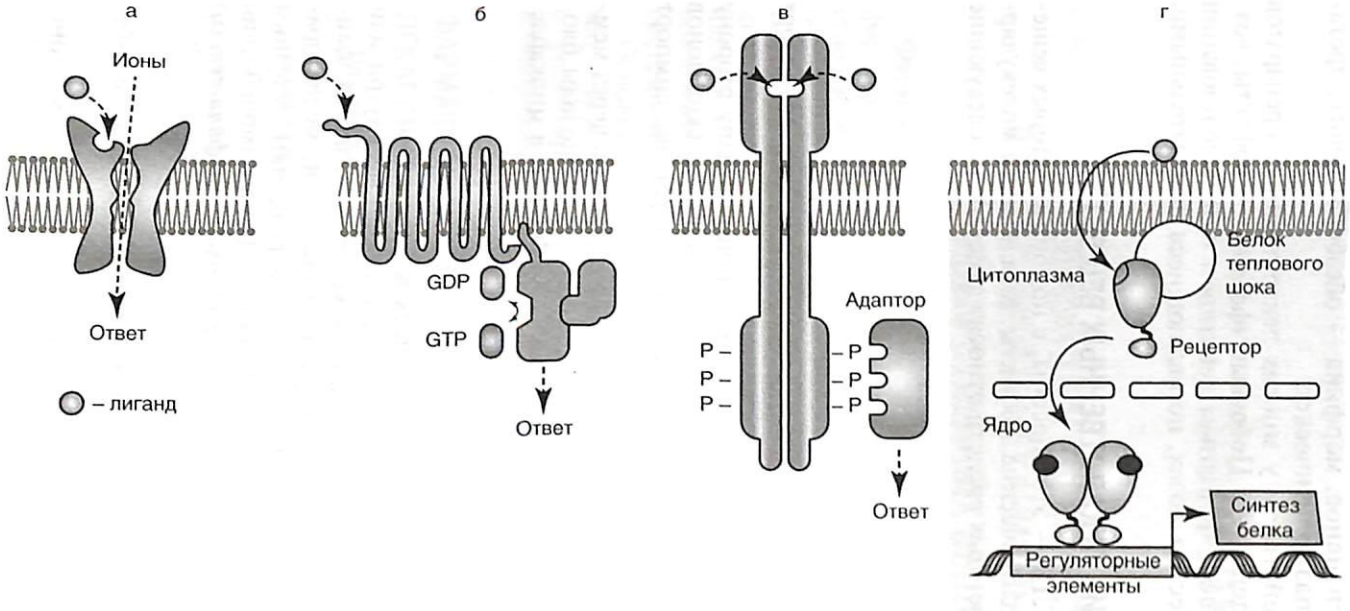

Рис. 2.1. Рецепторы могут быть связаны с ионными каналами (а); системой вторичных мессенджеров (б); мембранным ферментом [тирозинкиназа (в)] или располагаться внутриклеточно (г)

- рецепторы, регулирующие транскрипцию генов;
- рецепторы, связанные с ферментами (киназами, гуанилатциклазой и т.д.).

На первом этапе вещество или лиганд *связывается с рецептором* (термины «лекарственное вещество» и «лиганд» используются как взаимозаменяемые). Поэтому модель, точно описывающая связывание ЛВ с рецептором, вероятно, позволила бы предсказать действие ЛВ на молекулярном, клеточном, тканевом (органном) и системном (организм больного) уровнях.

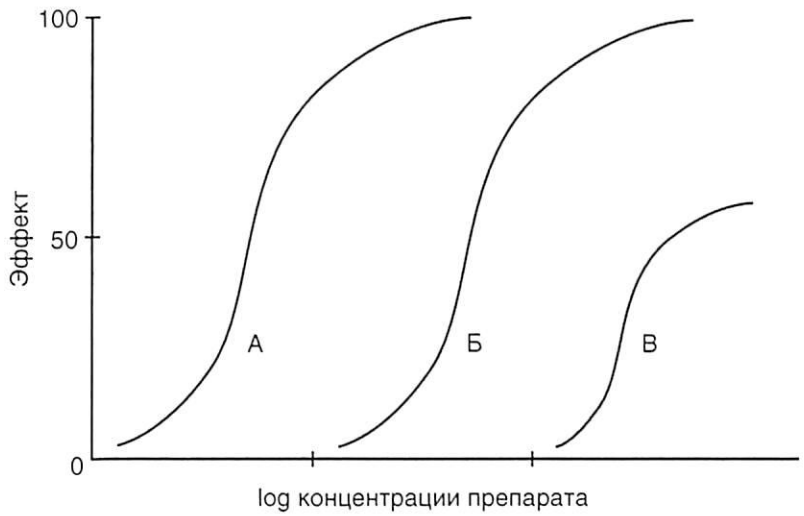

Рис. 2.2. Активность и эффективность лекарственных препаратов. Эффективность веществ А и Б одинакова, но вещество А активнее. Вещество В обладает более низкой активностью и эффективностью

Вещества, связывающиеся с рецепторами, называются **лигандами**. При этом лиганды, стимулирующие специфические рецепторы, называют агонистами.

Агонисты — это вещества, обладающие сродством к рецептору (аффинитетом) и внутренней активностью (т.е. способностью возбуждать рецептор). Агонисты, вызывающие максимальный эффект, называются ***полными агонистами***. Если возникающий эффект меньше максимального, такие агонисты называются ***частичными агонистами*** (рис. 2.2).

Агонисты-антагонисты стимулируют одни подтипы рецепторов и блокируют другие.

Примерами подобного действия служат наркотические аналгетики, среди которых полными агонистами являются морфин, тримеперидин (Промедол*), агонистами-антагонистами — буторфанол и пентазоцин (агонисты δ- и к-рецепторов и антагонисты μ-опиоидных рецепторов), частичным агонистом — бупренорфин. Свойствами агонистов-антагонистов по отношению к эстрогеновым рецепторам обладают селективные модуляторы этих рецепторов (тамоксифен, ралоксифен).

ЛВ, связывающиеся с рецептором и не вызывающие его стимуляцию, называются **антагонистами** (от греч. *antagonisma* — соперничество). Антагонисты — это вещества, обладающие аффинитетом к рецептору, но внутренней активностью, равной нулю. Антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным.

В первом случае возникает конкуренция между ЛВ и эндогенным медиатором за активный центр рецепторов. Если ЛВ имеет большее сродство к рецептору, т.е. обладает более высоким аффинитетом (от лат. *affinis* — родственный), оно будет препятствовать развитию действия эндогенного агониста (например, медиатора). Подобным образом действуют, например, холиноблокаторы. Однако в высокой концентрации ЛВ с низким аффинитетом способно вытеснить из связи с рецептором вещество с более высоким аффинитетом, концентрация которого значительно ниже.

Рецепторы, связанные с G-белками

Рецепторы, связанные с G-белками, расположены в плазматической мембране клеток и реализуют свой ответ не быстро — в течение секунд — через систему **вторичных мессенджеров**. После связывания агониста с рецептором дальнейшая передача возбуждения осуществляется через **G-белок**, который регулирует активность ряда ферментов в клетке или функцию связанного с ним ионного канала. В отсутствие агониста рецептор связан с G-белком, что поддерживает рецептор в неактивной конформации. G-белок представляет собой комплекс из трех субъединиц (α, β и γ). При незанятом рецепторе все три субъединицы соединены вместе и молекула гуанозиндифосфата (ГДФ) плотно соединена с субъединицей βγ. Комплекс βγ выполняет функцию якоря G-белка. Однако когда рецептор активируется, происходят его конформационные изменения, активирующие G-белок, меняется сродство рецептора к G-белку, а также между компонентами G-белка. Комплекс βγ (якорь) отсоединяется от субъединицы α, давая ей возможность к свободному «плаванию». При этом ГДФ на α-субъединице замещается на гуанозинтрифосфат (ГТФ), что дает ей источник энергии. Комплекс α-субъединица-ГТФ в процессе «плавания» находится во взаимодействии с органеллой-мишенью (например, аденилатциклаза или ионный канал), расходуя при этом энергию

ГТФ. ГТФ отдает энергию и превращается в ГДФ, при этом устраняя сродство α-субъединицы к органелле-партнеру и восстанавливая сродство к βγ-субъединице. Это позволяет α-субъединице полноценно «встать на якорь». К тому моменту агонист уже освобождает рецептор, и весь комплекс принимает исходный вид.

Выделяют несколько типов G-белков.

- G_q, контролирующий активность фосфолипазы С. Фосфолипаза С вызывает разделение фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ$_2$, PIP_2) на инозитолтрифосфат (ИФ$_3$; IP_3) и диацилглицерол (ДАГ; DAG), которые увеличивают содержание внутриклеточного кальция и активируют протеинкиназу С (участвует в выделении гормонов, сокращении гладких мышц, развитии воспаления). Этот тип G-белков принимает участие в развитии действия эффектов, опосредуемых через гистаминовые рецепторы.
- G_s и G_i соответственно — стимулирующие и ингибирующие аденилатциклазу, контролирующую синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. В клетке цАМФ активирует протеинкиназу А, которая регулирует ряд внутриклеточных процессов. Кроме того, G_i активирует калиевые каналы. Примерами таких рецепторов служат м-холинорецепторы и адренергические рецепторы.
- G_0 угнетает кальциевый ток.

Рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов

При связывании с рецептором в течение миллисекунд происходит увеличение трансмембранной проводимости отдельных ионов, что вызывает изменение электрического потенциала клеточной мембраны. Особую роль в жизнедеятельности клетки играют ионы Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, H^+. На проведение ионов по каналам действуют многие антиаритмические препараты (прокаинамид (Новокаинамид▲), амиодарон и др.), местноанестезирующие средства [прокаин (Новокаин▲), лидокаин], противосудорожные препараты [фенитоин (Дифенин▲), карбамазепин, ламотриджин]. Этим механизмом действия обладают лекарственные средства, блокирующие кальциевые каналы [верапамил, нифедипин (Фенигидин▲), дилтиазем], активаторы калиевых каналов (миноксидил).

Рецепторы, связанные с ферментами

Рецепторы, связанные с ферментами, как правило, имеют значительную внешнюю часть, позволяющую связываться с лигандами (ростовыми факторами, цитокинами), и внутреннюю часть, представляющую собой фермент (чаще всего тирозинкиназу).

Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов

Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов, называются **ядерными рецепторами**.

Некоторые из них расположены в цитоплазме и мигрируют в ядро только после связывания с лигандом. В частности, липофильные глюкокортикоиды легко проникают через мембрану клетки и связываются со своими рецепторами в цитоплазме. При этом комплекс рецептор–глюкокортикоид проникает в ядро и стимулирует или блокирует факторы транскрипции.

Ферменты

Задача фермента — быстро разрушить или синтезировать вещество в организме. Любой из ферментов организма может послужить потенциальной молекулярной мишенью для лекарственных препаратов.

Принцип взаимодействия ЛВ с ферментом аналогичен таковому при взаимодействии с рецептором. Лекарственное средство имеет сродство к активному центру или другим структурам фермента и связывается с ними. Если при этом образуются ковалентные связи, то такое взаимодействие называется ***необратимым*** и фермент теряет активность безвозвратно. Однако в большинстве случаев ЛВ не является полным аналогом эндогенного субстрата и активный центр фермента ингибируется ***обратимо***.

Примером воздействия ЛВ на ферменты может быть действие антихолинэстеразных средств. Эти препараты блокируют ацетилхолинэстеразу (фермент, разрушающий ацетилхолин) и таким образом усиливают и удлиняют действие ацетилхолина.

В последние годы значительное количество противовирусных, антибактериальных и противоопухолевых веществ действуют на ферменты.

Транспортные системы

Транспортные системы играют ключевую роль в синаптической передаче с участием норадреналина, серотонина и дофамина, поскольку эти медиаторы, в отличие от ацетилхолина, не разрушаются в синаптической щели, а подвергаются обратному нейрональному захвату. При блокировании транспортера, возвращающего медиаторы в пресинаптические окончания, вещества дольше будут находиться в синаптической щели.

Однако наиболее часто ЛВ воздействуют на транспортеры ионов через мембраны.

Ионные каналы

Как уже указывалось, каналы, проводящие ионы через мембрану, неоднородны. Выделяют:

- рецепторзависимые каналы;
- потенциалзависимые каналы.

Ранее нами был рассмотрен механизм прекращения проведения ионов по рецепторзависимым каналам за счет блокады соответствующих рецепторов.

Механизмы блокады потенциалзависимых каналов несколько иные: в частности, потенциалзависимые натриевые каналы блокируются изнутри местными анестетиками, проникающими внутрь нервного волокна.

2.2. ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

При назначении лекарств, в зависимости от их свойств, происхождения и локализации действия, могут проявляться различные фармакологические эффекты.

По степени выраженности фармакологического эффекта и клинического его проявления различают **основное** и **побочное** действия ЛВ.

Основное (главное) действие — такое действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина — гипотензивное, морфина — обезболивающее.

Наряду с главным действием у многих лекарственных препаратов проявляется **побочное**, которое чаще всего бывает нежелательным. Так, расширение сосудов для облегчения работы сердца — основное клиническое действие нитроглицерина, а возникающее при этом головокружение — проявление побочного действия.

Различают ***побочные эффекты аллергической и неаллергической природы***.

Аллергические реакции:

- сходны у всех лекарственных средств;
- практически не зависят от дозы (т.е. могут возникать и при воздействии малых доз);
- ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят на:

- легкие (кожный зуд, крапивница);
- средней тяжести (отек Квинке, сывороточная болезнь);
- тяжелые (анафилактический шок).

Неаллергические побочные эффекты:
- специфичны для каждого ЛВ;
- усиливаются при увеличении дозы;
- устраняются специфическими антагонистами.

Особыми видами побочного действия являются нарушения внутриутробного развития при назначении лекарственных средств беременным.

Некоторые лекарственные средства, при назначении их в I триместре беременности оказывают *тератогенное или эмбриотоксическое* действие. *Тератогенным* называется воздействие на плод, которое приводит к врожденным уродствам. Не приводящее к развитию уродств нежелательное действие на эмбрион называют *эмбриотоксическим.*

Фетотоксическим называется неблагоприятное воздействие лекарственных препаратов на плод во второй половине беременности.

Воздействие ЛВ в дозах, превышающих терапевтические, оказывает на организм *токсическое действие*, которое может проявляться тяжелыми нарушениями функции почек, печени, системы крови, центральной нервной системы (ЦНС), ЖКТ и т.д.

В зависимости от пути введения и локализации фармакологических эффектов различают следующие виды фармакологического действия ЛВ.
- **Резорбтивное действие** (от лат. *resorbtio* — всасывание) проявляется после всасывания вещества в кровь и распределения по всему организму. Такое действие оказывает большинство ЛВ при введении внутрь или парентерально.
- **Местное действие** развивается при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками. К местному действию относится также реакция тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию.
- **Рефлекторное действие** развивается при стимуляции афферентной части рефлекторной дуги с целью получения эффекта в области иннервации эфферентными нервами. Например, раздражение рецепторов кожи эфирным горчичным маслом (горчичником) приводит к улучшению кровоснабжения не только кожи, но и нижележащих тканей.

В зависимости от механизма связывания ЛВ с рецепторами или «мишенями» оказываемое воздействие может быть:
- прямым;
- косвенным (опосредованным или вторичным);
- избирательным (селективным);
- преимущественным;
- неизбирательным (общим).

Прямое действие развивается при непосредственном влиянии ЛВ на орган или систему органов. Например, сердечные гликозиды стимулируют работу сердца, прямо воздействуя на K^+-, Na^+-АТФазу кардиомиоцитов.

Косвенное действие возникает вторично, как следствие влияния ЛВ и формирования конкретного фармакологического эффекта. Так, диуретический эффект сердечных гликозидов (кардиотонических средств) обусловлен усилением работы сердца.

Избирательное действие ЛВ обусловлено их сродством к рецепторам, характерным для различных органов. Например, сердечные гликозиды избирательно влияют на сердечную мышцу; сальбутамол, возбуждающий β_2-адренорецепторы, — на гладкую мускулатуру бронхов, матки.

Глава 3
Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ

3.1. СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят прежде всего от их *химического строения*. Вещества сходной химической структуры (например, барбитураты или бензодиазепины) оказывают, как правило, сходное фармакологическое действие. Несомненное значение имеют *физико-химические свойства* веществ (липофильность, полярность, степень ионизации).

Действие каждого ЛВ зависит от его *дозы* или *концентрации*.

Фармакодинамика ЛВ имеет количественное выражение, которое может быть представлено в виде зависимости между дозой (концентрацией) вещества и степенью его воздействия на организм пациента. При увеличении дозы (концентрации) действие вещества усиливается.

При арифметической шкале доз зависимость доза–эффект чаще всего носит гиперболический характер. При использовании логарифмической шкалы доз характерна S-образная зависимость доза–эффект.

Два наиболее важных параметра — *активность* и *эффективность* — могут быть определены на основе кривых градуальной зависимости эффекта от дозы.

Активность ЛВ — концентрация (EC_{50}), в которой это вещество вызывает 50% (полумаксимальный) эффект.

Эффективность (E_{max}) — это максимальный эффект, вызываемый ЛВ.

ЛВ, которое при связывании с рецептором помогает его переходу в активное конформационное состояние, называется **агонистом**; ЛВ, которое предупреждает активацию рецептора под действием агониста, называется антагонистом.

Антагонист — это вещество, которое препятствует действию агониста, но не обладает эффектом в его отсутствие. Различают рецепторные и нерецепторные антагонисты.

- **Рецепторные антагонисты** связываются или с активным центром (центром связывания агониста), или с аллостерическим участком рецептора. Рецепторные антагонисты подразделяются на обратимо связывающиеся с рецепторами (*обратимые антагонисты*) и необратимо связывающиеся с рецепторами (*необратимые антагонисты*).
- **Нерецепторные антагонисты** не связываются с рецепторами-мишенями для агонистов, но тем не менее ингибируют способность агонистов инициировать эффект. Различают химические и физиологические нерецепторные антагонисты. *Химические антагонисты* нейтрализуют агонисты до того, как они (агонисты) получают возможность оказать свое действие. *Физиологические антагонисты* вызывают физиологический эффект, противоположный эффекту агониста.

Характерное различие между конкурентным и неконкурентным антагонизмом заключается в том, что ***конкурентные антагонисты*** снижают *активность* агониста, а ***неконкурентные антагонисты*** уменьшают его *эффективность*. Частичные агонисты связываются с рецепторами в их активном центре, но вызывают эффект меньше максимального (частичный эффект), даже если все рецепторы в данной системе заняты агонистом (связаны с агонистом).

На рис. 2.2 представлены кривые доза–эффект веществ А, Б и В. Полученные в опыте на изолированном органе, эти кривые позволяют оценить такие параметры, как активность и эффективность. Поскольку все кривые выходят на «плато», значит, при определенной концентрации вещества в растворе все рецепторы заняты исследуемым веществом. Вещество А является эталоном активности и эффективности. Вещество Б способно вызвать аналогичный эффект, но в большей концентрации, следовательно, вещество А активнее, но эффективность их одинакова. Вещество В выходит на плато с меньшим эффектом и при более высокой концентрации. Следовательно, его активность и эффективность ниже, чем у веществ А и Б.

Различают следующие дозы лекарственных препаратов:

- пороговые (минимальные действующие);
- средние: терапевтические (разовые, суточные, курсовые);
- высшие терапевтические;
- ударные;
- насыщающие;
- поддерживающие.

Диапазон терапевтических доз от минимальной до высшей определяют термином **«широта терапевтического действия»** (терапевтическая широта).

Терапевтическая широта — это интервал между дозами (концентрациями) ЛВ, в пределах которого оно оказывает терапевтическое действие, не вызывая неприемлемых, вредных для здоровья (токсических) эффектов у пациентов. Плазменные концентрации ЛВ, имеющих малую терапевтическую широту, должны тщательно контролироваться для поддержания эффективного дозирования этих веществ и не должны превышать уровня, за пределами которого могут возникать (появиться) токсические эффекты.

Для количественного определения терапевтической широты используется **терапевтический индекс (терапевтическое отношение)**:

$$\text{Терапевтический индекс (ТИ)} = \frac{TD_{50}}{ED_{50}},$$

где TD_{50} — это доза, которая вызывает токсический эффект у 50% членов популяции, а ED_{50} — терапевтически эффективная доза у 50% членов популяции. ТИ является количественным выражением относительной безопасности ЛВ среди членов одной популяции. *Большое значение* ТИ означает *большую терапевтическую широту* (например, когда терапевтическая и токсическая дозы различаются в 1000 раз), а низкие значения ТИ отражают небольшую терапевтическую широту (к примеру, если терапевтическая и токсическая дозы различаются всего в 2 раза).

3.2. СВОЙСТВА ОРГАНИЗМА

Фармакодинамика и фармакокинетика веществ зависят от *пола*, *возраста*, *массы тела*, *индивидуальной чувствительности*, *функциональных и патологических состояний* человека, которому эти вещества назначают.

Мужчины по сравнению с женщинами более устойчивы к действию большинства веществ, так как мужские половые гормоны стимулируют синтез микросомальных ферментов печени.

Детям ЛВ назначают в меньших дозах по сравнению со взрослыми. Это обусловлено, во-первых, тем, что у детей масса тела меньше и, во-вторых, тем, что ко многим веществам (например, к морфину, неостигмина метилсульфату) дети более чувствительны. С возрастом чувствительность организма к ЛВ изменяется по-разному. Поэтому

нельзя пересчитывать дозу ЛВ для ребенка исходя из дозы для взрослого. Каждый лекарственный препарат следует использовать в дозах, рекомендуемых для конкретных возрастных групп.

У ***пожилых людей*** (старше 60 лет) снижается активность микросомальных ферментов печени и замедляется выведение многих веществ почками. Важным возрастным фактором является снижение синтеза альбуминов в печени. Это приводит к тому, что ЛВ в меньшей степени связываются с ними, а следовательно, количество свободного препарата увеличивается. Поэтому при назначении препаратов, угнетающих ЦНС (снотворные, нейролептики, препараты группы морфина и др.), сердечных гликозидов, мочегонных средств пожилым людям дозы рекомендуют уменьшать в 2 раза от доз для пациентов среднего возраста. Дозы других ядовитых и сильнодействующих веществ следует уменьшать до 2/3 от доз для пациентов среднего возраста.

Дозы антибактериальных препаратов, сульфаниламидов, витаминов при назначении взрослым не зависят от возраста.

Фармакокинетика и фармакодинамика веществ в определенной степени зависят от ***массы тела***. Как правило, чем больше масса тела, тем больше должна быть доза лекарственного препарата. В отдельных случаях для более точного дозирования количество препарата рассчитывают на 1 кг массы тела больного.

Возможны ***индивидуальные различия*** в чувствительности к лекарственным средствам. Так, действие миорелаксанта суксаметония йодида (Дитилина*) продолжается обычно 5–10 мин, но у некоторых больных удлиняется до 5–6 ч; противомалярийное средство примахин в ряде случаев может вызывать разрушение эритроцитов (гемолиз) и т.д. Такого рода необычные реакции, как правило, связаны с генетической недостаточностью тех или иных ферментов и обозначаются термином **«идиосинкразия»**. Идиосинкразия, в отличие от аллергических реакций, возникает *после первого введения* вещества.

На действие ЛВ может влиять также ***функциональное состояние*** организма или какой-либо его системы. Как правило, вещества стимулирующего типа действия сильнее действуют на фоне угнетения соответствующей функции, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне ее повышенной активности.

Некоторые лекарственные препараты действуют только при патологических состояниях. Например, ацетилсалициловая кислота (Аспирин*) снижает только повышенную температуру тела, а сердечные гликозиды стимулируют работу сердца в основном при сердечной недостаточности. Однако патологические состояния могут изменять действие веществ. Так, при заболеваниях печени удлиня-

ется действие препаратов, инактивирующихся в печени, а действие местноанестезирующих средств резко ослабляется в очаге воспаления.

3.3. РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Выраженность действия ряда ЛВ может зависеть ***от времени суток***, что связано с циклическими изменениями продукции ферментов или других эндогенных веществ. Выявлены **циркадианные (околосуточные) ритмы** действия многих веществ, продолжительность которых — 22–26 ч. В частности, глюкокортикоиды наиболее активны в 8:00 утра, наркотические аналгетики — в 16:00 и т.п.

Изучением ритмических процессов в живой природе и роли фактора времени в биологических процессах занимается **хронобиология** (от греч. *chronos* — время) — направление в биологии, сформировавшееся в 60-е годы прошлого столетия. Один из разделов хронобиологии — **хронофармакология** — занимается изучением периодических изменений активности ЛВ в зависимости от времени введения, а также влияния ЛВ на биологические ритмы организма.

3.4. ЭФФЕКТЫ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Повторные введения одного и того же ЛВ могут приводить к количественному (увеличение или уменьшение) и качественному изменению фармакологических эффектов.

Среди явлений, возникающих при повторных введениях лекарственных препаратов, различают кумуляцию, сенсибилизацию, привыкание (толерантность) и лекарственную зависимость.

КУМУЛЯЦИЯ

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — увеличение, скопление) — накопление в организме ЛВ или вызываемых им эффектов.

Материальная кумуляция — увеличение в крови и/или тканях концентрации ЛВ после каждого нового введения по сравнению с предыдущей концентрацией. Накапливаться при повторных введениях могут ЛВ, медленно инактивируемые и медленно выводимые из организма, а также ЛВ, прочно связывающиеся с белками плазмы крови или депонирующиеся в тканях (например, некоторые снотворные средства из группы барбитуратов, препараты наперстянки). Материальная куму-

ляция может привести к развитию токсических эффектов, что следует учитывать при дозировании подобных препаратов.

Функциональная кумуляция — усиление эффекта ЛВ при повторных введениях без повышения его концентрации в крови и/или тканях.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Многие ЛВ образуют комплексы с белками плазмы крови, приобретающие при определенных условиях антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и **сенсибилизацией** организма. Повторное введение тех же ЛВ вызывает аллергические реакции. Часто такие реакции возникают при повторном введении прокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов, антибиотиков группы пенициллина и др.

ПРИВЫКАНИЕ

Привыкание (толерантность, от лат. *tolerantia* — терпение) — уменьшение фармакологического эффекта ЛВ при его повторных введениях в той же дозе. При развитии привыкания для достижения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозу ЛВ. Толерантность развивается как к терапевтическим, так и к токсическим эффектам ЛВ.

Если вещества взаимодействуют с одними и теми же рецепторами или ферментами, развитие толерантности к одному такому веществу приводит к формированию устойчивости к другому. Это называется ***перекрестным привыканием***.

Частным случаем толерантности является ***тахифилаксия*** (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита) — быстрое развитие привыкания при повторных введениях препарата через короткие промежутки времени (10–15 мин).

Другой частный случай привыкания — ***митридатизм*** — постепенное развитие нечувствительности к действию лекарственных средств и ядов, возникающее при длительном их применении с постепенным увеличением дозы. Согласно легенде, древнегреческий царь Митридат приобрел таким образом устойчивость ко многим ядам.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

При повторном приеме некоторых веществ, вызывающих чрезвычайно приятные ощущения (эйфорию), у предрасположенных лиц развивается лекарственная зависимость.

Лекарственная зависимость — настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного ЛВ или группы веществ.

Различают психическую и физическую лекарственную зависимость.

Психическая лекарственная зависимость характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом, ощущением усталости при лишении препарата.

Она возникает при применении:

- кокаина и других психостимуляторов (амфетамина);
- галлюциногенов (диэтиламида лизергиновой кислоты, LSD-25);
- никотина;
- препаратов индийской конопли (марихуаны).

Физическая лекарственная зависимость характеризуется не только эмоциональным дискомфортом, но и возникновением синдрома абстиненции — симптомокомплекса, возникающего при отмене препарата.

Физическая лекарственная зависимость развивается к:

- опиоидам (героину, морфину);
- барбитуратам;
- бензодиазепинам;
- алкоголю (этанолу).

Токсикомания — использование веществ с целью получения одурманивающего действия.

Наркомания — частный случай токсикомании, когда в качестве одурманивающего средства используют вещество, отнесенное к перечню препаратов, вызывающих лекарственную зависимость (наркотических веществ) и подлежащих контролю.

3.5. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Взаимодействие ЛВ можно разделить на две группы: фармацевтическое взаимодействие и фармакологическое взаимодействие.

Фармацевтическое взаимодействие возникает *до введения лекарственного средства в организм*, т.е. на этапах изготовления, хранения, при смешивании препаратов в одном шприце.

Фармацевтическое взаимодействие, приводящее к невозможности дальнейшего использования препаратов, получило название фармацевтической несовместимости.

Фармакологическое взаимодействие ЛВ происходит ***после введения их в организм больного.*** В результате такого взаимодействия могут изменяться фармакологические эффекты препаратов, введенных одновременно.

Различают два вида фармакологического взаимодействия — *фармакокинетический* и *фармакодинамический.*

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При комбинированном применении ЛВ их действие может усиливаться (синергизм) или ослабляться (антагонизм).

Синергизм (от греч. *syn* — вместе, *erg* — работа) — однонаправленное действие двух или нескольких ЛВ, при котором развивается фармакологический эффект, превышающий эффекты каждого вещества в отдельности. Различают две формы синергизма: суммирование и потенцирование эффектов.

Если эффект комбинированного применения ЛВ равен сумме эффектов отдельных веществ, входящих в комбинацию, действие определяют как ***суммирование*** **(*аддитивное действие*)**.

Взаимодействие, при котором общий эффект комбинации двух ЛВ превышает сумму их эффектов (т.е. одно вещество значительно усиливает фармакологический эффект другого), называют ***потенцированием***.

Антагонизм (от греч. *anti* — против, *agon* — борьба) — уменьшение или полное устранение фармакологического эффекта одного ЛВ другим при их совместном применении. Явление антагонизма используют при лечении отравлений и для устранения нежелательных реакций, возникших в результате применения лекарственных средств.

Различают следующие виды антагонизма:

- прямой функциональный антагонизм;
- косвенный функциональный антагонизм;
- физический антагонизм;
- химический антагонизм.

ЧАСТЬ 2

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В этом разделе рассматриваются лекарственные средства, воздействующие на нервную регуляцию функций организма. Различают препараты, которые преимущественно действуют на периферическую нервную систему, и средства с преимущественным действием на ЦНС (головной и спинной мозг).

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Периферическая нервная система включает афферентное звено (нервные волокна, по которым возбуждение от органов и тканей поступает *в* ЦНС) и эфферентное звено (нервные волокна которого проводят возбуждение *из* ЦНС к органам и тканям).

Средства, действующие на афферентное звено периферической нервной системы

Афферентное звено нервной периферической системы состоит из:

- чувствительных нервных окончаний (окончаний чувствительных нервных волокон);
- первичных афферентных нейронов, волокна которых входят в спинной мозг через задние рога.

Чувствительные нервные окончания (чувствительные рецепторы) расположены в тканях и органах и способны воспринимать раздражения, в ответ на которые происходит генерация импульсов, распространяющихся по чувствительным нервным волокнам в ЦНС. Периферические окончания первичных афферентных соматических и висцеральных волокон отвечают на термические, механические и химические стимулы.

На термические воздействия реагируют два типа чувствительных нейронов: нейроны первого типа возбуждаются при температуре менее 10 °С, второго — более 42 °С.

Болевое ощущение связано с температурной активацией катионных каналов ванилоидных рецепторов. Ванилоидные рецепторы ($TRPV_1$ и $TRPV_2$) представляют собой белки молекулярной массой около 95 кД, состоят из шести доменов и небольшого гидрофобного фрагмента (между пятым и шестым доменами), формирующего ионный канал. Лиганд этого рецептора — содержащееся в остром перце вещество капсаицин (от греч. *capsicum* — кусать, щипать), алкиламидамид гомованилиновой кислоты, откуда и возникло название «ванилоиды». Ванилоидные рецепторы активируются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и в кислой среде (например, при ацидозе, являющемся, таким образом, одним из факторов возникновения боли при ишемии и воспалении). Тонкие демиелинизованные нервные окончания, ноцицепторы, содержат также ионные каналы, чувствительные к ацидозу (ASIC), пуринергические рецепторы к аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ), (P_2X и P_2Y), кининовые рецепторы B_1 и B_2, чувствительные к цитокинам и бактериальным липополисахаридам.

Глава 4
Средства, угнетающие афферентную нервную систему

4.1. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

Местные анестетики — вещества, способные временно обратимо блокировать чувствительные рецепторы и/или проведение возбуждения по нервным волокнам. В первую очередь блокируются болевые рецепторы, затем — обонятельные, вкусовые, температурные и тактильные. При воздействии на нервные волокна прежде всего нарушается проведение по чувствительным нервам (они тоньше и лишены миелиновой оболочки), однако местные анестетики способны блокировать и двигательные нервы. Поэтому при местной анестезии вначале теряется чувствительность, а лишь затем — способность к движению.

Информация от рецепторов (в том числе и болевая) передается по нервному афферентному волокну как последовательное продвижение деполяризации участков нервных волокон. Деполяризация вызывается входом ионов натрия через натриевые каналы.

Механизм действия местных анестетиков связан с *локальной блокадой натриевых каналов клеточных мембран нервных волокон и нарушением проведения возбуждения по нерву*. Местные анестетики проникают внутрь через бислойную мембрану нервного волокна и блокируют натриевые каналы *изнутри*.

Наиболее эффективны местные анестетики, обладающие умеренной липофильностью, поскольку они проникают через мембрану, выходят в цитоплазму волокна и изнутри блокируют натриевый канал. Слишком липофильные препараты задерживаются в липидном бислое мембраны, а гидрофильные соединения не проникают через мембрану вовсе (рис. 4.1).

Местные анестетики вызывают *локальное нарушение проведения* возбуждения по нервным волокнам в тех областях, где создана достаточная концентрация местного анестетика.

Способность блокировать болевые рецепторы и чувствительные нервные волокна используют для местного обезболивания (местной анестезии), в частности при хирургических операциях.

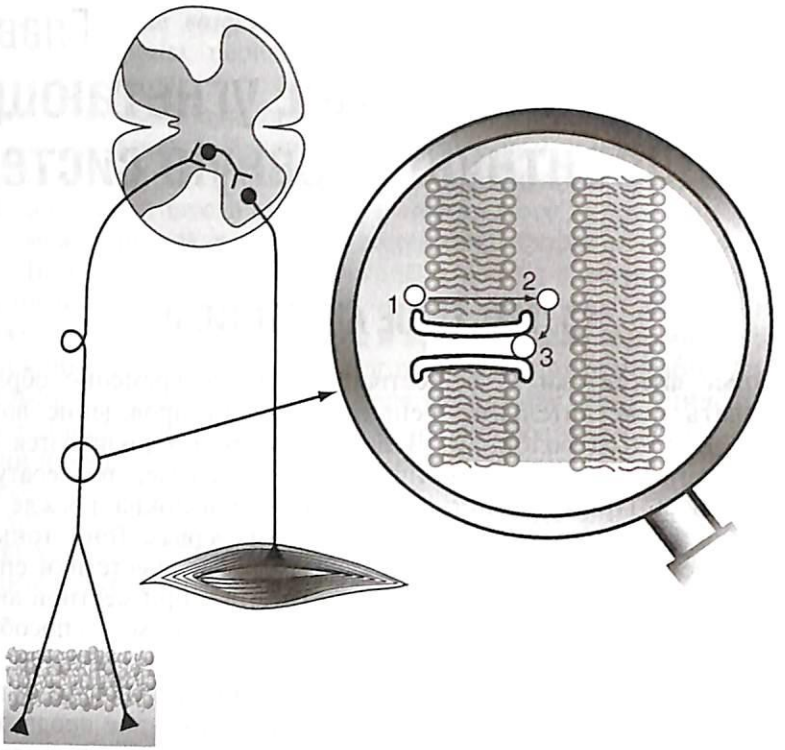

Рис. 4.1. Местные анестетики (1) через мембрану проникают внутрь нервного волокна (2) и изнутри блокируют натриевые каналы, что приводит к локальному нарушению проведения возбуждения по чувствительному (а при увеличении концентрации и двигательному) нерву (3)

Поверхностная (терминальная) анестезия. При нанесении на поверхность кожи, слизистых оболочек анестетик блокирует чувствительные нервные окончания, в результате чего теряется чувствительность. Аналогичное действие местные анестетики могут оказывать при нанесении на раневую, язвенную поверхности. Для терминальной анестезии используют *вещества, которые легко проникают через эпителий слизистых оболочек* и, следовательно, достигают чувствительных нервных окончаний. При терминальной анестезии сначала утрачивается болевая чувствительность, затем ощущение холода, тепла и, наконец, тактильная чувствительность.

Терминальную анестезию *применяют в глазной практике* для обезболивания конъюнктивы и роговицы глаза при диагностических или оперативных вмешательствах, *в отоларингологии* — при операциях в полости носа, зеве, гортани, а также *при интубации трахеи, бронхо-*

скопии, *цистоскопии* и т.д. К этому методу анестезии прибегают также для устранения болевых ощущений при ожогах, язвенной болезни желудка.

Местные анестетики могут частично всасываться со слизистых оболочек и оказывать резорбтивное токсическое действие. **Для уменьшения всасывания анестетиков в кровь, продления местноанестезирующего действия и уменьшения опасности возникновения резорбтивных эффектов в растворы местных анестетиков добавляют *сосудосуживающие вещества* (например, эпинефрин).**

Проводниковая анестезия. При введении местного анестетика в окружающие нерв ткани блокируется проведение возбуждения по чувствительным нервным волокнам. В результате происходит потеря чувствительности (в первую очередь болевой) в иннервируемой этими волокнами области. При воздействии на смешанный нерв блокируется проведение импульсов сначала по чувствительным, а затем и по двигательным волокнам.

Чем проксимальнее (т.е. ближе к месту выхода нерва из ЦНС) блокируется нерв, тем обширнее область анестезии. Максимальная площадь анестезии достигается при воздействии местноанестезирующего вещества на корешки спинного мозга. Разновидности проводниковой анестезии, при которой анестетик воздействует на передние и задние корешки спинного мозга:

- эпидуральная (перидуральная) анестезия;
- спинномозговая анестезия.

При ***эпидуральной*** анестезии местный анестетик вводят в пространство *над* твердой оболочкой спинного мозга. При ***спинномозговой*** анестезии раствор местноанестезирующего вещества вводят *в спинномозговую жидкость* на уровне поясничного отдела. При этом происходит блокада проведения импульсов по чувствительным волокнам, поступающим в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга, что приводит к развитию анестезии нижележащей части туловища (в том числе внутренних органов) и нижних конечностей. Спинномозговую анестезию *применяют при хирургических операциях на органах малого таза и нижних конечностях.*

Инфильтрационная анестезия — широко распространенный метод местной анестезии, при котором ткани в области операции послойно пропитывают раствором местноанестезирующего вещества. При этом анестетик действует как на чувствительные нервные окончания, так и на чувствительные нервные волокна.

Для инфильтрационной анестезии используют растворы местных анестетиков низкой концентрации (0,25–0,5%) в больших количествах (200–500 мл), которые вводят в ткани (кожу, подкожную клетчатку, мышцы, ткани внутренних органов) под давлением.

Для проводниковой, спинномозговой и инфильтрационной анестезии используют *только стерильные растворы местных анестетиков.* Поэтому для этих видов обезболивания пригодны только хорошо растворимые в воде и не разрушающиеся при стерилизации местноанестезирующие вещества. **Для повышения растворимости и стабильности местные анестетики выпускают в виде солей (гидрохлоридов).**

В настоящее время в медицинской практике используют множество местноанестезирующих веществ с различной степенью активности и разной продолжительностью действия.

По применению в клинической практике местные анестетики подразделяют на:

- средства, применяемые только для поверхностной анестезии:
  - кокаин;
  - тетракаин (дикаин®);
  - бензокаин (анестезин®);
  - бумекаин (пиромекаин®);
  - прамокаин;
- средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии:
  - прокаин (Новокаин▲);
  - тримекаин;
  - бупивакаин;
  - ропивакаин;
  - мепивакаин;
  - артикаин (ультракаин Д®);
- средства, применяемые для всех видов анестезии:
  - лидокаин (ксикаин®).

По химическому строению местноанестезирующие вещества можно разделить на две группы:

1) сложные эфиры (кокаин, тетракаин, бензокаин, прокаин);
2) замещенные амиды кислот (лидокаин, тримекаин, бупивакаин, мепивакаин, бумекаин, артикаин).

Амиды не гидролизуются под влиянием эстераз плазмы крови и тканей и поэтому оказывают более продолжительное местноанестезирующее действие, чем сложные эфиры.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ТОЛЬКО ДЛЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Только для поверхностной анестезии применяют *вещества, плохо растворимые в воде* (бензокаин) или обладающие довольно высокой токсичностью, вследствие чего их нельзя применять при других видах анестезии (кокаин, тетракаин).

Кокаин — алкалоид южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca*. По химической структуре это сложный эфир бензойной кислоты и метилэкгонина. Препарат получают из растительного сырья, а также полусинтетическим путем из экгонина, применяют в форме гидрохлорида.

Кокаин обладает высокой местноанестезирующей активностью, однако быстро всасывается со слизистых оболочек и оказывает резорбтивное действие. Развивающиеся побочные и токсические эффекты ограничивают применение препарата. Растворы кокаина иногда применяют для поверхностной анестезии в офтальмологической практике (закапывают в полость конъюнктивы). Продолжительность анестезии — около 1 ч.

После всасывания в кровь кокаин оказывает *стимулирующее* действие на ЦНС:

- вызывает эйфорию, психомоторное возбуждение, состояние беспокойства;
- уменьшает ощущение утомления;
- притупляет чувство голода;
- стимулирует дыхательный, сосудодвигательный и рвотный центры;
- может вызвать судороги.

В достаточно высоких дозах кокаин, наоборот, вызывает *угнетение* ЦНС, вплоть до остановки дыхания, вследствие паралича дыхательного центра.

Вызываемая приемом кокаина эйфория (повышение настроения, усиление положительных и устранение неприятных эмоций) повышает работоспособность, снимает ощущение усталости.

При длительном применении препарата (в основном вдыхание через нос порошка кокаина, жевание листьев коки, иногда — внутривенное введение) развивается лекарственная зависимость — **кокаинизм**.



Но те, кто злоупотребляют кокаином ради удовольствия, которое он доставляет, скоро познают на себе месть природы, хотя и пытаются изо всех сил не замечать ее ударов. Нервы изнашиваются от постоянного возбуждения, отсутствия должного отдыха и питания. Ведь даже загнанная лошадь рано или поздно перестает откликаться на понукания шпорами и хлыстом: она просто спотыкается, валится на землю без сил и хрипло дышит, пытаясь вернуться к жизни.

Раба кокаина ждет та же судьба. Каждый нерв его кричит о пощаде, но на крики эти он отвечает только увеличением дозы излюбленного яда. Однако лечебное воздействие более не наступает, в то время как признаки отравления становятся все заметнее. Нервы более не выдерживают. Жертва начинает испытывать галлюцинации. «Смотри! Там, на кресле, серый кот лежит! Я тебе раньше не говорил, но он здесь уже давно вертится.

Ах, да — и еще крысы. Я обожаю смотреть, как они бегают по шторам.

Разумеется, разумеется — я знаю, что они не настоящие. А вот та, которая на полу — та настоящая. Я тут ее как-то раз чуть не убил. Эта та самая, я ее узнаю. Она как-то ночью еще на подоконнике сидела».

Такова эта мания еще в своем зародыше. Как только проходит наслаждение, оно тотчас сменяется своей противоположностью, точно так же, как Эрос сменяется Антиэросом.

«О нет, ко мне они подходить боятся». Но проходит несколько дней, и вот они уже бегают по коже бедняги, вгрызаясь в нее непрестанно и мучительно, не ведая ни пощады, ни сострадания.

Алистер Кроули. «Кокаин»

Тетракаин (дикаин®) — эффективное местноанестезирующее средство, превосходящее кокаин примерно в 10 раз по активности и в 2—5 раз по токсичности, а потому имеющее ограниченное применение. Препарат используют для поверхностной анестезии. Относят к списку А.

Так же, как и кокаин, тетракаин легко всасывается через слизистые оболочки и может вызывать резорбтивные токсические эффекты в виде возбуждения ЦНС, сменяющегося ее угнетением. При тяжелых отравлениях наступает смерть от паралича дыхательного центра. Для уменьшения всасывания тетракаина к его растворам добавляют эпинефрин, что, кроме того, приводит к удлинению и усилению местноанестезирующего эффекта.

Бумекаин (пиромекаин®) близок по химической структуре к тримекаину. Препарат применяют в стоматологической практике в виде 0,5—2% растворов и 5% мази для поверхностной анестезии.

Бензокаин (анестезин®). В связи с низкой растворимостью в воде препарат применяют для поверхностной анестезии в составе мазей, паст, присыпок при крапивнице, заболеваниях кожи, сопровожда-

ющихся зудом, а также для обезболивания раневой и язвенной поверхности.

Прамокаин — средство для поверхностной анестезии, не относящееся к эфирам аминобензойной кислоты. Обладает достаточно высокой активностью в отношении слизистых оболочек и кожи, однако его раздражающее действие слишком выражено для анестезии слизистой оболочки носа и глаз. Применяют при аллергии на производные аминобензойной кислоты. Из Реестра зарегистрированных лекарственных средств РФ препарат исключен.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ДЛЯ ИНФИЛЬТРАЦИОННОЙ И ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

Прокаин (Новокаин*). Для инфильтрационной анестезии применяют 0,25–0,5% растворы.

Для анестезии по методу А.В. Вишневского (тугая ползучая инфильтрация) — 0,125–0,25% растворы.

Для проводниковой анестезии — 1–2% растворы.

Иногда прокаин используют для спинномозговой анестезии (5% раствор).

Для поверхностной анестезии прокаин можно применять только в достаточно высоких концентрациях (в виде 10% раствора), поскольку он плохо проникает через слизистые оболочки.

Тримекаин по химической структуре относится к замещенным амидам и близок к лидокаину. Препарат используют в виде гидрохлорида. Тримекаин в 2–3 раза активнее прокаина и действует более продолжительно (2–4 ч). По токсичности он также превосходит прокаин.

Применяют в основном для инфильтрационной (0,125–0,5% растворы) и проводниковой (1–2% растворы) анестезии.

Для спинномозговой анестезии используют более высокие концентрации (5% раствор).

Для поверхностной анестезии эффективен только в виде 2–5% растворов и уступает многим местным анестетикам.

При резорбтивном действии тримекаин оказывает угнетающее влияние на ЦНС: вызывает седативный и снотворный эффекты. При интоксикации возможны клонические судороги. Для удлинения местноанестезирующего и уменьшения резорбтивного токсического действия в растворы тримекаина добавляют эпинефрин.

Бупивакаин — один из наиболее активных и длительно действующих местных анестетиков. Препарат обеспечивает выраженную и длительную (3–10 ч и более) анестезию.

По химической структуре близок к лидокаину, относится к замещенным амидам. Бупивакаин используют в виде гидрохлорида.

Растворы препарата применяют для инфильтрационной (0,25%), проводниковой (0,25–0,5%), эпидуральной (0,75%), спинномозговой (0,25–0,5%) анестезии, ретробульбарной блокады (0,75%). В акушерской и гинекологической практике используют только 0,25–0,5% растворы.

При интоксикации возможны судороги, угнетение сердечной деятельности (вплоть до остановки сердца).

Более безопасными являются новые, химически сходные препараты ропивакаин и левобупивакаин. Последний в настоящий момент в РЗЛС РФ отсутствует.

Мепивакаин представляет собой метильный аналог бупивакаина. Препарат применяют в виде 1–3% растворов. Действие развивается быстро и сохраняется достаточно длительное время (около 3 ч).

Артикаин (ультракаин Д®) оказывает быстрое и относительно длительное (1–3 ч) местноанестезирующее действие при инфильтрационной, проводниковой и спинномозговой анестезии.

Применяемый *в акушерской практике* 2% раствор артикаина считается *препаратом выбора*, поскольку он в значительно меньшей степени, чем другие местноанестезирующие средства, проникает через плацентарный барьер и, следовательно, не оказывает вредного воздействия на плод.

Применяют артикаин и в стоматологической практике, поскольку препарат вызывает анестезию даже при воспалительных заболеваниях полости рта.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ВСЕХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ

Лидокаин (ксикаин®) — эффективное местноанестезирующее средство, применимое для всех видов местной анестезии — поверхностной, инфильтрационной и проводниковой.

По сравнению с прокаином лидокаин обладает примерно в 2,5 раза большей местноанестезирующей активностью, действует быстрее и в 2 раза продолжительнее.

Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (0,5%) он существенно не отличается по токсичности от прокаина; с увеличением концентрации (1–2%) токсичность повышается.

При интоксикации лидокаином возможны головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, шум в ушах, онемение языка и слизистой оболочки рта, нарушение зрения, судорожные подергивания, тремор, брадикардия. В тяжелых случаях возможно угнетение дыхания.

Для уменьшения резорбтивных токсических эффектов и удлинения местноанестезирующего действия в раствор лидокаина добавляют 0,1% раствор эпинефрина.

Наряду с местноанестезирующей активностью лидокаин обладает выраженными антиаритмическими свойствами (см. гл. 17 «Антиаритмические средства»).

4.2. ВЯЖУЩИЕ, ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства предохраняют окончания чувствительных нервов от воздействия на них различных раздражающих факторов, в том числе химических веществ.

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства вызывают *частичную денатурацию белков* слизи или раневого экссудата, образующаяся белковая пленка защищает чувствительные нервные окончания от действия раздражающих факторов. В результате уменьшается интенсивность болевых ощущений, происходит местное сужение сосудов, снижается их проницаемость и выделение экссудата, что способствует уменьшению воспалительной реакции. Кроме вяжущего действия, эти препараты оказывают *некоторое противомикробное* (*антисептическое*) *действие*, поскольку вызывают коагуляцию белков микробных клеток.

Такое действие оказывают многие вещества растительного происхождения (органические вяжущие средства), а также слабые растворы солей некоторых металлов (неорганические вяжущие средства).

К органическим вяжущим средствам относятся:

- танин[ν];
- отвар коры дуба;
- настой зверобоя продырявленного травы;
- настой Шалфея листьев[▲];
- настой ромашки цветков;
- настой плодов черники обыкновенной и др.

Неорганические вяжущие средства:

- висмута субнитрат;
- висмута субгаллат (дерматол®);
- ксероформ®;
- свинца ацетат;
- квасцы алюминиевокалиевые [$KAl(SO_4)_2$];
- цинка сульфат;
- меди сульфат и др.

Вяжущие средства применяют внутрь и местно.

Показания к применению вяжущих средств:

- **острые воспалительные заболевания ЖКТ** (назначают вяжущие средства растительного происхождения, которые в случае инфекционной природы заболевания сочетают с антибактериальными препаратами);
- **язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастриты, дуодениты** — применяют препараты растительного происхождения, а также висмута субнитрат (входит в состав комплексных таблеток Викаир* и Викалин*);
- **острые и хронические воспалительные заболевания полости рта, горла** (назначают препараты растительного происхождения).

Кроме того, вяжущие средства применяют в виде глазных капель при конъюнктивитах, в виде промываний при уретритах, вагинитах, (например, цинка сульфат), в виде промываний и примочек — свинца ацетат, квасцы алюминиевокалиевые.

Танин (галлодубильная кислота). Танин получают из чернильных орешков (*Gallae turcicae*), наростов на молодых побегах малоазиатского дуба, или из некоторых растений семейства сумаховых.

Танин используют при отравлении алкалоидами и солями тяжелых металлов, с которыми он образует малорастворимые соединения (вводят 0,5% водный раствор танина для промывания желудка, с последующим удалением промывных вод). Соединения танина с некоторыми алкалоидами (морфин, кокаин, атропин, никотин) нестойкие, поэтому следует быстро удалять их из желудка.

Танин применяют для полоскания рта и горла в виде 1–2% раствора, при ожогах и язвах — наружно в виде 3–10% растворов и мазей. Внутрь при расстройстве стула применяют соединения танина с белком (танальбин®, теальбин®), чтобы избежать нежелательного осаждения препарата на слизистой оболочке желудка.

Настои и отвары растений, содержащих танин (зверобоя продырявленного трава, листьев шалфея, цветков ромашки; корневища змеевика, корневища с корнями кровохлебки, Лапчатки корневища*, плодов черники обыкновенной и плодов черемухи, коры дуба), при гастритах, энтеритах применяют внутрь, при колитах — внутрь и в виде клизм.

При воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек (дерматиты, язвы, экземы) в виде присыпок и мазей применяют препараты, оказывающие вяжущее и антисептическое действие:

- висмута субнитрат;
- висмута субгаллат (дерматол®);
- ксероформ® (трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс).

Эффект вяжущих средств непродолжителен и обратим, поэтому их применяют повторно.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающие средства образуют с водой коллоидные растворы, которые покрывают слизистую оболочку (в том числе на воспаленных участках, язвах) и препятствуют действию на нее раздражающих веществ, защищая чувствительные нервные окончания. Именно поэтому обволакивающие средства оказывают местное противовоспалительное и болеутоляющее действие. Они используются при воспалительных и язвенных поражениях слизистой оболочки желудка (гастрит, язвенная болезнь) и кишечника (энтероколит).

К обволакивающим средствам относят **крахмальную слизь, слизь из семян льна** и др.

Крахмальную и льняную слизи назначают совместно или непосредственно перед приемом ЛВ, обладающих раздражающими свойствами. Продолжительное время (2–3 нед) обволакивающие средства применяют при отравлениях кислотами и щелочами с целью защиты воспаленной и изъязвленной поверхности.

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Адсорбирующие средства — тонко измельченные порошкообразные вещества, имеющие большую адсорбционную поверхность. Покрывая кожу или слизистые оболочки, эти вещества адсорбируют на своей поверхности различные химические соединения и защищают чувствительные нервные окончания от их раздражающего действия. Такие препараты не должны растворяться в воде, оказывать раздражающее действие и вступать во взаимодействие с другими веществами.

В качестве адсорбирующего средства можно применять **тальк** ($4SiO_2 \times 3MgO \times H_2O$), который при нанесении на кожу адсорбирует выделения потовых желез и предохраняет кожу от механического раздражения. Тальк входит в состав паст, обладающих подсушивающим действием.

Одно из основных адсорбирующих средств в медицинской практике — **Уголь активированный**[▲]. Это тонко измельченный и поэтому имеющий большую адсорбирующую поверхность уголь растительного или животного происхождения. Применяют в виде взвеси в воде.

Препарат назначают внутрь при пищевых интоксикациях, отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов, поскольку он адсорбирует токсичные вещества и препятствует их всасыванию в ЖКТ. Кроме того, таблетки активированного угля применяют при метеоризме (избыточном скоплении газов в кишечнике).

Глава 5

Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов

В медицинской практике используют вещества, возбуждающие окончания чувствительных нервных волокон (чувствительные рецепторы) кожи и слизистых оболочек и не повреждающие расположенные рядом ткани.

Некоторые вещества *избирательно* стимулируют определенные группы чувствительных рецепторов. К ним относят:

- горечи (избирательно возбуждают вкусовые рецепторы);
- рвотные и отхаркивающие средства рефлекторного действия (избирательно возбуждают рецепторы желудка);
- слабительные средства (избирательно возбуждают рецепторы кишечника).

В медицинской практике используют также вещества, *не избирательно* стимулирующие чувствительные рецепторы кожи и слизистых оболочек. Такие вещества называют раздражающими средствами.

5.1. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Раздражающие средства стимулируют окончания чувствительных нервов кожи и слизистых оболочек.

В качестве раздражающих средств используют:

- горчичное эфирное масло;
- 20–40% Раствор спирта этилового▲ (этанола);
- масло терпентинное (скипидар живичный⊗);
- Перцовый пластырь▲;
- аммиак (аммиака раствор 10%⊗);
- ментол℗ (рацементол и левоментол) и др.

Раздражающие вещества используют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, мышечных и суставных болях (миозитах, невритах, артритах и т.д.).

В этом случае при воздействии на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами или тканями, раздражающие вещества оказывают **отвлекающее действие**, в результате чего уменьшаются болевые ощущения. Отвлекающий эффект объясняют взаимодействием возбуждения, поступающего в ЦНС от

пораженных органов, и возбуждения, поступающего с чувствительных рецепторов кожи, расположенных над этими органами (это связано с сегментарным строением нервной системы), при действии на них раздражающих веществ. При этом снижается восприятие афферентной импульсации из патологически измененных органов и тканей.

Применение раздражающих препаратов также **улучшает трофику органов и тканей**, вовлеченных в патологический процесс. Трофическое действие раздражающих веществ объясняют тем, что при возбуждении чувствительных рецепторов кожи *активируется симпатическая иннервация* пораженных органов и тканей. Полагают, что возбуждение распространяется от рецепторов кожи к пораженным органам через разветвления постганглионарных симпатических волокон по типу аксон-рефлекса (минуя ЦНС). Трофическое действие может осуществляться и путем обычного *кожно-висцерального рефлекса* (через ЦНС). При раздражении кожи положительное влияние может оказывать также высвобождение биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и др.).

Горчичники — бумага, покрытая тонким слоем порошка из семян горчицы, содержащих гликозид синигрин и фермент мирозин. Перед употреблением горчичники помещают на короткое время в теплую воду (примерно 38 °С). Эта температура является оптимальной для ферментативной реакции, в результате которой под влиянием мирозина синигрин расщепляется и образуется действующее раздражающее вещество горчицы — эфирное горчичное масло (аллилизотиоцианат).

Применяют горчичники при заболеваниях органов дыхания, стенокардии, невралгиях, миалгиях. В результате уменьшаются болевые ощущения, улучшается трофика соответствующих органов и тканей.

Для получения отвлекающего эффекта используют и другие раздражающие средства.

Спиртовые компрессы. Для компрессов применяют Этиловый спирт▲ 40% (этанол), поскольку именно в этой концентрации он оказывает выраженное раздражающее действие. В детской практике используют Этиловый спирт▲ 20%.

Плоды перца стручкового, содержащие основной раздражающий гликозид капсаицин, используют для приготовления таких препаратов, как настойка плодов перца стручкового, Перцовый пластырь▲, кремы и мази (Никофлекс▲, эфкамон®).

Масло терпентинное (скипидар живичный®) — продукт перегонки живицы сосны обыкновенной. Содержит липофильное вещество терпеновой структуры — α-пинен, — проникающее через эпидермис и раздражающее чувствительные нервные окончания. Оказывает отвлекающее и антисептическое действие. Входит в состав Мази скипидарной▲.

Отвлекающим действием обладает мазь Финалгон▲.

Применяют эти препараты в основном как отвлекающие средства при радикулитах, миозитах, артритах.

Раздражающие вещества, возбуждая чувствительные рецепторы слизистых оболочек, оказывают **рефлекторное действие** (возбуждение с чувствительных рецепторов передается по афферентным волокнам в ЦНС, в результате чего изменяется состояние соответствующих нервных центров и иннервируемых ими органов). Рефлекторное действие раздражающих веществ используют при применении Раствора аммиака▲ (аммиака), ментола℗ (рацементола).

Аммиак (аммиака раствор 10%℞) (нашатырный спирт, NH_4OH) используют для рефлекторной стимуляции дыхательного центра при обморочных состояниях. Для этого вату, смоченную Раствором аммиака▲, подносят к носу пациента. Вдыхание паров аммиака стимулирует окончания чувствительных нервов в верхних дыхательных путях, рефлекторно возбуждается дыхательный центр, и больной приходит в сознание. Однако в больших количествах препарат может вызвать резкое снижение частоты сердечных сокращений, остановку дыхания.

Ментол℗ (рацементол) — спирт терпенового ряда, основной компонент эфирного масла мяты перечной. Оказывает избирательное возбуждающее влияние на холодовые рецепторы, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом℗ холодовых рецепторов полости рта сопровождается рефлекторным расширением спазмированных коронарных сосудов. На основе ментола℗ выпускают препарат Валидол▲ (25% раствор ментола℗ в ментиловом эфире изовалериановой кислоты). Применяют при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в виде капель, ингаляций и т.д. Ментол℗ (рацементол) как отвлекающее средство входит в состав многих комбинированных препаратов для наружного применения (Меновазин▲, Бороментол▲, эфкамон℞ и др.).

Средства, действующие на эфферентное звено периферической нервной системы

Эфферентная иннервация органов и тканей осуществляется из ЦНС и включает:

- **соматическую иннервацию**, обеспечивающую произвольные движения и представленную нервными двигательными волокнами, иннервирующими скелетные мышцы;
- **вегетативную иннервацию**, обеспечивающую независимую от сознания регуляцию деятельности органов и систем, представленную нервными вегетативными волокнами, иннервирующими внутренние органы, кровеносные сосуды, железы и др.

Нервная соматическая система состоит из:

- **центральной части** — нервных двигательных клеток (мотонейронов), тела которых расположены в головном и спинном мозге;
- **периферической части** — длинных отростков (аксонов) мотонейронов, представляющих собой нервные двигательные волокна, образующие контакты со скелетными мышцами (нервно-мышечные синапсы).

Вегетативную (автономную) нервную систему подразделяют на:

- симпатическую;
- парасимпатическую.

Внутренние органы и железы иннервируются как симпатическими, так и нервными парасимпатическими волокнами. Представительство симпатической и парасимпатической системы в отдельном органе или системе неодинаково, поэтому в большинстве органов при одновременном возбуждении обеих систем одна система будет преобладать над другой. Часто эти системы выступают антагонистами. Например, в бронхах возбуждение нервной симпатической системы вызывает расслабление гладких мышц, а возбуждение парасимпатической — их сокращение.

Основные эффекты возбуждения симпатической иннервации — это адаптивные приспособления организма к стрессовым реакциям типа «борьба или бегство».

- Расширение зрачков (сокращение радиальной мышцы радужки).
- Стимуляция деятельности сердца:
  - усиление сокращений сердца;
  - учащение сокращений сердца (тахикардия);

  - облегчение атриовентрикулярной (предсердно-желудочковой) проводимости.
- Сужение кровеносных сосудов.
- Повышение артериального давления (АД) (увеличение сердечного выброса и сужение кровеносных сосудов).
- Угнетение секреции и моторики ЖКТ.
- Повышение агрегации тромбоцитов.
- Повышение уровня глюкозы в крови.

Пилоэрекция, типичная для возбуждения симпатической системы, — это рудимент подъема шерсти дыбом, чтобы перед врагом казаться большего размера.

Основные эффекты возбуждения парасимпатической иннервации — реакции типа «отдых и расслабление».

- Сужение зрачков (сокращение круговой мышцы радужки).
- Спазм аккомодации (сокращение цилиарной, или ресничной, мышцы).
- Урежение сокращений сердца (брадикардия).
- Затруднение атриовентрикулярной проводимости.
- Повышение моторики и тонуса гладких мышц внутренних органов: бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря (за исключением сфинктеров).
- Активизация секреции желез ЖКТ.
- Эрекция.

Вегетативная нервная система по строению отличается от соматической и состоит из двух последовательно расположенных нейронов. Тела первых нейронов находятся в ЦНС. Их аксоны (именуемые также *преганглионарными волокнами*) заканчиваются в *вегетативных ганглиях*, где образуют синаптические контакты со вторыми, ганглионарными, нейронами. Аксоны ганглионарных нейронов, называемые *постганглионарными волокнами*, формируют синаптические контакты с клетками иннервируемых (эффекторных) органов.

Исключение составляет ***вегетативная иннервация хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников***, эмбриогенетически родственных нейронам симпатических ганглиев. Эти клетки иннервируются *только* преганглионарными нервными волокнами (рис. 5.1).

Центры симпатической иннервации расположены в боковых рогах грудного и поясничного отделов спинного мозга. **Ганглии нервной симпатической системы** локализованы вне иннервируемых органов — в симпатических стволах, расположенных по обе стороны позвоночника (вертебральные ганглии) и в симпатических узлах (верхний и средний шейные узлы, чревное сплетение, верхний и нижний брыжеечные узлы). Вследствие анатомических особенностей строения в симпатической системе преганглионарные волокна ***короче*** постганглионарных.

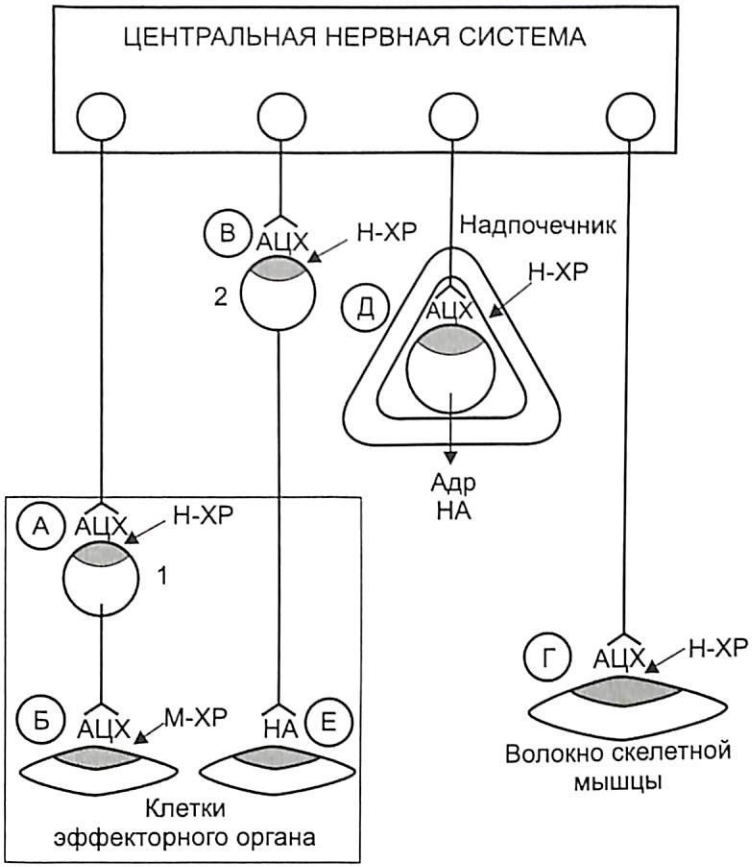

Рис. 5.1. Схема эфферентной иннервации: АЦХ — ацетилхолин; Адр — адреналин; НА — норадреналин; М-ХР — М-холинорецепторы; Н-ХР — Н-холинорецепторы; А, Б, В, Г, Д — холинергические синапсы; Г — нервно-мышечный синапс; Е — адренергический синапс: 1 — ганглий парасимпатической системы; 2 — ганглий симпатической системы (Майский В.В., Аляутдин Р.Н. Фармакология с общей рецептурой, 2010)

Центры парасимпатической системы расположены в среднем, продолговатом мозге и крестцовом отделе спинного мозга. **Парасимпатические ганглии** в основном локализованы в непосредственной близости или внутри эффекторных органов (интрамуральные ганглии), поэтому преганглионарные волокна ***длиннее*** постганглионарных.

Передача возбуждения с преганглионарных волокон на постганглионарные нейроны, как в симпатических, так и в парасимпатических ганглиях, осуществляется с помощью медиатора **ацетилхолина**.

Кроме того, ацетилхолин является медиатором, передающим возбуждение с постганглионарных нервных парасимпатических волокон на эффекторные органы.

Передача возбуждения, осуществляемая посредством ацетилхолина, называется **холинергической**. Холинергическими называют также и нервные волокна, выделяющие ацетилхолин.

Передача возбуждения с постганглионарных нервных симпатических волокон на эффекторные органы осуществляется другим медиатором — **норадреналином** и называется **адренергической**. Нервные волокна, выделяющие норадреналин, также называются адренергическими.

Исключение составляют ***постганглионарные симпатические волокна, иннервирующие большинство потовых желез и пилоэректоры*** (мышцы, поднимающие волосы), которые относятся к холинергическим.

ЛВ, влияющие на эфферентную иннервацию, действуют в области синапсов — контактов между окончаниями нервных волокон и ганглионарными нейронами или клетками эффекторных органов.

Синапс (от греч. *sinapsis* — соединение, связь) состоит из трех основных элементов:

- пресинаптической мембраны (мембраны нервного окончания);
- синаптической щели;
- постсинаптической мембраны (часть мембраны иннервируемой клетки, которая непосредственно граничит с нервным окончанием).

В нервных окончаниях происходит синтез медиатора и его депонирование в синаптических пузырьках (везикулах). Нервные импульсы вызывают деполяризацию пресинаптической мембраны, экзоцитоз содержимого везикул и высвобождение медиатора в синаптическую щель. Медиатор диффундирует через синаптическую щель и возбуждает специфические рецепторы постсинаптической мембраны. Возбуждение рецепторов на постсинаптической мембране клеток эффекторных органов приводит к усилению или угнетению их функции.

Синапсы, в которых передача возбуждения осуществляется медиатором ***ацетилхолином***, называют **холинергическими**, а синапсы, медиатором которых является ***норадреналин***, — **адренергическими**.

Выделяют две основные группы веществ, действующих на эфферентную иннервацию:

- средства, действующие на холинергические синапсы;
- средства, действующие на адренергические синапсы.

Глава 6

Средства, действующие на холинергические синапсы

Локализация холинергических синапсов:

- внутренние органы, получающие постганглионарные парасимпатические волокна;
- вегетативные ганглии;
- мозговой слой надпочечников;
- каротидные клубочки;
- скелетные мышцы.

Передача возбуждения в холинергических синапсах происходит с помощью ацетилхолина.

Этапы синтеза, хранения и высвобождения ацетилхолина одинаковы во всех холинергических нейронах. Специфические эффекты ацетилхолина, опосредуемые через холинергические синапсы, зависят преимущественно от типа синаптических холинорецепторов. Холинергические рецепторы подразделяют на два больших класса.

- **Мускариновые холинорецепторы (м-холинорецепторы).** Связаны с G-белками. Экспрессируются в синапсах всех парасимпатических и некоторых симпатических постганглионарных волокон, в ганглиях вегетативной нервной системы, в ЦНС.
- **Никотиновые холинорецепторы (н-холинорецепторы)** — лигандзависимые ионные каналы, расположенные на постсинаптической мембране во многих возбуждающих синапсах. Особенно важно упомянуть **два типа н-холинорецепторов**: в вегетативных ганглиях и скелетных мышцах.



Синтез ацетилхолина происходит в одну стадию из холина и ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) под действием фермента холинацетилтрансферазы.

В ЦНС холин, используемый для синтеза ацетилхолина, поступает из трех источников:

– приблизительно 35–50% холина, образующегося под действием ацетилхолинэстеразы в синаптической щели, транспортируется обратно в окончание аксона. Таким путем образуется почти половина холина, используемого для синтеза ацетилхолина;

– гематоэнцефалический барьер непроницаем для свободного холина, поэтому холин из плазмы крови транспортируется в головной мозг в виде фосфатидилхолина липидов, который затем превращается в свободный холин;

– холин также накапливается в фосфолипидах (ФЛ) в виде фосфорилхолина, который расходуется при необходимости.

Ацетил-КоА для реакции образуется преимущественно путем гликолиза под действием фермента пируватдегидрогеназы.

В цитоплазме ацетилхолин транспортируется в синаптические пузырьки на хранение. АТФаза, транспортирующая протоны в пузырек, обеспечивает энергетические потребности этого процесса.

Транспорт протонов из везикул (т.е. по градиенту концентрации H^+) сопровождается поступлением ацетилхолина в пузырек (т.е. против градиента концентрации ацетилхолина) через ацетилхолин/H^+-антипортный канал. Этот антипорт является мишенью для действия некоторых антихолинергических препаратов, например везамикола. Ингибирование антипорта приводит к недостаточному накоплению и высвобождению ацетилхолина.

Наряду с ацетилхолином холинергические пузырьки содержат АТФ и гепарансульфатпротеогликаны. Они оба являются противоионами для ацетилхолина. Нейтрализуя положительный заряд ацетилхолина, эти молекулы распределяют электростатические заряды, препятствуют чрезмерному накоплению ацетилхолина в везикулах (выделяемый АТФ тоже действует как нейромедиатор, воздействуя на пуринергические рецепторы, подавляя высвобождение ацетилхолина и норадреналина из нервных вегетативных окончаний).

Высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель происходит путем слияния синаптического пузырька с плазматической мембраной. Этот процесс зависит от деполяризации аксона и открытия потенциалзависимых кальциевых каналов. Вход кальция запускает каскад механизмов транспортировки везикул к пресинаптической мембране. В этом процессе принимает участие ряд белков. Синапсин — эндогенный мембранный белок, который связывается и с синаптическими везикулами, и с актином. Этот белок связывает везикулы с цитоплазматическим матриксом актина в нервных окончаниях. Поскольку синапсин является основным субстратом для протеинкиназ, регулируемых при помощи цАМФ и Ca^{2+}/кальмодулина, считается, что этот вторичный мессенджер влияет на выброс нейромедиаторов, контролируя Ca^{2+}-зависимый экзоцитоз синаптических везикул. Выброс медиатора возможен после слияния мембран везикул и пресинаптического окончания.

Слияние мембран везикул и пресинаптического окончания обеспечивается группой белков SNARE. Синаптобревин (v-SNARE), небольшой белок, прикрепляется к везикулярной мембране посредством гидрофобного С-конца. В пресинаптической мембране находятся 2–3 других белка группы SNARE (t-SNARE, синтаксин, Snap25). Белки v- и t-SNARE соединяются, обеспечивая слияние плазматической и везикулярной мембран, что в результате обеспечивает высвобождение содержимого пузырька в синаптическую щель.

Механизм действия некоторых нейротоксинов, таких как столбнячный или ботулинический токсин, заключается в избирательном разрушении синаптобревина и угнетении экзоцитоза синаптических везикул. Столбнячный токсин выделяется *Clostridium tetani*, нарушает выделение тормозного медиатора глицина, что вызывает рефлекторную гипервозбудимость. Ботулинический токсин выделяется *Clostridium botulinum* и нарушает выделение из пресинаптических окончаний ацетилхолина, что приводит к нарушению сокращения скелетных мышц.

Еще одной важной мишенью для действия лекарственных препаратов является **ацетилхолинэстераза** — фермент, разрушающий ацетилхолин.

На рис. 6.1 представлена схема холинергического синапса.

Ацетилхолин синтезируется в цитоплазме нервных холинергических окончаний, проникает в везикулы и депонируется в них.

В ответ на нервные импульсы мембрана пресинаптического окончания деполяризуется, открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, ионы Ca^{2+} поступают в пресинапс.

Ионы кальция с помощью белка синапсина стимулируют транспорт везикул с ацетилхолином к пресинаптической мембране и выделение медиатора в синаптическую щель.

Ацетилхолин возбуждает рецепторы постсинаптической мембраны (холинорецепторы).

В синаптической щели ацетилхолин расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и уксусную кислоту. Холин подвергается обратному захвату нервными окончаниями (нейрональный захват) и вновь участвует в синтезе ацетилхолина.

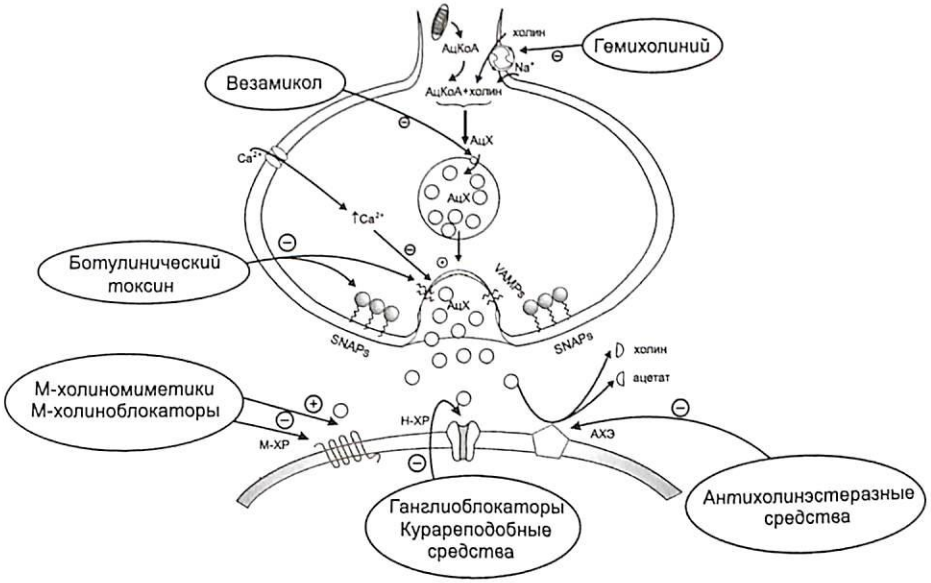

Рис. 6.1. Схема холинергического синапса. Локализация действия веществ, влияющих на холинергическую иннервацию: АцХ — ацетилхолин; АцКоА — ацетилкоэнзим А; Н-ХР — никотиновый холинорецептор; М-ХР — мускариновый холинорецептор; АХЭ — ацетилхолинэстераза; SNAPs — *synaptosome-associated proteins*; VAMPs — *vesicle-associated membrane proteins*

На передачу возбуждения в холинергических синапсах могут воздействовать вещества, которые оказывают влияние на следующие процессы:

- синтез ацетилхолина и его депонирование в везикулах;
- высвобождение ацетилхолина;
- взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами;
- гидролиз ацетилхолина в синаптической щели;
- обратный нейрональный захват холина.

Депонирование ацетилхолина в везикулах уменьшает везамикол®, который блокирует транспорт ацетилхолина из цитоплазмы в везикулы.

Высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель стимулирует аминопиридин, а блокирует ботулинический нейротоксин типа А.

Обратный нейрональный захват холина ингибирует гемихолиний®, который блокирует транспортные белки пресинаптической мембраны нервного окончания.

Однако все перечисленные вещества (за исключением препаратов ботулинического токсина) не нашли применения в качестве лекарственных средств.

В медицинской практике в основном используют вещества, которые **непосредственно взаимодействуют с холинорецепторами**:

- **холиномиметики** (вещества, стимулирующие холинорецепторы);
- **холиноблокаторы** (вещества, которые блокируют холинорецепторы и таким образом препятствуют действию на них ацетилхолина).

Применяют также **антихолинэстеразные средства** — вещества, нарушающие гидролиз ацетилхолина за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы.

6.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В этой группе ЛВ различают:

- **холиномиметики** — вещества, которые непосредственно стимулируют холинорецепторы;
- **антихолинэстеразные средства**, которые, ингибируя ацетилхолинэстеразу, повышают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели и таким образом усиливают и пролонгируют действие ацетилхолина.

ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Холинорецепторы разных холинергических синапсов одинаково чувствительны к ацетилхолину, но проявляют неодинаковую чувствительность к другим веществам.

К **мускарину** (алкалоиду, выделенному из некоторых видов мухоморов) чувствительны рецепторы постсинаптической мембраны клеток эффекторных органов у окончаний постганглионарных парасимпатических волокон. Такие рецепторы называют **мускариночувствительными**, или **м-холинорецепторами**.

К **никотину** наиболее чувствительны холинорецепторы, расположенные на постсинаптической мембране:

- нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев;
- хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников;
- каротидных клубочков (расположенных в области деления общих сонных артерий);
- на концевой пластинке скелетных мышц (в нервно-мышечных синапсах).

Такие рецепторы называются **никотиночувствительными**, или **н-холинорецепторами**. Выделяют н-холинорецепторы ***нейронального типа*** ($н_н$) и н-холинорецепторы ***мышечного типа*** ($н_м$), различающиеся локализацией (табл. 6.1) и чувствительностью к фармакологическим веществам.

Избирательно блокирующие $н_н$-холинорецепторы ганглиев, мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков вещества называются ***ганглиоблокаторами***.

Вещества, преимущественно блокирующие $н_м$-холинорецепторы скелетных мышц, называют ***курареподобными средствами***.

Среди холиномиметиков выделяют вещества, которые преимущественно стимулируют м-холинорецепторы (м-холиномиметики), н-холинорецепторы (н-холиномиметики) или оба подтипа холинорецепторов одновременно (м-, н-холиномиметики).

Классификация холиномиметиков:

- м-холиномиметики (мускарин, пилокарпин, ацеклидин, цевимелин®);
- н-холиномиметики [никотин, цитизин (цититон®), лобелин];
- м-, н-холиномиметики [ацетилхолин, карбахол (карбахолин®)].

Таблица 6.1. Подтипы холинорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Подтип холинорецепторов	Локализация рецепторов	Эффект, вызываемый стимуляцией холинорецепторов
М-холинорецепторы		
$М_1$	ЦНС	–

Окончание табл. 6.1

Подтип холинорецепторов	Локализация рецепторов	Эффект, вызываемый стимуляцией холинорецепторов
M_1	Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина, стимулирующего секрецию хлористо-водородной кислоты париетальными клетками желудка
M_2	Сердце	Уменьшение частоты сердечных сокращений. Угнетение атриовентрикулярной проводимости. Снижение сократительной активности предсердий
	Пресинаптическая мембрана окончаний постганглионарных парасимпатических волокон	Снижение высвобождения ацетилхолина
M_3 (иннервируемые)	Круговая мышца радужной оболочки	Сокращение, сужение зрачков
	Цилиарная (ресничная) мышца глаза	Сокращение, спазм аккомодации (глаз устанавливается на ближнюю точку видения)
	Гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, желчного пузыря и желчных протоков, мочевого пузыря, матки	Повышение тонуса (за исключением сфинктеров) и усиление моторики желудка, кишечника и мочевого пузыря
	Экзокринные железы (бронхиальные железы, железы желудка, кишечника, слюнные, слезные, носоглоточные и потовые железы)	Повышение секреции
M_3 (неиннервируемые)	Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов	Выделение эндотелиального релаксирующего фактора (NO), который вызывает расслабление гладких мышц сосудов
Н-холинорецепторы		
$H_м$	Скелетные мышцы	Сокращение скелетных мышц
$H_н$	Вегетативные ганглии	Возбуждение ганглионарных нейронов
	Энтерохромаффинные клетки мозгового вещества надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина
	Каротидные клубочки	Рефлекторное возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров

М-холиномиметики

М-холиномиметики стимулируют м-холинорецепторы, расположенные в мембране клеток эффекторных органов и тканей, получающих парасимпатическую иннервацию. Рецепторы подразделяют на пять подтипов ($м_1$, $м_2$, $м_3$, $м_4$, $м_5$), различающихся по чувствительности к разным фармакологическим веществам (см. табл. 6.1). Все м-холинорецепторы — это ***мембранные рецепторы***, взаимодействующие с G-белками, а через них — с определенными ферментами или ионными каналами.



G-белки при активации агонистами мускариновых рецепторов оказывают несколько эффектов на клетку.

Ингибируют аденилатциклазу (через Gi белки) и активируют фосфолипазу С. Оба этих процесса опосредованы через α-субъединицу G-белка.

Активация мускариновых рецепторов через молекулы вторичных мессенджеров приводит к открытию специфических калиевых каналов, связанных с G-белком (GIRKs), и гиперполяризации клетки. Этот эффект опосредован βγ-субъединицей G-протеина (Go), которая связывается с каналом и способствует его открытию.

Выделено и обнаружено в клетках пять различных ДНК для мускариновых рецепторов человека, обозначаемых $м_1$–$м_5$. Эти типы рецепторов образуют две функционально разные группы:

- $м_1$, $м_3$ и $м_5$ связаны с G-белками, активирующими фосфолипазу С;
- $м_2$ и $м_4$ связаны с G-белками, ингибирующими аденилатциклазу и активирующими K^+-каналы.

Поскольку стимуляция $м_1$-, $м_3$- и $м_5$-рецепторов *вызывает возбуждение клетки*, а стимуляция $м_2$- и $м_4$-рецепторов *подавляет возбуждение клетки*, то существует предсказуемая взаимосвязь между подтипом рецептора и действием ацетилхолина на клетку. Разные подтипы мускариновых рецепторов обеспечивают огромное разнообразие ответов клетки на агонисты мускариновых рецепторов.

К практически значимым подтипам м-холинорецепторов относят $м_1$-, $м_2$- и $м_3$-холинорецепторы:

- **$м_1$-холинорецепторы** локализованы в ЦНС, вегетативных ганглиях, энтерохромаффиноподобных клетках желудка;
- **$м_2$-холинорецепторы** — в сердце;
- **$м_3$-холинорецепторы** — в гладких мышцах внутренних органов, железах, эндотелии сосудов.

Мускарин стимулирует все подтипы м-холинорецепторов.

Через ГЭБ мускарин не проникает и поэтому на ЦНС существенного влияния не оказывает.

Стимуляция $м_1$-холинорецепторов приводит к *увеличению секреции соляной кислоты*. В ответ на активацию $м_1$-холинорецепторов энтерохромаффиноподобные клетки желудка выделяют гистамин, который

является сильнейшим стимулятором секреции хлористо-водородной кислоты париетальными клетками желудка. Поэтому антигистаминные средства (блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов) являются эффективными ингибиторами секреции соляной кислоты.

В связи со стимуляцией $м_2$-холинорецепторов мускарин *урежает сокращения сердца* (вызывает брадикардию) и *затрудняет атриовентрикулярную проводимость*. Это действие обусловлено стимуляцией угнетающего действия блуждающего нерва. Кроме того, при стимуляции $м_2$-холинорецепторов активируются калиевые каналы и усиливается выход калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны и развитию тормозных эффектов в клетках миокарда.

M_2-холинорецепторы локализованы также на пресинаптической мембране окончаний постганглионарных парасимпатических волокон. При их возбуждении *уменьшается выделение ацетилхолина* в синаптическую щель.

M_3-холинорецепторы гладкомышечных клеток и клеток экзокринных желез взаимодействуют с Gq-белками, которые активируют фосфолипазу С. При участии этого фермента из ФЛ клеточных мембран образуется инозитол-1,4,5-трифосфат, который способствует высвобождению ионов Ca^{2+} из саркоплазматической сети (внутриклеточного депо кальция). В результате при стимуляции $м_3$-холинорецепторов концентрация Ca^{2+} в цитоплазме клеток увеличивается, что вызывает *повышение тонуса гладких мышц* внутренних органов и *увеличение секреции экзокринных желез*.

Кроме того, в мембране эндотелиальных клеток сосудов располагаются ***неиннервируемые* (*внесинаптические*) *$м_3$-холинорецепторы***. Их стимуляция приводит к увеличению высвобождения эндотелиального релаксирующего фактора (NO), способствующего расслаблению гладкой мускулатуры сосудов, а в конечном итоге — *к снижению тонуса сосудов и уменьшению АД*.

Таким образом, в связи со стимуляцией $м_3$-холинорецепторов мускарин:

- **суживает зрачки** (за счет сокращения круговой мышцы радужки цилиарной мышцы);
- **вызывает спазм аккомодации** [сокращение цилиарной (ресничной) мышцы расслабляет циннову связку, хрусталик становится более выпуклым и глаз устанавливается на ближнюю точку видения];
- **повышает тонус гладких мышц внутренних органов**: бронхов, мочевого пузыря, ЖКТ (за исключением сфинктеров) и др.;
- **увеличивает секрецию** бронхиальных, пищеварительных и потовых желез;
- **снижает тонус кровеносных сосудов** (за счет высвобождения оксида азота NO из эндотелия сосудов).

В медицинской практике мускарин не применяется. Фармакологическое (а точнее, токсическое) действие мускарина может проявляться при отравлении мухоморами, а также грибами рода Волоконница и Говорушка. При этом отмечаются сужение зрачков, сильное слюнотечение и потоотделение, брадикардия, снижение АД, спастические боли в животе, рвота, диарея (понос), удушье (за счет усиленной секреции бронхиальных желез и повышения тонуса бронхов).

При отравлении мухоморами действием мускарина обусловлены только периферические эффекты, а расстройства со стороны ЦНС (в том числе галлюцинации) вызваны другими токсинами — иботеновой кислотой и мусцимолом.

Фармакологические эффекты, вызываемые м-холиномиметиками:

- сокращение круговой мышцы зрачка, миоз, сокращение мышцы цилиарного тела ($м_3$);
- брадикардия ($м_2$);
- расширение сосудов за счет выделения эндотелиального релаксирующего фактора — NO ($м_3$);
- повышение секреции экзокринных желез (слюнных, потовых, поджелудочной) ($м_3$);
- повышение секреции хлористо-водородной кислоты париетальными клетками желудка ($м_1$);
- повышение тонуса кишечника и мочевого пузыря ($м_3$);
- пресинаптическое угнетение выделения медиаторов ($м_2$).

Из м-холиномиметиков в практической медицине используют пилокарпин, ацеклидин, бетанехол℗ и цивемилин℗.

Пилокарпин — алкалоид растения, произрастающего в Южной Америке. Препарат довольно токсичен, поэтому применяется только местно в глазной практике.

Пилокарпин *суживает зрачки* и *вызывает спазм аккомодации* (увеличивает кривизну хрусталика).

Сужение зрачков обусловлено сокращением под действием пилокарпина круговой мышцы радужной оболочки, которая иннервируется парасимпатическими волокнами. При сужении зрачка раскрывается угол передней камеры глаза (между радужкой и роговицей), где расположена гребешковая связка. Через фонтановы пространства (щели между трабекулами гребешковой связки) происходит отток внутриглазной жидкости в венозный синус склеры (шлеммов канал). Кроме того, повышение тонуса ресничной мышцы способствует увеличению оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть. При этом *снижается внутриглазное давление* (рис. 6.2). Способность пилокарпина снижать внутриглазное давление используют при лечении глаукомы — заболевания, при котором повышается внутриглазное

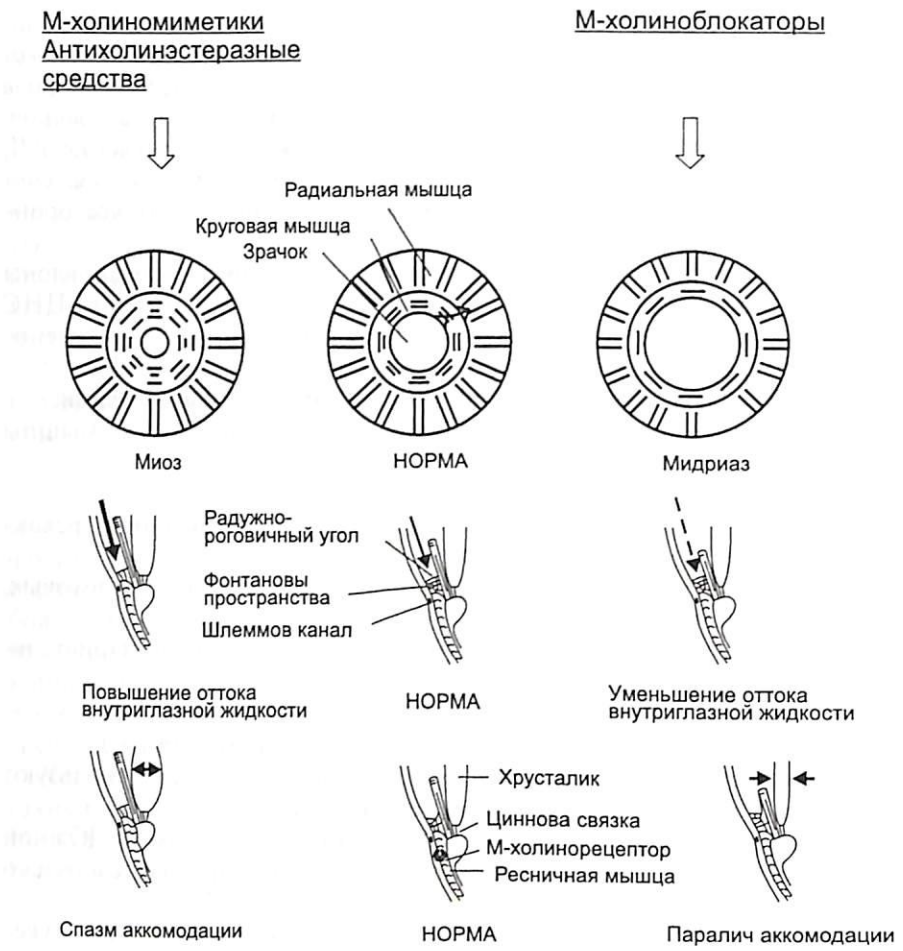

Рис. 6.2. Действие на глаз веществ, влияющих на холинергическую иннервацию (толщиной стрелки показана интенсивность оттока внутриглазной жидкости)

давление, что может повлечь за собой потерю зрения. При глаукоме препарат применяют в виде глазных капель, глазной мази или глазных пленок.

Пилокарпин *увеличивает кривизну хрусталика* (хрусталик становится более выпуклым, увеличивается его преломляющая способность). Эффект обусловлен сокращением ресничной мышцы, к которой

прикреплен ресничный поясок (циннова связка), растягивающий хрусталик. При сокращении ресничной мышцы ресничный поясок расслабляется, и хрусталик принимает более выпуклую форму. При увеличении кривизны хрусталика глаз устанавливается на ближнюю точку видения (человек хорошо видит ближние предметы и плохо — дальние). Такое явление называют ***спазмом аккомодации***.

Ацеклидин — синтетическое соединение, отличающееся от пилокарпина меньшей токсичностью, поэтому ацеклидин применяют не только местно в глазной практике (при глаукоме), но и парентерально (при атонии кишечника и мочевого пузыря).

Бетанехол℘ — синтетический м-холиномиметик. Является препаратом выбора для стимуляции моторики ЖКТ и мочевыводящих путей, в случае гипотоничного нейрогенного мочевого пузыря, а особенно при послеоперационной, послеродовой и вызванной лекарствами задержке мочи.

Цевимелин℘ — агонист $м_1$- и $м_3$-холинорецепторов, применяется при лечении сухости во рту (ксеростомии) в качестве сиалагога (стимулятора выделения слюны), например при синдроме Шегрена.

Н-холиномиметики

Н-холиномиметиками называют вещества, стимулирующие н-холинорецепторы (никотиночувствительные рецепторы).

К этой группе относят алкалоиды никотин, лобелин, цитизин, которые действуют преимущественно на н-холинорецепторы нейронального типа, локализованные на нейронах симпатических и парасимпатических ганглиев, хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, в каротидных клубочках и в ЦНС. На н-холинорецепторы скелетных мышц эти вещества действуют в значительно более высоких дозах.

В связи с разной чувствительностью к фармакологическим веществам различают два типа периферических н-холинорецепторов:

- к **первому типу** относят рецепторы вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников, каротидных клубочков ($н_н$-рецепторы);
- ко **второму типу** — н-холинорецепторы скелетных мышц ($н_м$-рецепторы).

Холинергическая передача через никотиновые рецепторы происходит при связывании с ними ацетилхолина (рис. 6.3). Этот феномен называют прямым лигандзависимым проведением.

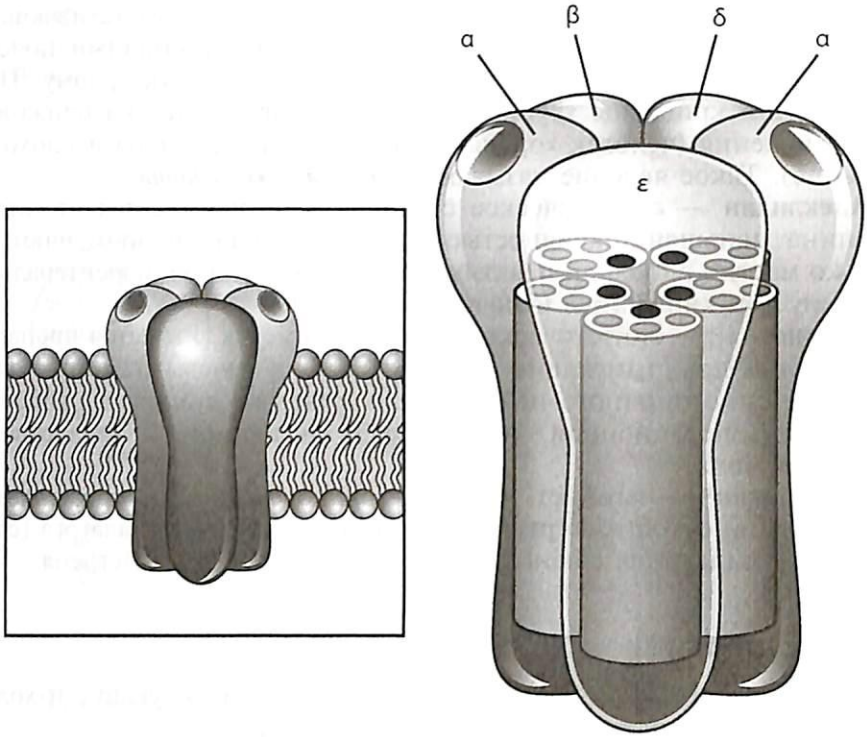

Рис. 6.3. Структура н-холинорецептора. Пояснения в тексте



Никотиновый холинорецептор состоит из пяти субъединиц, масса каждой из которых приблизительно 40 кДа. Различают несколько типов таких субъединиц, которые обозначают α, β, γ, δ и ε. Все они на 35–50% гомологичны друг с другом. Каждый рецептор обязательно включает две α-субъединицы, одну β-субъединицу. Остальные две субъединицы (δ, γ, ε) различаются у разных типов рецепторов.

Тип $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$ преобладает в синапсах скелетных мышц взрослого человека, а тип $\alpha_2\beta\gamma\delta$ — в мышцах эмбриона.

α-Субъединицы являются структурной основой для связывания двух молекул ацетилхолина с рецептором. Присоединение ацетилхолина изменяет конформацию α-субъединиц и создает канал для тока ионов натрия в клетку и калия из клетки. Натриевый ток вызывает локальную деполяризацию мембраны, что приводит к открытию потенциалзависимых натриевых каналов и возникновению потенциала действия.

Никотин и подобные ему вещества действуют преимущественно на н-холинорецепторы ганглионарного типа.

Классический агонист этого типа холинорецепторов — никотин, алкалоид из листьев табака. В сигарете содержится примерно 6–8 мг никотина. Смертельная доза никотина для человека — 60 мг.

При курении сигареты в организм курильщика попадает около 3 мг никотина. Никотин быстро элиминируется за счет биотрансформации в печени и частичного выведения почками ($T_{1/2}$ — 1,5–2 ч).

Сигаретный дым имеет *кислую* реакцию, в связи с чем обладающий основными свойствами (алкалоид) никотин находится в поляризованном состоянии и плохо проникает через мембраны дыхательных путей. Поэтому чтобы абсорбировать достаточное количество никотина, необходима значительная площадь поверхности легких.

Дым сигар имеет *щелочную* реакцию, и никотин, соответственно, находится в незаряженном состоянии, что облегчает его проникновение через слизистые оболочки. Поэтому сигарным дымом нет необходимости «затягиваться» — площади ротовой полости вполне достаточно для всасывания необходимой дозы никотина.

При курении никотин быстро всасывается через слизистую оболочку дыхательных путей и легко проникает через ГЭБ в ЦНС, где стимулирует процессы возбуждения и торможения.

В зависимости от типа высшей нервной деятельности человека никотин вызывает приятное ощущение успокоения или, наоборот, повышение активности.

Действуя на периферические н-холинорецепторы, никотин:

- активирует симпатические и парасимпатические ганглии;
- рефлекторно стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры;
- увеличивает выделение адреналина и норадреналина хромаффинными клетками надпочечников;
- возбуждает н-холинорецепторы каротидных клубочков.

Характерные эффекты никотина — сужение кровеносных сосудов (в том числе коронарных) и повышение АД — обусловлены *активацией симпатической нервной системы и выделением адреналина и норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников.* Именно поэтому курение совершенно противопоказано больным стенокардией, гипертонической болезнью и людям с предрасположенностью к спазмам периферических сосудов.

Еще больший вред при курении приносят другие вещества, которые содержатся в табачном дыме и обладают раздражающими и канцерогенными свойствами. Большинство курильщиков страдают воспалительными заболеваниями органов дыхания. Рак легких у курильщиков развивается значительно чаще, чем у некурящих.

К никотину развивается ***психическая зависимость***, причем очень быстро, быстрее, чем к героину. При прекращении курения курильщики испытывают тягостные ощущения. Поэтому многие из них, осознавая вред курения, тем не менее не могут избавиться от вредной привычки. Лишь 20% курильщиков, решивших избавиться от никотиновой зависимости, добиваются успеха.

Для того чтобы уменьшить неприятные ощущения при прекращении курения, рекомендуют жевательную резинку, содержащую никотин (2 или 4 мг), или специальный пластырь, наклеивающийся на здоровые участки кожи и равномерно выделяющий небольшие количества никотина в течение 24 ч.

К никотину развивается ***привыкание*** (толерантность; не путать с зависимостью). Поэтому увеличение потребления количества сигарет курильщиком — всего лишь вопрос времени.

Цитизин (алкалоид термопсиса) и **лобелин** (алкалоид лобелии) сходны по действию с никотином, но отличаются меньшей активностью и токсичностью.

Цитизин в составе таблеток Табекс* и лобелин в составе таблеток лобесил® применяют для облегчения отвыкания от курения.

Цититон® (0,15% раствор цитизина) и раствор лобелина иногда вводят внутривенно в качестве рефлекторных стимуляторов дыхания.

М-, Н-холиномиметики

К м-, н-холиномиметикам прежде всего следует отнести **ацетилхолин** — медиатор, с помощью которого передается возбуждение во всех холинергических синапсах.

Ацетилхолин одновременно возбуждает м- и н-холинорецепторы, но действие ацетилхолина на м-холинорецепторы более выражено. Поэтому ***обычно проявляется мускариноподобное действие ацетилхолина***: брадикардия, снижение АД, повышение тонуса гладких мышц внутренних органов, увеличение секреции желез.

Никотиноподобное действие ацетилхолина на н-холинорецепторы симпатических ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников, каротидных клубочков проявляется, если блокировать парасимпатическую иннервацию на уровне м-холинорецепторов. Например, на фоне действия м-холиноблокаторов (атропина) ацетилхолин в больших дозах вызывает не брадикардию и снижение АД, а тахикардию и повышение АД.

Ацетилхолин в практической медицине почти не используют. Это связано с кратковременностью его действия (несколько минут). Как и естественный ацетилхолин, препарат ацетилхолина быстро разру-

шается ацетилхолинэстеразой. В то же время препарат широко применяют в экспериментальной работе.

Путем некоторого изменения структуры ацетилхолина был получен **карбахол** (карбахолин℞), который не разрушается ацетилхолинэстеразой и действует более продолжительно. Растворы карбахола иногда используют в виде глазных капель при глаукоме.

Таким образом, можно заключить, что холиномиметики применяют:

- в офтальмологии для снижения внутриглазного давления при глаукоме (пилокарпин, реже карбахол);
- для повышения тонуса кишечника и мочевого пузыря (бетанехол℞);
- в качестве средства, стимулирущего слюноотделение (сиалагога) при болезни Шегрена (цевимелин℞).

Антихолинэстеразные средства

Ацетилхолин, выделившийся в синаптическую щель, разрушается ферментом **ацетилхолинэстеразой**. Антихолинэстеразные средства связываются с ферментом, ингибируют его и, следовательно, увеличивают концентрацию эндогенного ацетилхолина в синаптической щели. **Таким образом, действие антихолинэстеразных средств заключается в пролонгировании эффектов, вызываемых эндогенным ацетилхолином.**

Вещества этого класса также называют ***непрямыми агонистами ацетилхолиновых рецепторов***, поскольку большинство препаратов непосредственного действия на рецепторы не оказывает. Следует упомянуть, однако, что несколько ингибиторов ацетилхолинэстеразы способны прямо воздействовать на холинорецепторы.

При введении в организм антихолинэстеразных препаратов отмечаются следующие эффекты, обусловленные действием эндогенного ацетилхолина:

- сужение зрачков, спазм аккомодации;
- брадикардия;
- повышение тонуса гладких мышц внутренних органов (бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря и др.);
- увеличение секреции экзокринных желез;
- стимулирующее влияние на нервно-мышечную передачу;
- стимуляция когнитивных процессов, в частности при болезни Альцгеймера (характерно для антихолинэстеразных препаратов, хорошо проникающих через ГЭБ).

Ацетилхолинэстераза разрушает молекулу ацетилхолина после связывания последнего с двумя центрами фермента — ***эстеразным*** и

анионным. В нервно-мышечных синапсах и ганглиях молекула ацетилхолина разрушается за 1 мс.

В зависимости от типа взаимодействия с ацетилхолинэстеразой различают антихолинэстеразные вещества обратимого и необратимого действия.

Препараты обратимого действия связываются подобно ацетилхолину с одним или обоими центрами фермента. Ацетилхолинэстераза начинает разрушать вещество, но значительно (на несколько порядков) медленнее, чем ацетилхолин. Время полуэлиминации ферментингибирующего комплекса составляет приблизительно 15–30 мин, следовательно, эффективное ингибирование длится 3–8 ч.

Вещества необратимого действия образуют ковалентные связи с молекулой ацетилхолинэстеразы и инактивируют фермент.

Антихолинэстеразные средства обратимого действия

К антихолинэстеразным средствам обратимого действия относят:

- физостигмин;
- неостигмина метилсульфат (Прозерин▲);
- пиридостигмина бромид (Калимин 60 Н▲);
- ривастигмин (Экселон▲);
- галантамин (галантамина гидробромид⊗, Реминил▲, Нивалин▲);
- донепезил (Арисепт▲);
- эдрофоний℘.

Многие антихолинэстеразные вещества (физостигмин, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, ривастигмин и некоторые другие) подобно ацетилхолину связываются ***с двумя активными центрами*** ацетилхолинэстеразы и подвергаются гидролизу. При этом ацетилхолинэстераза оказывается ковалентно связанной с карбамоильной группой.

Гидролиз этой более прочной связи происходит медленнее — от 30 мин до нескольких часов. Другие обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы (эдрофоний℘, галантамин, донепезил) связываются посредством нековалентных связей только *с одним центром фермента* и препятствуют его взаимодействию с ацетилхолином.

Эдрофоний℘ оказывает кратковременное и в основном периферическое антихолинэстеразное действие. Препарат образует непрочные электростатические и водородные связи с анионным центром ацетилхолинэстеразы. Комплекс существует 5–10 мин, именно поэтому эффект воздействия эдрофония℘ непродолжителен (5–15 мин). Кроме того, эдрофоний℘, являясь полярным гидрофильным соединением (четвертичным амином), быстро выводится из организма. Препарат применяют для диагностики миастении, вводят внутривенно (эффект наступает через 30–60 с). Повышение тонуса скелетных мышц после

введения препарата является признаком заболевания. Эдрофоний также используют и в качестве антагониста курареподобных средств антидеполяризующего типа действия. В РЗЛС РФ отсутствует.

Донепезил и **галантамин** обладают большим сродством к ацетилхолинэстеразе и действуют намного продолжительнее. Эти вещества, в отличие от эдрофония, являются третичными аминами и проникают через ГЭБ в ткани мозга.

Неостигмина метилсульфат — синтетическое соединение, содержащее четвертичный атом азота. Плохо проникает через ГЭБ. Препарат обладает выраженной антихолинэстеразной активностью, усиливая и удлиняя действие ацетилхолина преимущественно в периферических холинергических синапсах.

При применении неостигмина преобладают эффекты, связанные с возбуждением парасимпатической иннервации.

- Неостигмин вызывает *сужение зрачков* (вследствие сокращения круговой мышцы радужки), что приводит к *понижению внутриглазного давления* (открывается угол передней камеры глаза и облегчается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства в шлеммов канал).
- Одновременно развивается *спазм аккомодации* (вследствие сокращения цилиарной мышцы расслабляется циннова связка — хрусталик становится более выпуклым и глаз устанавливается на ближнюю точку видения).
- Неостигмин вызывает *брадикардию и замедление атриовентрикулярной проводимости*, *активирует секрецию* экзокринных желез, *повышает тонус и моторику* гладкой мускулатуры (бронхов, ЖКТ), а также тонус и сократительную активность мочевого пузыря, матки.
- Стимуляция неостигмином н-холинорецепторов приводит к *улучшению нервно-мышечной проводимости*.

В клинической практике в основном используют стимулирующее действие неостигмина на тонус скелетных мышц и тонус гладких мышц ЖКТ и мочевого пузыря.

Основные показания к применению неостигмина

- **Миастения** — аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к н-холинорецепторам скелетных мышц, вследствие чего уменьшается их количество. Проявляется мышечной слабостью, повышенной утомляемостью скелетных мышц. В тяжелых случаях возможно нарушение дыхания из-за снижения сократимости дыхательных мышц. При миастении неостигмин назначают внутрь, подкожно или внутримышечно, при миастеническом кризе вводят внутривенно.

- **Послеоперационная атония кишечника и мочевого пузыря**, при которой неостигмин вводят внутрь, подкожно или внутримышечно.
- В качестве **антагониста курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного типа действия** неостигмин вводят внутривенно для снятия остаточного нервно-мышечного блока.

Неостигмин, будучи полярным гидрофильным соединением, после приема внутрь плохо всасывается из ЖКТ (дозы для приема внутрь в 30 раз превышают дозы для парентерального введения). Действие препарата непродолжительно (2–3 ч).

Побочные эффекты неостигмина в основном связаны со стимуляцией м-холинорецепторов: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, брадикардия, снижение АД, повышение тонуса бронхов. Стимуляция н-холинорецепторов вызывает подергивание скелетных мышц.

Пиридостигмина бромид — четвертичное аммониевое соединение, действующее подобно неостигмину, но более продолжительно (около 6 ч). По сравнению с неостигмином обладает менее выраженным мускариноподобным действием. Через ГЭБ не проникает. Препарат применяют в основном при лечении миастении, а также при атонии кишечника и мочевого пузыря. Назначают как внутрь, так и парентерально. Побочные эффекты и противопоказания аналогичны таковым для неостигмина. При передозировке пиридостигмина возможен холинергический криз.

Другой длительно действующий препарат, применяемый при миастении, — **амбенония хлорид** (оксазил®) — является четвертичным аммониевым соединением, не проникает через ГЭБ. Продолжительность действия — до 10 ч. Принимают внутрь.

Физостигмин — алкалоид калабарских бобов, произрастающих в Западной Африке, был *первым антихолинэстеразным веществом, внедренным в медицинскую практику*. Поскольку физостигмин по структуре является третичным амином и поэтому хорошо проникает через ГЭБ, его можно использовать как антидот при отравлении холиноблокаторами, проникающими в ЦНС (например, атропином). Растворы физостигмина иногда используют в глазной практике при глаукоме как миотическое средство, облегчающее отток внутриглазной жидкости.

Кроме того, физостигмин послужил *прототипом для создания средств, используемых при лечении болезни Альцгеймера*. Это заболевание характеризуется прогрессирующей потерей памяти и развитием слабоумия, что связывают с атрофией нейронов коры и подкорковых структур мозга (в том числе и подкорковых холинергических нейронов). При этом отмечается снижение концентрации ацетилхолина

в тканях мозга, что является основанием для применения антихолинэстеразных средств.

Сам физостигмин в настоящее время при болезни Альцгеймера не применяют по причине непродолжительного действия и выраженных побочных эффектов, связанных со стимуляцией периферических холинорецепторов. Препарат **такрин**℘ (когнекс℘), ранее рекомендованный к применению при болезни Альцгеймера, в настоящее время также имеет ограниченное применение (в нашей стране — не используется) из-за множества побочных эффектов, наиболее серьезный из которых — нарушение функции печени.

Галантамин (Реминил▲), **ривастигмин**, **донепезил** и другие антихолинэстеразные препараты, применяемые при болезни Альцгеймера, имеют определенные преимущества. Эти вещества (в особенности ривастигмин) оказывают преимущественное ингибирующее воздействие на ацетилхолинэстеразу ЦНС, поэтому у них менее выражены побочные эффекты, обусловленные ингибированием ацетилхолинэстеразы периферических тканей (скелетных мышц, внутренних органов) и стимуляцией периферических холинорецепторов. Кроме того, перечисленные вещества не обладают характерной для такрина℘ гепатотоксичностью.

Антихолинэстеразное действие достаточно продолжительное — донепезил назначают 1 раз, а галантамин и ривастигмин — 2 раза в сутки. Курсовое применение этих препаратов способствует улучшению памяти (когнитивных функций) и частично уменьшает выраженность других проявлений болезни Альцгеймера. Среди побочных эффектов отмечают тошноту, рвоту, диарею, бессонницу.

Галантамин (нивалин▲) назначают подкожно при:

- параличах скелетных мышц, обусловленных нарушениями со стороны ЦНС (например, при остаточных явлениях после перенесенного полиомиелита, при спастических формах церебрального паралича);
- атонии кишечника и мочевого пузыря;
- миастении.

Внутривенно препарат применяют как антагонист курареподобных средств антидеполяризующего конкурентного типа действия.

При передозировке антихолинэстеразных средств обратимого действия применяют м-холиноблокаторы (например, атропин).

Антихолинэстеразные средства необратимого действия

К этой группе относятся **фосфорорганические соединения (ФОС)**, которые ингибируют ацетилхолинэстеразу за счет образования ковалентных связей с эстеразным центром фермента. Эти связи очень

прочные и гидролизуются медленно (в течение сотен часов). Поэтому ФОС ингибируют ацетилхолинэстеразу практически необратимо.

В медицинской практике ФОС применяют только местно, что связано с их высокой токсичностью. Препараты **армин** и **экотиопат**℞ могут быть использованы в качестве миотических средств для снижения внутриглазного давления при глаукоме.

Экотиопат℞ — гидрофильное полярное соединение, устойчивое в водном растворе (в отличие от других ФОС). Препарат плохо проникает через конъюнктиву, поэтому при его применении меньше опасность возникновения системных побочных эффектов. Продолжительность действия — около 4 сут.

ФОС *применяют*, главным образом, ***в немедицинских целях***: в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов, гербицидов, дефолиантов, а также в качестве инсектицидов для уничтожения насекомых (карбофос, тиофос). Некоторые ФОС используются как боевые отравляющие вещества (зоман).

Поскольку ФОС обладают высокой липофильностью, они ***легко всасываются через неповрежденную кожу и слизистые оболочки*** (в том числе с поверхности легких) и поэтому нередко становятся причиной отравлений.

При острых отравлениях ФОС наблюдаются:

- миоз (сужение зрачков);
- потливость;
- повышенное слюноотделение;
- спазм бронхов и повышение секреции бронхиальных желез, что проявляется ощущением удушья;
- брадикардия, сменяющаяся тахикардией;
- снижение АД (в ряде случаев сменяющееся его повышением);
- рвота;
- спастические боли в животе;
- диарея;
- психомоторное возбуждение.

В более тяжелых случаях отравления отмечаются подергивания мышц и судороги, резкое падение АД, коматозное состояние. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

При попадании ФОС на *кожу и слизистые оболочки* следует быстро вытереть кожу сухим ватным тампоном и затем промыть 5–6% раствором натрия гидрокарбоната и теплой водой с мылом.

При введении ФОС *внутрь* необходимо промыть желудок, дать адсорбирующие и слабительные средства.

Если вещество *всосалось в кровь*, для ускорения его выведения применяют форсированный диурез. Используют также гемодиализ, гемосорбцию, перитонеальный диализ.

Поскольку основные симптомы острого отравления ФОС вызваны стимуляцией м-холинорецепторов, для их устранения применяют м-холиноблокаторы, чаще всего атропин, который вводят внутривенно в больших дозах (2–4 мл 0,1% раствора).

Используют также *реактиваторы холинэстеразы* — вещества, восстанавливающие активность фермента.

Реактиваторы ацетилхолинэстеразы содержат в молекуле оксимную группу (–NOH), обладающую высоким сродством к атому фосфора. Они взаимодействуют с остатками ФОС, связанными с ацетилхолинэстеразой, дефосфорилируют фермент и таким образом восстанавливают его активность. Реактиваторы холинэстеразы эффективны только в течение нескольких часов после отравления. Это объясняется изменением химических связей между ацетилхолинэстеразой и остатками ФОС («старением» комплекса), в результате чего этот комплекс становится более устойчивым к действию реактиваторов.

В качестве реактиваторов холинэстеразы применяют **тримедоксима бромид** (дипироксим℗), аллоксим, изонитрозин℗.

Дипироксим℗ и **аллоксим** относятся к четвертичным аммониевым соединениям, которые плохо проникают через ГЭБ. **Изонитрозин**℗ — третичный амин, хорошо проникает в ЦНС и устраняет не только периферические, но и центральные эффекты ФОС. Препараты используют при оказании неотложной помощи в условиях стационара, вводят парентерально. Реактиваторы холинэстеразы ***не*** *применяют при отравлениях антихолинэстеразными средствами обратимого действия.*

6.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ



Когда я спал в саду,
Как то обычно делал пополудни,
Мой мирный час твой дядя подстерег
С проклятым соком белены* в сосуде.
И тихо мне в преддверия ушей
Влил прокажающий настой, чье свойство
Так глубоко враждебно нашей крови,
Что быстрый, словно ртуть, он проникает
В природные врата и ходы тела
И свертывает круто и внезапно,
Как если кислым капнуть в молоко,
Живую кровь; так было и с моею;
И мерзостные струпья облепили
Как Лазарю, мгновенною коростой
Все тело мне.
В. Шекспир. «Гамлет»

К препаратам этой группы относят:

- вещества, блокирующие м-холинорецепторы (м-холиноблокаторы);
- вещества, блокирующие н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (ганглиоблокаторы);
- вещества, блокирующие н-холинорецепторы скелетных мышц (курареподобные средства).

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы блокируют м-холинорецепторы, локализованные на мембране клеток эффекторных органов, и таким образом препятствуют их взаимодействию с ацетилхолином.

Поскольку м-холинорецепторы располагаются главным образом в органах и тканях, получающих парасимпатическую иннервацию, м-холиноблокаторы, устраняя ее влияние, вызывают эффекты, противоположные эффектам возбуждения нервной парасимпатической системы:

- расширение зрачков (мидриаз);
- паралич аккомодации (глаз устанавливается на дальнюю точку видения);

* Белена — травянистое растение семейства пасленовых, содержит алкалоиды атропин, скополамин.

- повышение частоты сокращений сердца (тахикардия);
- повышение атриовентрикулярной проводимости;
- снижение тонуса гладких мышц бронхов;
- снижение тонуса и моторики ЖКТ и мочевого пузыря;
- уменьшение секреции бронхиальных и пищеварительных желез;
- уменьшение секреции потовых желез, получающих симпатическую холинергическую иннервацию, посредством устранения влияния на них нервной симпатической системы.

Различают синтетические м-холиноблокаторы и препараты растительного происхождения.

К веществам растительного происхождения относятся алкалоиды тропанового ряда, полученные из растений семейства пасленовых (*Solanaceae*):

- красавки (*Atropa belladonna*);
- белены (*Hyosciamus niger*);
- дурмана (*Datura stramonium*);
- скополии (*Scopolia carniolica*).

Главный алкалоид этих растений — L-гиосциамин, который при выделении превращается в рацемическую смесь L- и D-гиосциамина — атропин. Атропин по химической структуре — сложный эфир тропина и D-, L-троповой кислоты, относится к третичным аминам (липофильным неполярным соединениям), получен синтетическим путем.

В тех же растениях содержится другой алкалоид с м-холиноблокирующей активностью — скополамин (l-гиосцин) — сложный эфир скопина и троповой кислоты.

Из крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*) выделен алкалоид платифиллин (производное метилпирролизидина).

Атропин — наиболее известный м-холиноблокатор, поэтому другие препараты этой группы часто называют атропиноподобными средствами.

Атропин — природный алкалоид растения *Atropa belladonna* (белладонна) — типичный антагонист мускариновых рецепторов. Белладонна в переводе с итальянского — «красивая женщина». Такое название растение получило в эпоху Ренессанса, когда для того чтобы вызвать расширение зрачков (что считалось признаком красоты) женщины в Италии закапывали в глаза или пили экстракт и сок ягод этого растения.

Фармакологические эффекты атропина

- ***Расширение зрачков (мидриаз).*** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на круговую мышцу радужки (блокирует $м_3$-холинорецепторы), круговая

мышца радужки расслабляется и зрачок расширяется за счет сокращения радиальной мышцы радужки. Таким образом, атропин способствует повышению внутриглазного давления и категорически противопоказан при глаукоме.

- ***Паралич аккомодации.*** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на цилиарную (ресничную) мышцу (блокирует $м_3$-холинорецепторы), цилиарная мышца расслабляется; натягивается циннова связка (ресничный поясок), хрусталик растягивается во все стороны и становится более плоским; уменьшается его преломляющая способность и глаз устанавливается на дальнюю точку видения (т.е. ближние предметы кажутся расплывчатыми).
- ***Учащение сокращений сердца, облегчение атриовентрикулярной проводимости.*** Атропин устраняет тормозное влияние парасимпатической иннервации (блуждающего нерва) на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы (блокирует $м_2$-холинорецепторы); повышается автоматизм синоатриального узла — сокращения сердца учащаются; облегчается проводимость атриовентрикулярного узла. Однако поскольку атропин также стимулирует центры блуждающего нерва, тахикардии может предшествовать брадикардия.
- ***Расслабление гладких мышц*** бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря. Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на гладкие мышцы бронхов, желудка, кишечника, мочевого пузыря (блокирует $м_3$-холинорецепторы) — происходит расслабление гладких мышц указанных органов.
- ***Снижение секреции бронхиальных и пищеварительных желез.*** Атропин устраняет стимулирующее влияние парасимпатической иннервации на железы (блокирует $м_3$-холинорецепторы) и уменьшает секрецию бронхиальных, слюнных желез, желез желудка и поджелудочной железы.
- ***Снижение секреции потовых желез.*** Атропин устраняет стимулирующее влияние атипичной (холинергической) симпатической иннервации на потовые железы (блокирует $м_3$-холинорецепторы), и потоотделение уменьшается.
- Атропин блокирует неиннервируемые $м_3$-холинорецепторы эндотелия кровеносных сосудов, тонус кровеносных сосудов при этом не меняется. Однако такой эффект атропина ***устраняет сосудорасширяющее действие веществ, стимулирующих м-холинорецепторы.***

Применение атропина

✧ ***В кардиологии***: при атриовентрикулярном блоке, синусовой тахикардии.

- ✧ ***В пульмонологии***: как бронхолитик при бронхиальной астме (однако чаще используют ипратропий и тиотропий).
- ✧ ***В гастроэнтерологии***: при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидном гастрите (однако значительно более эффективен пирензепин — избирательный блокатор M_1-холинорецепторов). Атропин высокоэффективен при кишечной колике (болезненных спазмах кишечника), менее эффективен при печеночной колике и малоэффективен при почечной колике.
- ✧ ***В анестезиологии***: для премедикации при хирургических операциях с целью предупреждения рефлекторной брадикардии, а также для уменьшения избыточной секреции слюнных и бронхиальных желез.
- ✧ ***В офтальмологии***: способность атропина вызывать расширение зрачков используют *для исследования глазного дна*, а также для лечения воспалительных заболеваний (ириты, иридоциклиты) и травм глаза, поскольку при расширении зрачка снижается опасность образования спаек между радужкой и капсулой хрусталика. Вызываемый атропином паралич аккомодации (циклоплегия) позволяет использовать препарат *для определения истинной рефракции глаза* (преломляющей способности хрусталика). Действие атропина на величину зрачков и аккомодацию сохраняется в течение 10–14 сут. Продолжительное расширение зрачков — преимущество атропина при лечении воспалительных заболеваний глаза. При длительном применении возможны местное раздражение, гиперемия и конъюнктивит. Системные реакции при закапывании атропина в глаза (гипертермия, сухость во рту) чаще возникают у маленьких детей и лиц преклонного возраста.
- ✧ ***В неврологии***: проникая через ГЭБ, атропин блокирует м-холинорецепторы экстрапирамидной системы и может уменьшать проявления болезни Паркинсона (тремор, ригидность, гипокинезию). В настоящее время в качестве противопаркинсонических средств используют центральные м-холиноблокаторы — тригексифенидил (Циклодол▲), бипериден (Акинетон▲), которые преимущественно блокируют м-холинорецепторы ЦНС и, в отличие от атропина, не вызывают выраженных периферических побочных эффектов.

Побочные эффекты атропина, связанные с блокадой м-холинорецепторов в различных органах и тканях:

- сухость во рту вследствие снижения секреции слюнных желез;
- нарушение ближнего видения вследствие паралича аккомодации;

- повышение частоты сердечных сокращений (тахикардия);
- запор (обстипация) вследствие снижения тонуса и перистальтики ЖКТ, повышения тонуса сфинктеров;
- нарушение мочеиспускания вследствие снижения тонуса и моторики стенки мочевого пузыря и повышения тонуса сфинктера.

Описанные выше эффекты объединяют термином **«атропиноподобное действие»**, однако аналогичные эффекты возникают при использовании любых ЛВ, проявляющих м-холиноблокирующую активность.

Частой причиной отравления, в особенности у детей, бывает употребление в пищу растений, содержащих атропин (красавка, дурман, белена).

Для отравления атропином характерны:

- расширение зрачков и ухудшение зрения;
- фотофобия (светобоязнь);
- сухость слизистых оболочек полости рта, носоглотки, что может привести к нарушению глотания и речи;
- сухость и покраснение кожи, повышение температуры тела (вследствие нарушения потоотделения и теплоотдачи, в основном бывает у детей);
- тахикардия;
- головная боль, головокружение;
- задержка мочеиспускания.

В больших дозах атропин также вызывает эффекты, связанные со стимулирующим действием на ЦНС: двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, нарушение памяти, координации, бред, галлюцинации.

Для устранения эффектов атропина парентерально вводят антихолинэстеразные средства, проникающие в ЦНС (физостигмин). При сильном возбуждении применяют диазепам или барбитураты короткого действия.

Другие меры при отравлении атропином состоят в промывании желудка и назначении солевых слабительных, энтеросорбентов (активированный уголь), танина (в том числе крепкого чая). При необходимости — искусственное дыхание.

Для удаления вещества из крови используют гемосорбцию, форсированный диурез.

Скополамин (l-гиосцин) — алкалоид, сложный эфир скопина и троповой кислоты. Близок по химической структуре к атропину и содержится в тех же растениях.

Скополамин вызывает эффекты, связанные с блокадой м-холинорецепторов как в периферических органах и тканях, так и в ЦНС,

поскольку проникает через ГЭБ. Периферические эффекты скополамина сходны с эффектами атропина, однако ***центральные эффекты существенно различаются***.

Скополамин, в отличие от атропина, в терапевтических дозах оказывает *выраженное угнетающее действие на ЦНС*. Обычно это проявляется в виде общего успокоения, сонливости, возможна амнезия (ухудшение памяти). В токсических дозах скополамин подобно атропину может вызвать возбуждение ЦНС и коматозное состояние.

Применение скополамина в клинической практике во многом связано с особенностями его действия на ЦНС. Используют его способность угнетать вестибулярные центры при вестибулярных расстройствах, проявляющихся в виде головокружений, тошноты, рвоты, нарушения равновесия, а также для профилактики морской и воздушной болезни. Скополамин входит в состав таблеток аэрон®, которые принимают перед полетом или морским путешествием, действие их продолжается 6 ч. Для обеспечения более длительного действия скополамина используют специальные трансдермальные (чрескожные) терапевтические системы доставки — накожные пластыри, выделяющие препарат в течение 48–72 ч, которые приклеивают на здоровую кожу за ухом.

Платифиллин — алкалоид крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*), третичный амин, хорошо всасывается в кишечнике и проникает через ГЭБ. М-холиноблокирующее действие у платифиллина выражено слабее, чем у атропина. Препарат обладает прямым миотропным спазмолитическим действием (оказывает расслабляющее действие непосредственно на гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов), вследствие чего расширяет сосуды и несколько снижает АД. Применяют платифиллин в виде платифиллина Гидротартрата▲ при спазмах периферических сосудов (в том числе сосудов головного мозга) и гладкомышечных органов (в частности при почечной колике), при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Пирензепин (Гастроцепин▲) блокирует преимущественно M_1-холинорецепторы и поэтому угнетает выделение гистамина энтерохромаффиноподобными клетками желудка. При этом снижается стимулируемая гистамином секреция хлористо-водородной кислоты париетальными клетками.

Пирензепин применяют в качестве антисекреторного средства при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (см. гл. 27 «Средства, влияющие на функции органов пищеварения»). Поскольку в средних терапевтических дозах пирензепин не блокирует M_2- и M_3-холинорецепторы, он практически не оказывает влияния

на частоту сердечных сокращений, величину зрачка и аккомодацию, тонус гладких мышц и перистальтику кишечника. При применении пирензепина несколько снижается секреция слюнных желез и возникает ощущение сухости во рту.

Ипратропия бромид (Атровент*) ***неизбирательно*** блокирует разные подтипы м-холинорецепторов ($м_1$, $м_2$, $м_3$). Блокируя $м_3$-холинорецепторы гладких мышц бронхов и бронхиальных желез, препарат оказывает выраженное бронхорасширяющее действие и снижает секрецию желез. Последний эффект нежелателен, так как приводит к уменьшению объема и повышению вязкости мокроты, что затрудняет ее отделение. Блокада $м_2$-холинорецепторов, расположенных на пресинаптической мембране нервных холинергических окончаний, усиливает выделение ацетилхолина, который конкурентно вытесняет ипратропий из связи с $м_3$-холинорецептором бронхов. Это уменьшает как продолжительность действия препарата, так и выраженность его эффекта.

Применяют ипратропия бромид ингаляционно при обструктивных заболеваниях дыхательных путей (в том числе при бронхиальной астме). Максимальный эффект развивается через 30 мин после ингаляционного введения препарата и сохраняется в течение 5–6 ч. Ипратропий относится к четвертичным аммониевым соединениям и, будучи гидрофильным веществом, при ингаляционном введении ***плохо всасывается в кровь*** со слизистой оболочки дыхательных путей (а также из кишечника в случае проглатывания препарата), поэтому ***практически не оказывает системных побочных (атропиноподобных) эффектов.*** Уменьшение секреции слюнных и бронхиальных желез приводит к появлению сухости во рту и повышению вязкости мокроты.

Тиотропия бромид (Спирива*) преимущественно блокирует $м_3$-холинорецепторы дыхательных путей, а также $м_1$-холинорецепторы. Поскольку препарат не воздействует на $м_2$-холинорецепторы, локализованные на пресинаптической мембране нервных окончаний, он не повышает выделение ацетилхолина в синаптическую щель. Это благоприятно сказывается на активности препарата и продолжительности его действия (действует около 12 ч). Тиотропия бромид назначают ингаляционно 1 раз в сутки при хронической обструктивной болезни легких для предупреждения обострения заболевания. Эффект развивается медленнее, чем при применении ипратропия бромида.

Тиотропия бромид — полярное гидрофильное соединение, плохо проникающее через мембраны клеток, поэтому при его применении системные побочные (атропиноподобные) эффекты выражены незначительно.

В офтальмологической практике применяют гоматропина метилбромид℘, циклопентолат и тропикамид, оказывающие менее продолжительное действие на глаз, чем атропин.

Тропикамид (Мидриацил▲), блокируя м-холинорецепторы круговой мышцы радужки и цилиарной мышцы, вызывает мидриаз и паралич аккомодации (циклоплегию).

Расширение зрачков наступает быстро (через 5—10 мин) и продолжается до 6 ч.

Паралич аккомодации отмечается через 20—40 мин и длится 1—2 ч. Непродолжительная циклоплегия является преимуществом препарата, поэтому тропикамид применяют для исследования глазного дна.

Тропикамид хорошо всасывается со слизистой оболочки слезного канала в кровь и может вызывать системные побочные эффекты: головную боль, тахикардию, фотофобию, сухость во рту, гипертермию (в особенности у детей).

Циклопентолат (Цикломед▲) вызывает мидриаз и паралич аккомодации продолжительностью 20—24 ч. Его применяют для исследования рефракции у маленьких детей и непродолжительных диагностических исследований.

Гоматропина метилбромид℘ — синтетическое атропиноподобное вещество, сложный эфир тропина и миндальной кислоты, третичный амин. По фармакологическим свойствам близок к атропину, но отличается меньшей активностью и меньшей продолжительностью действия (15—20 ч). В виде гоматропина метилбромида℘ гоматропин применяют в офтальмологической практике для расширения зрачков.

Толтеродин (Детрузитол▲) блокирует $м_3$-холинорецепторы и оказывает преимущественное спазмолитическое действие на гладкие мышцы мочевого пузыря, расслабляет детрузор и уменьшает его спонтанные сокращения. Преимущественное действие на мочевой пузырь (м-холиноблокирующее и прямое миотропное) оказывает также **оксибутинин** (Дриптан▲). Оба препарата применяют при учащенном мочеиспускании, связанном с гиперреактивностью мочевого пузыря.

К м-холиноблокаторам, недавно разрешенным для использования при лечении гиперактивного мочевого пузыря, относят пропантелина бромид, теродилин℘, троспия хлорид, дарифенацин и солифенацин (не все препараты зарегистрированы в нашей стране). Пропантелина бромид и троспия хлорид — неспецифические антагонисты мускариновых рецепторов, а дарифенасин и солифенацин — селективные антагонисты $м_3$-холинорецепторов.

По данным клинических исследований, по сравнению с оксибутинином толтеродин реже вызывает сухость во рту, а побочные эффекты

(сухость во рту и запор) реже возникают при использовании селективных $м_3$-холиноблокаторов солифенацина и дарифенацина, чем при назначении неселективных препаратов.

Все м-холиноблокаторы *противопоказаны при глаукоме.*

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Ганглиоблокаторы блокируют н-холинорецепторы нейронов симпатических и парасимпатических ганглиев и таким образом нарушают передачу возбуждения с преганглионарных на постганглионарные волокна. В результате уменьшается или **устраняется влияние как симпатической, так и парасимпатической иннервации** на эффекторные органы и ткани.

Кроме того, ганглиоблокаторы блокируют н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и *снижают выделение адреналина и норадреналина*, а также н-холинорецепторы каротидных клубочков, что *препятствует рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров.*

В связи с блокадой симпатических ганглиев ганглиоблокаторы *уменьшают стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды.* В результате снижается ударный объем, расширяются артерии и вены — *снижается артериальное и венозное давление.* Снижению АД способствует и уменьшение секреции адреналина и норадреналина надпочечниками.

Блокада ганглиоблокаторами парасимпатических ганглиев, как правило, вызывает тахикардию, а также *снижает тонус гладких мышц* ЖКТ, мочевого пузыря (тонус бронхов, однако, существенно не меняется) и *уменьшает секрецию* слюнных, бронхиальных желез, желез желудка и кишечника.

В медицинской практике используют в основном гипотензивное действие ганглиоблокаторов. При гипертензивных кризах (значительном повышении артериального давления) под кожу или внутримышечно вводят **гексаметония бензосульфонат** (бензогексоний℘) или **азаметония бромид** (Пентамин▲). Действие этих препаратов проявляется через несколько минут и продолжается 2–3 ч.

Наиболее распространенные препараты **мекамиламин**℘ и **триметафана камзилат**℘ используют для ганглионарной блокады при лечении гипертензии у пациентов с острым расслоением аорты, поскольку они не только снижают АД, но и подавляют симпатические рефлексы, которые обычно служат причиной опасного подъема давления в месте разрыва.

Ганглиоблокатор ультракороткого действия триметафана камзилат вводят внутривенно капельно для достижения эффекта управляемой гипотензии*.

Побочные эффекты ганглиоблокаторов:

- мидриаз;
- паралич аккомодации;
- сухость во рту;
- заложенность носа;
- снижение моторики кишечника и тонуса мочевого пузыря;
- выраженная ортостатическая гипотензия (резкое падение артериального давления при переходе из горизонтального положения в вертикальное).

В связи с возможностью развития ортостатической гипотензии больным после введения ганглиоблокатора рекомендуют оставаться в горизонтальном положении не менее 1,5–2 ч.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ СИНАПСЫ

Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы, вызывают расслабление скелетных мышц (миорелаксацию) вследствие блокады передачи нервных импульсов с двигательных нервов на мышцы. Препараты этой группы называют также **миорелаксантами периферического действия**, в отличие от веществ, которые расслабляют скелетные мышцы, действуя на ЦНС (миорелаксанты центрального действия; см. «Бензодиазепины»).

В зависимости от механизма нервно-мышечного блока выделяют миорелаксанты ***антидеполяризующего*** (недеполяризующего) и миорелаксанты ***деполяризующего*** действия.

Миорелаксанты антидеполяризующего действия

Вещества этой группы блокируют н-холинорецепторы, локализованные на концевой пластинке скелетных мышц, и препятствуют их взаимодействию с ацетилхолином. В результате мышцы не сокращаются, поскольку не происходит деполяризации мембраны мышечных волокон и последующего открытия потенциалозависимых натриевых каналов. Такое состояние называется **нервно-мышечным блоком**. Однако при повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели (например, при применении антихолинэстеразных

* *Управляемая гипотензия* — снижение АД на определенное время. Используется при проведении хирургических операций (например, для уменьшения кровопотери, предупреждения отека мозга).

средств) ацетилхолин конкурентно вытесняет миорелаксант из связи с н-холинорецептором и вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны — нервно-мышечная передача восстанавливается. Вещества, действующие подобным образом, называются **миорелаксантами антидеполяризующего конкурентного действия**.

Первым препаратом этой группы был алкалоид **тубокурарин**® — основное действующее вещество стрельного яда кураре. В состав этого яда входят экстракты южноамериканских растений вида *Strychnos* и *Chondodendron*. Индейцы Южной Америки использовали кураре во время охоты, смазывая им наконечники стрел. Попав в организм животного, яд вызывал паралич скелетных мышц, и животное теряло способность двигаться. Однако его мясо было пригодно к употреблению в пищу. Как было установлено впоследствии, это объясняется тем, что по химической структуре тубокурарин® — четвертичное аммониевое соединение и не всасывается в ЖКТ.

Вещества, близкие тубокурарину® по действию, стали называть **курареподобными средствами**. Большинство курареподобных средств, так же как тубокурарин®, относят к четвертичным аммониевым соединениям.

Антидеполяризующие миорелаксанты в основном относят к двум химическим группам:

- **бензилизохинолины** (тубокурарин®, атракурия безилат, цисатракурия безилат, мивакурия хлорид);
- **аминостероиды** (панкурония бромид℘, пипекурония бромид, векурония бромид, рокурония бромид).

В зависимости от продолжительности вызываемого нервно-мышечного блока различают:

- препараты **длительного действия** (30–60 мин и более) — тубокурарин®, панкурония бромид, пипекурония бромид (действует около 2 ч);
- препараты **средней продолжительности действия** (20–40 мин) — атракурия безилат℘, векурония бромид℘, рокурония бромид℘;
- препараты **короткого действия** (10–15 мин) — мивакурия хлорид.

Антидеполяризующие миорелаксанты действуют *медленнее*, чем деполяризующие. Исключение составляет рокурония бромид, который вызывает наиболее быстрый миопаралитический эффект (через 60–90 с).

Курареподобные средства используются для расслабления скелетных мышц при хирургических операциях.

Под действием курареподобных средств мышцы расслабляются в определенной последовательности: сначала мышцы лица, гортани,

шеи, затем мышцы конечностей и туловища, а в последнюю очередь — дыхательные мышцы (наступает остановка дыхания). При выключении дыхания больного переводят на искусственную вентиляцию легких.

Кроме того, курареподобные средства применяют ***для устранения тонических судорог при столбняке и при отравлении стрихнином***. При этом расслабление скелетных мышц способствует устранению судорог.

Большинство курареподобных средств из группы бензилизохинолинов (тубокурарин®, атракурия безилат, мивакурия хлорид) способствуют высвобождению гистамина. Наиболее выражена эта способность у тубокурарина®.

Высвобождение гистамина при применении приводит к развитию *побочных эффектов* курареподобных средств: покраснению кожи, гипотензии, бронхоспазму и других анафилактоидных реакций.

Способность высвобождать гистамин практически отсутствует у цисатракурия℘ и препаратов из группы аминостероидов.

Однако некоторые из аминостероидных препаратов (панкурония бромид, рокурония бромид) оказывают умеренное м-холиноблокирующее действие и поэтому могут вызывать тахикардию.

Антагонистами миорелаксантов антидеполяризующего действия являются антихолинэстеразные средства. Угнетая активность ацетилхолинэстеразы, они предотвращают гидролиз ацетилхолина и таким образом увеличивают его концентрацию в синаптической щели. Ацетилхолин вытесняет курареподобные средства из связи с н-холинорецепторами, что приводит к восстановлению нервно-мышечной передачи.

Антихолинэстеразные средства (в частности, неостигмин) применяют для устранения нервно-мышечного блока или остаточных явлений после введения антидеполяризующих миорелаксантов. Для предотвращения эффектов неостигмина, вызываемых стимуляцией м-холинорецепторов, за 10 мин до неостигмина вводят атропин.

Миорелаксанты деполяризующего действия

По химической структуре **суксаметоний**℘ представляет собой удвоенную молекулу ацетилхолина. Суксаметоний℘ взаимодействует с н-холинорецепторами, локализованными на концевой пластинке скелетных мышц и подобно ацетилхолину вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны. При этом мышечные волокна сокращаются, что проявляется в виде фасцикуляций — отдельных подергиваний скелетных мышц. Однако в отличие от ацетилхолина суксаметоний℘ обладает устойчивостью к ацетилхолинэстеразе (он гидролизуется только холинэстеразой плазмы крови) и практически

не разрушается в синаптической щели. Именно поэтому суксаметоний℘ вызывает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны концевой пластинки скелетных мышц (деполяризационный блок), что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и расслаблению мышц. При этом выделяющийся в синаптическую щель ацетилхолин лишь усиливает деполяризацию мембраны и углубляет нервно-мышечный блок.

Таким образом, антихолинэстеразные средства не только не устраняют действие суксаметония, но, подавляя активность ацетилхолинэстеразы, повышают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели, что поддерживает стойкую деполяризацию постсинаптической мембраны. Кроме того, ингибируя холинэстеразу плазмы крови, антихолинэстеразные средства препятствуют разрушению суксаметония и таким образом усиливают и удлиняют его действие.

Применяют суксаметония хлорид (Листенон▲), суксаметония йодид (Дитилин▲), суксаметония бромид.

Препараты суксаметония используют при:

- интубации трахеи;
- эндоскопических процедурах (бронхо-, эзофаго-, цистоскопии);
- кратковременных операциях (наложение швов на брюшную стенку, вправление вывихов, репозиция костных отломков);
- при столбняке для устранения тонических судорог.

После внутривенного введения суксаметония его миопаралитическое действие начинается через 30–60 с и продолжается до 10 мин. Кратковременность действия препарата обусловлена его быстрым разрушением псевдохолинэстеразой (бутирилхолинэстеразой) плазмы крови до холина и янтарной кислоты. При генетической недостаточности этого фермента действие суксаметония может продолжаться до 2–6 ч. Миорелаксирующее действие препарата в этом случае можно прекратить переливанием свежей цитратной крови, которая содержит активную псевдохолинэстеразу.

Побочные эффекты суксаметония:

- послеоперационные мышечные боли (обусловленные микротравмами мышц во время их фасцикуляций);
- угнетение дыхания (апноэ);
- гиперкалиемия (обусловленная выходом ионов калия из мышечных волокон при стойкой деполяризации постсинаптической мембраны) и связанные с этим нарушения сердечного ритма;
- гипертензия (проявление н-холиномиметического действия на рецепторы симпатических ганглиев при повторных введениях препарата);
- брадикардия и повышение секреции слюнных желез (проявление м-холиномиметического действия);

- повышение внутриглазного давления (тоническое сокращение экстраокулярных мышц под действием суксаметония затрудняет отток внутриглазной жидкости).

Применение суксаметония может также приводить к таким тяжелым осложнениям, как рабдомиолиз, миоглобинемия, злокачественная гипертермия. Злокачественная гипертермия проявляется быстрым повышением температуры тела (до 41–42 °С) и тоническим сокращением скелетных мышц, что связывают с повышенным выбросом ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. Для устранения этого эффекта вводят дантролен. Развитию злокачественной гипертермии при введении суксаметония способствует одновременное применение таких средств для наркоза, как галотан или изофлуран.

Суксаметоний[у] противопоказан:

- при глаукоме;
- во время беременности;
- при нарушении функции печени;
- при анемии;
- детям первого года жизни.

Сравнительные характеристики миорелаксантов антидеполяризующего и деполяризующего действия приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2. Сравнительная характеристика миорелаксантов антидеполяризующего и деполяризующего действия

Показатель	Антидеполяризующие миорелаксанты	Деполяризующие миорелаксанты
Механизм развития нервно-мышечного блока	Блокада н-холинорецепторов концевой пластинки скелетных мышц, устранение вызываемой ацетилхолином деполяризации постсинаптической мембраны	Стимуляция н-холинорецепторов концевой пластинки скелетных мышц, стойкая деполяризация постсинаптической мембраны
Фазы действия	Фаза миорелаксации	Фаза мышечной фасцикуляции. Фаза миорелаксации
Влияние антихолинэстеразных средств	Устранение нервно-мышечного блока	Усиление и удлинение нервно-мышечного блока

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ВЫДЕЛЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА

Ботулинический нейротоксин типа А препятствует выделению ацетилхолина из окончаний холинергических нервных волокон.

Токсин состоит из двух пептидных цепей — тяжелой и легкой (различающихся молекулярной массой), объединенных дисульфидным мостиком.

Тяжелая цепь ботулинического токсина обладает способностью связываться со специфическими рецепторами мембран нервных клеток. После связывания с пресинаптической мембраной нервного окончания ботулинический токсин путем эндоцитоза проникает внутрь нейрона.

В норме при взаимодействии белков пресинаптической мембраны (SNAP-25, синтаксина) и белка мембраны везикул (синаптобревина) мембраны сливаются, и высвобождается ацетилхолин. По некоторым данным, легкая цепь ботулинического токсина обладает протеазной активностью, в результате энзиматического расщепления (протеолиза) белков *слияние мембраны везикул с пресинаптической мембраной нарушается, и высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель не происходит* (см. рис. 6.1).

Вследствие уменьшения выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах развивается паралич скелетных мышц. Кроме того, нарушается передача нервных импульсов в других холинергических синапсах (в том числе — с симпатических холинергических волокон, иннервирующих потовые железы).

Ботулинический токсин типа А выпускается в комплексе с гемагглютинином в форме лиофилизированного порошка для инъекций (препараты Ботокс▲, Диспорт▲).

Ботулинический токсин применяют *в офтальмологии* при блефароспазме, для лечения косоглазия, а также для лечения других спастических состояний, включая локальный мышечный спазм у взрослых и детей старше 2 лет. Препараты вводят внутримышечно, действие их продолжается 4–6 мес. Длительность действия объясняется тем, что мышечные сокращения восстанавливаются только вследствие процесса реиннервации (появления боковых отростков нервных окончаний).

Вследствие того, что ботулинический токсин препятствует выделению ацетилхолина окончаниями симпатических холинергических волокон, иннервирующих потовые железы, препараты применяют *при гипергидрозе* для уменьшения секреции апокринных потовых желез (расположенных в подмышечных впадинах, на ладонях, стопах). Препараты вводят внутрикожно, эффект сохраняется 6–8 мес.

Ботулинический токсин концентрируется в месте инъекции в течение некоторого времени, затем попадает в системный кровоток и быстро метаболизируется. Через ГЭБ не проникает.

Глава 7

Средства, действующие на адренергические синапсы

Фармакология адренергической системы изучает эффекты препаратов, действующих на структуры, в которых медиаторами передачи являются **эндогенные катехоламины** — ***норадреналин***, ***адреналин*** и ***дофамин***.

Вегетативная нервная система поддерживает гомеостаз посредством слаженной работы симпатического и парасимпатического звеньев. Симпатическая нервная система превалирует при состояниях стресса, отвечая на воздействие стрессового фактора по типу «бороться или убегать», чтобы помочь организму выжить в экстремальных условиях.

В наибольшей степени симпатическая иннервация представлена в:

- сердце;
- кровеносных сосудах;
- бронхах;
- кишечнике;
- матке.

В системе эфферентной иннервации адренергические синапсы образованы окончаниями постганглионарных симпатических (адренергических) волокон и клетками эффекторных органов.

В периферической и центральной нервной системе при окислении аминокислоты тирозина синтезируются три сходных катехоламина — норадреналин, адреналин и дофамин. **Главным медиатором на периферии** является ***норадреналин***, **в ЦНС** — ***дофамин***. Адреналин синтезируется преимущественно в клетках надпочечников, тогда как большинство адренергических нейронов производят норадреналин. Синтез медиатора происходит преимущественно в нервных симпатических окончаниях и в некоторой степени в телах нервных клеток. В варикозных утолщениях пресинаптических окончаний норадреналин находится в везикулах.

Образование норадреналина происходит следующим образом. В варикозные утолщения проникает аминокислота тирозин, которая превращается в дигидроксифенилаланин (ДОФА). Из ДОФА образуется дофамин. Путем активного транспорта дофамин проникает через мембрану везикул и внутри везикул превращается в норадреналин (рис. 7.1).

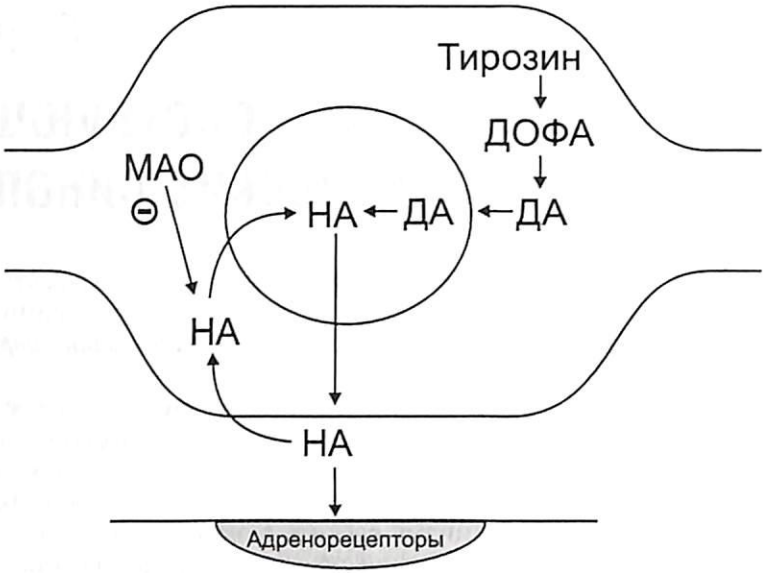

Рис. 7.1. Схема адренергического синапса: НА — норадреналин; ДА — дофамин; МАО — моноаминоксидаза

Тирозин является предшественником для синтеза катехоламинов, он транспортируется в нейроны посредством транспортера ароматических аминокислот, использующего градиент натрия по обе стороны мембраны для накопления тирозина, фенилаланина, триптофана и гистидина.

- Первым шагом в синтезе катехоламинов является окисление тирозина до ДОФА под действием фермента тирозингидроксилазы — эта реакция лимитирует скорость синтеза.
- ДОФА превращается в дофамин под действием декарбоксилазы ароматических аминокислот.
- Дофамин затем дегидроксилируется в 9 позиции (или β-позиции) дофамин-β-гидроксилазой и превращается в норадреналин.
- В тканях, где синтезируется адреналин, происходит модификация норадреналина посредством метилирования аминогруппы фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой в адреналин.

При поступлении нервного импульса везикулы проходят через пресинаптическую мембрану, и норадреналин поступает в синаптическую щель.

Выделяют ***три раздельных везикулярных транспортера моноаминов***, которые различаются по специфичности и локализации.

VMAT1 и VMAT2 (так же известные, как Uptake 2) транспортируют серотонин (5НТ), гистамин и все катехоламины, но VMAT1 экспрессируется на периферии (в надпочечниках, симпатических ганглиях), а VMAT2 — преимущественно в ЦНС.

Концентрация норадреналина внутри пузырька может достигать 1000 ммоль. Для стабилизации осмотического давления, возникшего в результате концентрационного градиента, норадреналин, возможно, конденсируется с АТФ. Таким образом, АТФ и норадреналин при экзоцитозе высвобождаются вместе.

Норадреналин взаимодействует с адренорецепторами постсинаптической мембраны эффекторной клетки. Действие медиатора кратковременно, поскольку большая его часть (около 80%) подвергается обратному захвату нервными окончаниями (***нейрональному захвату***). В цитоплазме варикозного утолщения часть норадреналина дезаминируется под влиянием моноаминоксидазы (МАО), но основное количество захватывается везикулами (***везикулярный захват***).

Небольшое количество норадреналина подвергается захвату эффекторными клетками (***экстранейрональный захват***). В эффекторных клетках норадреналин инактивируется под действием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Различают α_1-, α_2-, β_1-, β_2- и β_3-адренорецепторы.

- α_1- и β_1-адренорецепторы находятся ***на постсинаптической мембране***, т.е. мембране эффекторной клетки в пределах синапса. В одних тканях на постсинаптической мембране преобладают α_1-адренорецепторы (например, в кровеносных сосудах), в других — β_1-адренорецепторы (например, в сердце);
- α_2- и β_2-адренорецепторы расположены ***на мембранах эффекторных клеток вне синапсов*** (внесинаптические адренорецепторы, неиннервируемые адренорецепторы). Рецепторы активируются циркулирующим в крови адреналином, который синтезируется хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников (на α_1-адренорецепторы воздействует также циркулирующий в крови норадреналин);
- кроме того, α_2- и β_2-адренорецепторы расположены также ***на пресинаптической мембране*** окончаний адренергических волокон. Избыточное выделение норадреналина стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы, что по правилу отрицательной обратной связи уменьшает секрецию медиатора. Стимуляция пресинаптических β_2-адренорецепторов циркулирующим в крови адреналином увеличивает секрецию норадреналина.

- Таким образом, выделение норадреналина *уменьшается* при возбуждении пресинаптических α_2-адренорецепторов и *увеличивается* при возбуждении пресинаптических β_2-адренорецепторов;
- β_3-адренорецепторы локализованы в жировых клетках. При стимуляции этих рецепторов ***активируется липолиз.***
- Основные эффекты, обусловленные стимуляцией α- и β-адренорецепторов, приведены ниже.

Основные эффекты возбуждения постсинаптических адренорецепторов

- α_1-Адренорецепторы:
  - расширение зрачков (за счет сокращения радиальной мышцы радужки);
  - сужение кровеносных сосудов.
- α_2-Адренорецепторы (внесинаптические):
  - сужение кровеносных сосудов.
- β_1-Адренорецепторы:
  - стимуляция деятельности сердца:
    - ✧ усиление сокращений;
    - ✧ учащение сокращений (повышение автоматизма синусного узла);
    - ✧ облегчение атриовентрикулярной проводимости;
  - стимуляция выделения ренина юкстагломерулярными клетками почек.
- β_2-Адренорецепторы (внесинаптические):
  - расширение бронхов (расслабление гладких мышц бронхов);
  - снижение тонуса и сократительной активности миометрия;
  - расширение кровеносных сосудов.

Классификация средств, действующих на адренергические синапсы

- Средства, **стимулирующие** адренергические синапсы:
  - адреномиметики (стимулируют адренорецепторы);
  - симпатомиметики (усиливают выделение медиатора).
- Средства, **блокирующие** адренергические синапсы:
  - адреноблокаторы (блокируют адренорецепторы);
  - симпатолитики (уменьшают выделение медиатора).

7.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Различают:

- α-адреномиметики;
- β-адреномиметики;

- α-, β-адреномиметики (возбуждают одновременно α- и β-адренорецепторы).

α_1-Адреномиметики

Действие α_1-адреномиметиков опосредуется через связанную с G-белком фосфолипазу С. Образующиеся вторичные мессенджеры инозитол трифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG) увеличивают концентрацию внутриклеточного кальция, что активирует сократительные элементы гладких клеток.

Фармакологические свойства α_1-адреномиметиков

- Сокращение гладких мышц (кровеносных сосудов — повышение АД, матки, сфинктеров ЖКТ, сфинктера мочевого пузыря, радиальных мышц радужки).
- Гликогенолиз в клетках печени.

К α_1-адреномиметикам относят **фенилэфрин** (Мезатон▲). При резорбтивном действии фенилэфрин суживает кровеносные сосуды и поэтому *повышает АД*.

Вводят фенилэфрин парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно) или внутрь.

Продолжительность действия — 1,5–2 ч.

Применяют препарат при снижении АД, а иногда — при рините (насморке) в форме капель в нос.

Противопоказаниями к назначению фенилэфрина являются гипертоническая болезнь, атеросклероз, склонность к спазмам сосудов.

α_2-Адреномиметики

Механизм действия α_2-адреномиметиков

Для α_2-адренорецепторов характерно угнетение аденилатциклазы, что ведет к снижению содержания цАМФ в клетке. В результате угнетается открытие кальциевых и облегчается открытие калиевых каналов, что приводит к уменьшению входа кальция (и, как следствие, к уменьшению активности сократительных элементов), а также к снижению деполяризации за счет входа ионов калия.

Фармакологические свойства α_2-адреномиметиков

- Угнетение выделения норадреналина.
- Угнетение липолиза.

К α_2-адреномиметикам относятся:

✧ нафазолин (Нафтизин▲, Санорин▲);
✧ оксиметазолин (Назол▲);
✧ ксилометазолин (Галазолин▲, Ксилен▲);

- ✧ тетризолин (Тизин▲, Октилия▲);
- ✧ клонидин (Клофелин▲, гемитон®);
- ✧ гуанфацин (Эстулик▲);
- ✧ метилдопа (Допегит▲);
- ✧ тизанидин (Сирдалуд▲).

По химической структуре нафазолин, оксиметазолин, тетризолин и ксилометазолин являются производными имидазолина. Стимулируя α_2-адренорецепторы, они оказывают более длительное по сравнению с фенилэфрином сосудосуживающее действие на периферические сосуды. Препараты применяют местно при ринитах в виде капель и спрея, а нафазолин еще и в виде эмульсии (Санорин▲). При интраназальном введении препаратов сосуды слизистой оболочки носовой полости суживаются, что уменьшает ее отечность и улучшает отток из околоносовых пазух. Снижается приток крови к венозным синусам и облегчается носовое дыхание.

Клонидин (Клофелин▲) и гуанфацин (Эстулик▲) — эффективные средства для снижения АД. Гипотензивное действие клонидина и гуанфацина связано со стимуляцией α_2-адренорецепторов центра барорецепторного депрессорного рефлекса, расположенного в продолговатом мозге (подробнее см. п. 19.1 «Антигипертензивные средства нейротропного действия»).

β_1-Адреномиметики

При возбуждении β_1-адренорецепторов (которые находятся в основном в сердце) усиливаются и учащаются сокращения сердца, облегчается проведение импульсов от предсердий к желудочкам.

Фармакологические свойства β_1-адреномиметиков

- Увеличение силы сердечных сокращений.
- Увеличение частоты сердечных сокращений.
- Облегчение атриовентрикулярной проводимости.

К β_1-адреномиметикам относят добутамин. Препарат увеличивает силу и в меньшей степени частоту сокращений сердца. Добутамин применяют *как кардиотоническое средство* при острой сердечной недостаточности.

β_2-Адреномиметики

При возбуждении β_2-адренорецепторов расслабляются гладкие мышцы бронхов, снижаются тонус и сократительная активность миометрия. Возбуждение β_2-адренорецепторов сосудов ведет к их расширению.

Фармакологические свойства β_2-адреномиметиков

- Расширение бронхиол и артерий.
- Снижение тонуса матки.
- Расслабление детрузора мочевого пузыря.
- Расслабление цилиарных мышц.
- Гликогенолиз.

β_2-адреномиметики:

- ✧ сальбутамол (Вентолин♠);
- ✧ фенотерол (Беротек♠, партусистен®);
- ✧ тербуталин.

Эти препараты снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, тонус и сократительную активность миометрия. Действуют около 6 ч. Применяют для **купирования приступов бронхиальной астмы** (в основном ингаляционно) и для снижения тонуса матки. В качестве побочного эффекта возможна тахикардия.

Для предупреждения приступов бронхиальной астмы рекомендуют β_2-адреномиметики более длительного действия — кленбутерол, салметерол, формотерол (действуют около 12 ч).

α-, β-Адреномиметики

К α-, β-адреномиметикам относят:

- изопреналин (изопротеренол♀, изадрин♀);
- норадреналин (норэпинефрин);
- адреналин (эпинефрин).

Стимулируя β_1-адренорецепторы, изопреналин облегчает атриовентрикулярную проводимость, поэтому его применяют при атриовентрикулярном блоке. Препарат назначают в виде таблеток под язык.

Стимулируя β_2-адренорецепторы, изопреналин устраняет бронхоспазм и может применяться ингаляционно при бронхиальной астме.

Норадреналин (норэпинефрин) по химической структуре соответствует естественному медиатору норадреналину. Стимулирует α_1-, α_2-, β_1-адренорецепторы и практически не воздействует на β_2-адренорецепторы.

Норэпинефрин суживает кровеносные сосуды и повышает АД. Одновременно рефлекторно уменьшается частота сердечных сокращений.

Норэпинефрин вводят ***только внутривенно***, поскольку при назначении внутрь препарат разрушается, а при подкожном или внутримышечном введении вследствие резкого сужения сосудов в месте инъекции возможно развитие некроза ткани. Однако при однократном введении действие препарата продолжается несколько минут, поскольку он быстро захватывается нервными адренергическими

окончаниями. Поэтому обычно растворы норадреналина *вводят внутривенно капельно.*

Основное показание к применению норэпинефрина — острое снижение АД. Применение препарата в больших дозах может вызывать затруднение дыхания, головную боль, сердечные аритмии.

Норэпинефрин *противопоказан* при сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, атриовентрикулярном блоке, галотановом наркозе (возможны сердечные аритмии).

Адреналин* (эпинефрин) по химическому строению и действию соответствует естественному адреналину. Возбуждает все типы адренорецепторов. Вводят парентерально (подкожно и внутривенно), поскольку препарат неэффективен при назначении внутрь.

- Стимулируя α_1- и α_2-адренорецепторы, эпинефрин суживает кровеносные сосуды. Однако, поскольку эпинефрин активирует также и β_2-адренорецепторы, при его воздействии возможно расширение сосудов.

  β_2-Адренорецепторы сосудов более чувствительны к эпинефрину и эффект их стимуляции сохраняется дольше по сравнению с α-адренорецепторами. При использовании обычных доз эпинефрина вначале преобладает его влияние на α-адренорецепторы и сосуды суживаются. Однако после прекращения стимуляции α-адренорецепторов действие эпинефрина на β_2-адренорецепторы еще сохраняется, поэтому после сужения сосудов происходит их расширение.

  В условиях организма эпинефрин вызывает сужение одних кровеносных сосудов (сосуды кожи, слизистых оболочек, а при больших дозах — сосуды внутренних органов) и расширение других сосудов (сосуды сердца, скелетных мышц).
- Эпинефрин усиливает и учащает сокращения сердца, облегчает атриовентрикулярную проводимость (эффект стимуляции β_1-адренорецепторов).

  В связи со стимулирующим влиянием на сердце и сосудосуживающим действием эпинефрин повышает АД. Прессорный эффект особенно выражен при внутривенном введении препарата. В этом случае вначале возможна кратковременная рефлекторная брадикардия, сопровождающаяся некоторым снижением АД, которое затем вновь повышается.

  Прессорное действие эпинефрина при однократном внутривенном введении продолжается несколько минут, а затем АД быстро снижается (как правило, ниже исходного уровня). Эта последняя фаза действия эпинефрина обусловлена его влиянием на β_2-адренорецепторы сосудов (сосудорасширяющее действие), которое продолжается некоторое время после того, как действие

на α-адренорецепторы уже прекратилось. Затем АД возвращается к исходному уровню (рис. 7.2).

- Эпинефрин повышает автоматизм волокон проводящей системы сердца и может вызывать сердечные аритмии.
- Эпинефрин вызывает расслабление гладких мышц бронхов, что связано с его стимулирующим влиянием на β_2-адренорецепторы гладкой мускулатуры.
- Эпинефрин усиливает гликогенолиз (расщепление гликогена) и повышает содержание глюкозы в крови.

Применение эпинефрина. Способность препарата суживать сосуды, повышать АД и расслаблять мышцы бронхов используют *при аллергических реакциях*, в частности при анафилактическом шоке, проявлением которого являются резкое падение АД и спазм бронхов.

Сосудосуживающий эффект эпинефрина используют при *добавлении его раствора к растворам местных анестетиков* для уменьшения их всасывания и удлинения действия (см. п. 4.1 «Местные анестетики»).

Эпинефрин применяют *при остановке сердца*. В этом случае разведенный в 10 раз ампульный раствор (0,1%) препарата вводят шприцем с длинной иглой через грудную стенку в полость левого желудочка. Эпинефрин значительно повышает эффективность непрямого массажа сердца.

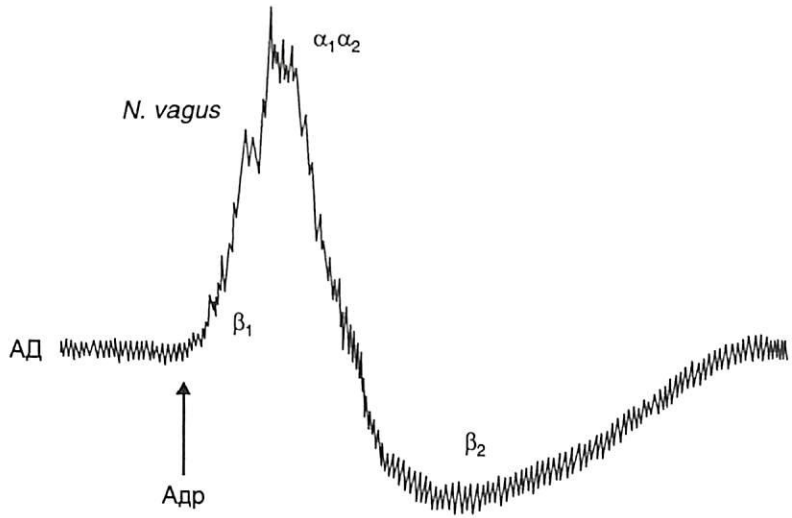

Рис. 7.2. Влияние адреналина на артериальное давление: АД — артериальное давление; Адр — адреналин; α_1, α_2, β_1, β_2 — обозначения адренорецепторов, с возбуждением которых связаны фазы влияния адреналина на АД (Майский В.В., Аляутдин Р.Н. Фармакология с общей рецептурой, 2010)

Для купирования приступов бронхиальной астмы эпинефрин вводят подкожно.

Способность эпинефрина повышать содержание глюкозы в крови позволяет использовать его *при гипогликемии.*

Основные эффекты, вызываемые стимуляцией адренорецепторов, представлены в табл. 7.1.

Таблица 7.1. Подтипы адренорецепторов и эффекты, вызываемые их стимуляцией

Подтип адренорецепторов	Эффект, вызываемый стимуляцией адренорецепторов
α_1-Адренорецепторы	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
	Сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачков)
α_2-Адренорецепторы (внесинаптические)	Сокращение гладких мышц сосудов (сужение кровеносных сосудов)
α_2-Адренорецепторы (пресинаптические)	Снижение выделения норадреналина окончаниями адренергических волокон
β_1-Адренорецепторы	Увеличение силы и частоты сердечных сокращений, улучшение атриовентрикулярной проводимости
	Секреция ренина юкстагломерулярными клетками почек
β_2-Адренорецепторы (внесинаптические)	Расслабление гладких мышц сосудов, бронхов, матки: расширение кровеносных сосудов; расширение бронхов; снижение тонуса и сократительной активности миометрия
	Активация гликогенолиза в печени

СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СИМПАТОМИМЕТИКИ, АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ)

Эфедрин — алкалоид, который содержится в различных видах эфедры (*Ephedra L.*).

Эфедрин способствует высвобождению норадреналина из варикозных утолщений симпатических нервных волокон и непосредственно стимулирует адренорецепторы. Однако, поскольку действие препарата на рецепторы выражено незначительно, эфедрин относят к адреномиметикам непрямого действия. Эффективность эфедрина зависит от запасов медиатора в окончаниях симпатических нервов.

Эфедрин воздействует на те же подтипы α- и β-адренорецепторов, что и адреналин, поэтому его фармакологические эффекты аналогичны эффектам адреналина, но выражены в меньшей степени.

Эфедрин:

- расширяет бронхи;
- ослабляет перистальтику кишечника;
- расширяет зрачки (на аккомодацию не влияет);
- увеличивает содержание глюкозы в крови;
- повышает тонус скелетных мышц.

Эфедрин увеличивает силу и частоту сокращений сердца и суживает сосуды, вследствие чего повышает АД. Сосудосуживающее действие эфедрина проявляется и при его местном применении, при нанесении на слизистые оболочки.

Эфедрин оказывает стимулирующее действие на ЦНС — повышает активность дыхательного и сосудодвигательного центров, а также оказывает умеренное психостимулирующее действие (уменьшает ощущение усталости, снижает потребность во сне, повышает работоспособность). По психостимулирующему действию эфедрин уступает амфетамину, который высвобождает из нервных окончаний норадреналин и дофамин.

Применяют эфедрин в качестве *бронхорасширяющего средства*. Для купирования приступов бронхиальной астмы препарат вводят подкожно, а для предупреждения — внутрь (он входит в состав комбинированных препаратов Теофедрин-Н▲, солутан®, Бронхолитин▲).

Иногда эфедрин применяют *для повышения АД*. Эфедрин уступает Адреналину▲ по активности — для достижения одинакового прессорного эффекта доза эфедрина должна быть в 50 раз выше дозы Адреналина▲. У эфедрина прессорный эффект менее выражен, чем у Адреналина▲, но продолжается значительно дольше (1–1,5 ч). При повторных введениях препарата через небольшие промежутки времени (10–30 мин) его прессорное действие снижается, развивается привыкание. Такое быстрое развитие привыкания называется ***тахифилаксией***. Этот эффект обусловлен быстрым истощением запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон.

Благодаря стимулирующему действию на ЦНС эфедрин может применяться *при нарколепсии* (патологической сонливости).

Кроме того, эфедрин эффективен при:

- аллергических заболеваниях (сенная лихорадка, сывороточная болезнь);
- насморке (местное применение препарата приводит к суживанию сосудов слизистой оболочки полости носа и уменьшению воспалительной реакции);
- атриовентрикулярном блоке (улучшает атриовентрикулярную проводимость).

7.2. СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Средства, блокирующие адренергические синапсы, нарушают передачу возбуждения с окончаний постганглионарных симпатических (адренергических) волокон на эффекторные органы и ткани.

Передача возбуждения в адренергических синапсах нарушается при:

- **блокаде адренорецепторов**, локализованных на постсинаптической мембране, — так действуют ***адреноблокаторы***;
- **уменьшении выделения медиатора норадреналина** нервными адренергическими окончаниями — так действуют ***симпатолитики***.

АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Адреноблокаторы блокируют адренорецепторы и препятствуют действию на них медиатора норадреналина и циркулирующего в крови адреналина.

В зависимости от преобладающего влияния на α- или β-адренорецепторы различают:

- α-адреноблокаторы;
- β-адреноблокаторы;
- α-, β-адреноблокаторы — вещества, действующие на оба типа адренорецепторов.

α-Адреноблокаторы

Препараты этой группы подразделяются на:

- неселективные α_1-, α_2-адреноблокаторы;
- α_1-адреноблокаторы.

α_1-, α_2-Адреноблокаторы

Среди препаратов этой группы различают:

- синтетические α-адреноблокаторы — фентоламин, феноксибензамин℗;
- производные алкалоидов спорыньи — дигидроэрготамин, ницерголин (Сермион▲).

К основным синтетическим препаратам, блокирующим α_1- и α_2-адренорецепторы, относится производное имидазолина фентоламин.

Фентоламин действует на:

- постсинаптические α_1-адренорецепторы;
- внесинаптические и пресинаптические α_2-адренорецепторы.

Поскольку фентоламин блокирует α_1- и α_2-адренорецепторы сосудов, он оказывает *выраженное сосудорасширяющее действие*, а в результате снижает артериальное и венозное давление. Вследствие снижения АД может возникнуть *рефлекторная тахикардия*.

Блокада пресинаптических α_2-адренорецепторов приводит к повышению выделения норадреналина окончаниями постганглионарных симпатических волокон. При этом усиливается стимулирующее действие норадреналина на β_1-адренорецепторы сердца, что является еще одной причиной тахикардии, вызываемой фентоламином. Кроме того, выделяющийся в больших количествах норадреналин препятствует блоку α_1-адренорецепторов сосудов, что уменьшает сосудорасширяющий эффект фентоламина.

Поскольку фентоламин блокирует как α_1-, так и α_2-адренорецепторы сосудов, он оказывает выраженное гипотензивное действие при феохромоцитоме (опухоли мозгового вещества надпочечников). Опухоль выделяет в кровь большое количество адреналина и норадреналина, что приводит к повышению АД, тахикардии и аритмиям. Фентоламин уменьшает прессорное действие норадреналина, а также уменьшает или извращает прессорное действие адреналина — на фоне α_1-, α_2-адреноблокаторов адреналин не повышает, а снижает АД. Этот парадоксальный эффект связан с тем, что при блокаде α-адренорецепторов проявляется стимулирующее действие адреналина на β_2-адренорецепторы сосудов (сосуды расширяются и снижается АД). Вследствие повышения концентрации адреналина в крови гипотензивное действие фентоламина при феохромоцитоме значительно усиливается, что ***может быть использовано для диагностики феохромоцитомы***.

При нарушении периферического кровообращения (болезни Рейно, облитерирующем эндартериите и других заболеваниях) используется способность фентоламина расширять периферические сосуды (особенно артериолы и прекапилляры) и таким образом улучшать кровоснабжение мышц, кожи, слизистых оболочек.

Побочные эффекты фентоламина в основном связаны с влиянием на сердце и сосуды:

- ортостатическая гипотензия;
- тахикардия;
- головокружение;
- покраснение кожи;
- заложенность носа (вследствие расширения сосудов и отека слизистой оболочки носовой полости);
- развитие артериальной гипотензии, стенокардии, аритмий;
- возможно нарушение эякуляции вследствие расслабления гладких мышц семявыносящего протока.

Противопоказан фентоламин при артериальной гипотензии, стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда.

Для длительного применения при неоперабельной феохромоцитоме перед операциями для предупреждения гипертензивных кризов рекомендуют использовать α_1-, α_2-адреноблокатор длительного действия феноксибензамин℞.

Феноксибензамин℞ необратимо блокирует α-адренорецепторы, образуя с ними прочные ковалентные связи. Поэтому гипотензивный эффект препарата может продолжаться более 48 ч. Кроме блокады α-адренорецепторов феноксибензамин℞ угнетает обратный нейрональный захват норадреналина. В России препарат не зарегистрирован.

α_1-, α_2-Адреноблокирующими свойствами обладает **группа дигидрированных производных алкалоидов спорыньи** (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, дигидроэргокриптин), основой химической структуры которых является тетрациклическое соединение: D-лизергиновая кислота (6-метилэрголин). Эти вещества были выделены из маточных рожков дикорастущей спорыньи, которые являются покоящейся стадией гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи. Алкалоиды спорыньи наряду с адреноблокирующей активностью оказывают *прямое сосудосуживающее действие* и способны *повышать тонус миометрия.*

Дигидрированные алкалоиды спорыньи отличаются от природных алкалоидов отсутствием стимулирующего влияния на матку, менее выраженным сосудосуживающим действием и более выраженной α-адреноблокирующей активностью.

Дигидроэрготамин, блокируя α-адренорецепторы, вызывает расширение периферических сосудов и *снижает АД.* Кроме того, дигидроэрготамин, будучи агонистом серотониновых 5-HT_1-рецепторов, оказывает регулирующее влияние на тонус сосудов мозга. Поэтому его применяют *для купирования острых приступов мигрени* (интраназально, в виде аэрозоля). Препарат выпускается в виде метансульфоната (мезилата) под названием дигидергот℞. В Реестре зарегистрированных лекарственных средств Российской Федерации (РЗЛС РФ) дигидергот℞ аннулирован.

Вазобрал▲ — комбинированный препарат, содержащий дигидроэргокриптин и триметилксантин (кофеин), по фармакологическим свойствам близок к дигидроэрготамину. Препарат применяют при заболеваниях сосудов мозга, в восстановительный период после инсульта, при лечении кохлеовестибулярных расстройств, при нарушениях периферического кровообращения.

Ницерголин — аналог алкалоидов спорыньи, в структуре которого имеется эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой

кислоты. Кроме α-адреноблокирующих свойств препарат обладает миотропной спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов, что связывают с наличием в молекуле ницерголина остатка никотиновой кислоты. Препарат мало влияет на АД.

Ницерголин показан при хронических нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, расстройствах периферического кровообращения.

Препарат (таблетки) принимают внутрь до еды. Действие развивается постепенно, поэтому препарат применяют длительно, иногда в течение нескольких месяцев.

α_1-Адреноблокаторы

К блокаторам α_1-адренорецепторов относят:

- празозин;
- доксазозин (Артезин▲, Кардура▲, Тонокардин▲);
- теразозин (Корнам▲, Сетегис▲);
- тамсулозин (Омник▲);
- алфузозин (Альфузозин▲, Дальфаз ретард▲).

Празозин, доксазозин, теразозин, блокируя α_1-адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов, устраняют сосудосуживающее влияние медиатора норадреналина и циркулирующего в крови адреналина. В результате происходит расширение артериальных и венозных сосудов — уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и венозный возврат крови к сердцу, *снижается артериальное и венозное давление*. Вследствие снижения АД развивается *умеренная рефлекторная тахикардия*. Вследствие расширения венозных сосудов возможна *ортостатическая гипотензия*.

Поскольку эти препараты не блокируют пресинаптические α_2-адренорецепторы, они не увеличивают высвобождение норадреналина из окончаний адренергических волокон. Именно поэтому не происходит чрезмерной стимуляции β_1-адренорецепторов сердца и не нарушается блок α_1-адренорецепторов сосудов.

Способность празозина, теразозина и доксазозина снижать АД позволяет *применять их при артериальной гипертензии*. Назначают внутрь.

Препараты различаются продолжительностью действия: эффект празозина сохраняется 6–8 ч, теразозина — 24 ч, доксазозина — до 36 ч.

Кроме того, они *эффективны при задержке мочеиспускания*, связанной с доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы.

В этом случае более целесообразно применять тамсулозин (Омник*). Препарат блокирует α_{1A}-адренорецепторы и поэтому избирательно расслабляет гладкие мышцы шейки мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала, существенно не изменяя АД.



Мочевыводящий тракт иннервируется парасимпатической, соматической и симпатической нервной системой. Иннервация гладких мышц детрузора — преимущественно холинергическая. Выделяющийся из пресинаптических окончаний ацетилхолин, стимулируя M_3-холинорецепторы, вызывает сокращение гладкой мускулатуры стенок, и мочевой пузырь опорожняется.

Адренергическая иннервация детрузора не очень развита, однако под действием медиатора норадреналина (главным образом на β_2-адренорецепторы) детрузор расслабляется. Это означает, что симпатическая активность расслабляет мочевой пузырь и способствует его наполнению, увеличивая функциональный объем за счет расслабления детрузора. Впрочем, у человека это свойство имеет очень ограниченное значение.

В норме удержание мочи поддерживается балансом влияний в урогенитальном синусе. Внешний сфинктер мочеиспускательного канала (уретры) содержит поперечнополосатые мышцы, которые вместе с мышцами тазового дна способствуют удержанию мочи. Область треугольника мочевого пузыря и мочеиспускательный канал имеют обильную адренергическую иннервацию. При наполнении пузыря симпатическая система за счет влияния на α_1-адренорецепторы обеспечивает закрытое состояние мочеиспускательного канала.

У мужчин уретра проходит через предстательную железу (простату). Сопротивление мочеиспускательного канала может значительно изменяться за счет увеличения размера простаты или ее тонуса. Гладкие мышцы предстательной железы сокращаются под действием норадреналина на α_{1A}-адренорецепторы, что уменьшает сопротивление уретры и облегчает мочеиспускание.

При доброкачественной гиперплазии предстательной железы применяют также алфузозин.

β-Адреноблокаторы

Препараты этой группы подразделяют на:

- β_1-, β_2-адреноблокаторы;
- β_1-адреноблокаторы.

Основные свойства β-адреноблокаторов

- Антигипертензивное действие за счет:
  - снижения сердечного выброса;
  - урежения сердечных сокращений;

  - снижения выделения ренина;
  - центрального действия.
- Антиангинальное действие за счет снижения сердечного выброса и брадикардии.
- Антиаритмическое действие.

Побочные эффекты β-адреноблокаторов:
- бронхоспазм;
- брадикардия;
- сердечная недостаточность;
- изменение реакции на гипогликемию у больных диабетом;
- утомляемость;
- «холодные» конечности;
- снижение либидо.

Блокада β_1-адренорецепторов сердца приводит к:
- ослаблению силы сокращений сердца;
- уменьшению частоты сокращений сердца (вследствие снижения автоматизма синусного узла);
- угнетению атриовентрикулярной проводимости;
- снижению автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье.

При уменьшении силы и частоты сердечных сокращений снижается сердечный выброс (минутный объем) и как следствие уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Блокада β_1-адренорецепторов юкстагломерулярных клеток почек снижает секрецию ренина, что нарушает образование ангиотензина II.

Эффекты блокады β_2-адренорецепторов:
- сужение кровеносных сосудов;
- повышение тонуса бронхов;
- повышение сократительной активности миометрия;
- снижение гипергликемического действия адреналина (β-адреноблокаторы подавляют гликогенолиз — снижается распад гликогена в печени и уменьшается уровень глюкозы в крови).

Блокируя β_1-адренорецепторы, β-адреноблокаторы оказывают ***антигипертензивное***, ***антиангинальное*** и ***антиаритмическое*** действие. Кроме того, они снижают внутриглазное давление при открытоугольной форме глаукомы, что обусловлено блокадой β-адренорецепторов ресничного эпителия и уменьшением продукции внутриглазной жидкости.

В табл. 7.2 приведены механизмы развития терапевтических эффектов β-адреноблокаторов и основные показания к их применению.

Таблица 7.2. Основные терапевтические эффекты β-адреноблокаторов

Основной эффект	Основные механизмы развития терапевтических эффектов	Показания к применению
Антигипертензивный	Снижение сердечного выброса, восстановление барорецепторного депрессорного рефлекса, уменьшение секреции ренина и уменьшение синтеза ангиотензина II	Гипертоническая болезнь
Антиаритмический	Угнетение автоматизма синусного узла, проводимости атриовентрикулярного узла. Угнетение автоматизма эктопических очагов	Наджелудочковые тахиаритмии Экстрасистолии
Антиангинальный	Снижение частоты и силы сердечных сокращений — снижение потребности миокарда в кислороде	Стенокардия напряжения
Снижение внутриглазного давления	Уменьшение образования внутриглазной жидкости ресничным эпителием	Открытоугольная глаукома (тимолол, бетаксолол)

Неселективные β-адреноблокаторы

Неселективные блокаторы β_1- и β_2-адренорецепторов:

- пропранолол (Анаприлин▲, Обзидан▲);
- надолол (коргард 80Р);
- тимолол (Арутимол▲);
- пиндолол (Вискен▲).

Пропранолол вызывает эффекты, связанные с блокадой β_1-адренорецепторов (уменьшение силы и частоты сердечных сокращений, угнетение атриовентрикулярной проводимости, снижение автоматизма атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье) и β_2-адренорецепторов (сужение кровеносных сосудов, повышение тонуса бронхов, повышение сократительной активности миометрия, снижение уровня глюкозы в крови). Пропранолол оказывает ***гипотензивное***, ***антиангинальное*** и ***антиаритмическое*** действие.

Основные показания **к применению пропранолола**

- **Гипертоническая болезнь**. При однократном применении пропранолол снижает АД незначительно, в основном за счет уменьшения сердечного выброса (уменьшения силы и частоты сокращений сердца). Тонус сосудов он повышает вследствие блокады β_2-адренорецепторов гладких мышц сосудов. Однако при длительном применении препарата (в течение 1—2 нед) происходят расширение сосудов и уменьшение общего периферического сопротивления, АД при этом существенно снижается.

Снижение тонуса сосудов при систематическом назначении пропранолола объясняют несколькими причинами:

- *восстановлением барорецепторного депрессорного рефлекса* (при гипертонической болезни этот рефлекс подавлен вследствие снижения чувствительности барорецепторов дуги аорты);
- *уменьшением выделения ренина юкстагломерулярными клетками почек*, и в результате — снижением синтеза ангиотензина II, обладающего выраженными сосудосуживающими свойствами (под действием ренина происходит превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который затем превращается в ангиотензин II);
- *уменьшением выделения норадреналина окончаниями адренергических волокон* (вследствие блокады пресинаптических β_2-адренорецепторов);
- *угнетением центральных звеньев симпатической регуляции сосудистого тонуса.*

- **Стенокардия напряжения.** При стенокардии напряжения снижается снабжение сердца кислородом вследствие сужения просвета коронарных сосудов атеросклеротическими бляшками. Уменьшая силу и частоту сердечных сокращений, пропранолол уменьшает работу сердца и как следствие снижает потребность миокарда в кислороде [см. п. 18.1 «Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)»].
- **Аритмии.** Пропранолол снижает автоматизм синоатриального узла (частоту сердечных сокращений), автоматизм и проводимость атриовентрикулярного узла и автоматизм волокон Пуркинье. Поэтому он эффективен при предсердных (наджелудочковых) тахиаритмиях и желудочковых экстрасистолиях.
- **Инфаркт миокарда.** Для предупреждения повторных инфарктов пропранолол назначают по окончании острого периода. Это снижает смертность больных.
- **При тиреотоксикозе** пропранолол уменьшает симптомы заболевания (снижает частоту сердечных сокращений).
- Препарат применяют **для профилактики приступов мигрени** (тонизирует сосуды мозга и предупреждает их болезненную пульсацию), а также для уменьшения эссенциального тремора (блокирует β_2-адренорецепторы скелетных мышц).
- Поскольку пропранолол оказывает угнетающее влияние на ЦНС, его можно назначать **при состояниях, сопровождающихся чувством тревоги, и панических атаках**.
- **При феохромоцитоме** пропранолол назначают после фентоламина для устранения вызываемой им тахикардии. Введение пропранолола **до** введения фентоламина недопустимо, поскольку

при феохромоцитоме пропранолол вызывает повышение АД, устраняя сосудорасширяющее действие адреналина (вследствие блокады β_2-адренорецепторов сосудов).

Пропранолол не применяют для снижения внутриглазного давления при глаукоме, поскольку он обладает местноанестезирующей активностью.

Побочные эффекты пропранолола, вызванные блокадой β_1-адренорецепторов:

- чрезмерное снижение сердечного выброса (может привести к сердечной недостаточности);
- выраженная брадикардия;
- угнетение атриовентрикулярной проводимости вплоть до атриовентрикулярного блока.

Побочные эффекты пропранолола, вызванные блокадой β_2-адренорецепторов:

- повышение тонуса бронхов (у больных бронхиальной астмой может вызвать бронхоспазм);
- повышение тонуса периферических сосудов (вследствие нарушения кровотока в конечностях возникает ощущение холода).

Пропранолол может вызвать побочные *эффекты, связанные с угнетением ЦНС*:

- вялость;
- быструю утомляемость;
- сонливость;
- нарушение сна;
- депрессию.

Возможны также тошнота, рвота, диарея. Пропранолол продлевает и усиливает гипогликемию, вызванную лекарственными средствами.

При резкой отмене препарата после его длительного применения могут возникнуть приступы стенокардии, обострение артериальной гипертензии (**синдром отмены**). Для уменьшения проявлений синдрома отмены дозу препарата следует снижать *постепенно*.

Противопоказан пропранолол при:

- бронхиальной астме;
- нарушении атриовентрикулярной проводимости;
- сердечной недостаточности;
- артериальной гипотензии;
- заболеваниях периферических сосудов.

При назначении пропранолола больным сахарным диабетом, которые принимают гипогликемические средства, может развиться выраженная *гипогликемия*, симптомы которой маскируются при блокаде β-адренорецепторов.

Надолол относится к неселективным β-адреноблокаторам длительного действия. Именно поэтому препарат назначают внутрь 1 раз в сутки (независимо от приема пищи). Применяют при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, аритмиях, тиреотоксикозе. В отличие от пропранолола обладает низкой липофильностью и практически не действует на ЦНС.

Тимолол применяют главным образом ***в офтальмологии при лечении открытоугольной глаукомы***. Снижение внутриглазного давления связывают в основном с уменьшением секреции внутриглазной жидкости. На величину зрачка препарат не влияет. Тимолол выпускается в виде глазных капель (Арутимол▲, Офтан тимолол▲). При их инстилляции в глаз эффект наступает через 20 мин, достигает максимума через 1–2 ч и сохраняется до 24 ч.

Местные побочные эффекты: уменьшение секреции слезной жидкости, конъюнктивит, аллергические реакции. Тимолол может всасываться через слизистые оболочки глаза и оказывать резорбтивное действие. Возможны брадикардия, артериальная гипотензия, слабость и быстрая утомляемость, у больных бронхиальной астмой — опасность развития бронхоспазма. Тимолол применяют также внутрь для лечения стенокардии и артериальной гипертензии.

β-Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью

К β_1-, β_2-адреноблокаторам с внутренней симпатомиметической активностью относят **пиндолол**, бопиндолол.

β-Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью оказывают *слабое* стимулирующее действие на β_1- и β_2-адренорецепторы, поскольку они фактически являются не блокаторами, а частичными агонистами этих рецепторов (т.е. стимулируют их, но в меньшей степени, чем адреналин и норадреналин). В качестве частичных агонистов эти вещества устраняют действие полных агонистов — адреналина и норадреналина. Именно поэтому на фоне *повышенного влияния симпатической иннервации* они действуют подобно истинным β-адреноблокаторам: снижают силу и частоту сердечных сокращений (но в сравнительно меньшей степени, т.е. и сердечный выброс снижается меньше). На фоне *пониженного симпатического тонуса* эти препараты не оказывают такого действия.

β-Адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью *применяют при гипертензии, стенокардии.*

Эти препараты не вызывают выраженной брадикардии. В сравнении с неселективными β-адреноблокаторами они в меньшей степени влияют на тонус бронхов, периферических сосудов и действие гипогликемических средств.

Бопиндолол отличается от пиндолола большей продолжительностью действия (24 ч).

Блокаторы β_1-адренорецепторов (кардиоселективные)

К кардиоселективным блокаторам β_1-адренорецепторов относят:

- метопролол (Беталок▲, вазокардин ретард®);
- атенолол (Беткард▲);
- бетаксолол (Локрен▲);
- эсмолол (Бревиблок▲);
- бисопролол (Конкор▲);
- небиволол (Небилет▲).

Селективные β_1-адреноблокаторы блокируют преимущественно β_1-адренорецепторы (в частности, β_1-адренорецепторы ***сердца***), не оказывая значительного влияния на β_2-адренорецепторы. Именно поэтому их называют **кардиоселективными β-адреноблокаторами**.

В сравнении с неселективными β-адреноблокаторами они в меньшей степени повышают тонус бронхов и периферических сосудов и мало влияют на действие гипогликемических средств. Однако, поскольку эти препараты все-таки способны повышать тонус бронхов, *при бронхиальной астме они противопоказаны*. Метопролол, атенолол и бетаксолол проявляют относительную кардиоселективность, которая существенно снижается при использовании препаратов в высоких дозах.

Эсмолол — препарат ультракороткого действия (из-за наличия эфирных связей он быстро метаболизируется в крови эстеразами эритроцитов с образованием неактивных метаболитов). $T_{1/2}$ составляет около 10 мин.

Препарат вводят внутривенно для:

- быстрого прекращения приступов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии;
- устранения аритмий при тиреотоксическом кризе, во время или после хирургических операций и других острых состояниях.

Бисопролол обладает высокой кардиоселективностью. Показан при умеренной хронической сердечной недостаточности (в комплексной терапии), при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения. Назначают 1 раз в сутки.

Небиволол отличается высокой кардиоселективностью, кроме β-адреноблокирующей активности обладает сосудорасширяющими свойствами, поскольку стимулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов. Препарат показан при умеренной и легкой формах хронической сердечной недостаточности (в старческом возрасте), артериальной гипертензии, стенокардии напряжения. Применяют внутрь 1 раз в сутки.

α-, β-Адреноблокаторы

К α-, β-адреноблокаторам относятся:
- карведилол (Дилатренд▲);
- Проксодолол▲.

Карведилол блокирует β_1-, β_2- и α_1-адренорецепторы. При этом блокада β_1- и β_2-адренорецепторов более чем в 10 раз сильнее, чем блокада α_1-адренорецепторов.

В результате блокады α_1-адренорецепторов происходят *расширение* периферических сосудов и *снижение общего периферического сопротивления*. В результате блокады β_1-адренорецепторов сердца *снижаются частота и сила сердечных сокращений*. Таким образом, карведилол, в отличие от α-адреноблокаторов, снижает АД, не вызывая тахикардии.

Препарат оказывает длительный антигипертензивный эффект и обладает антиоксидантными свойствами.

Применяют карведилол при гипертонической болезни, стенокардии, в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности умеренной степени тяжести. Назначают внутрь 1–2 раза в сутки.

Побочные эффекты:
- брадикардия (блокада β_1-адренорецепторов сердца);
- ортостатическая гипотензия (блокада α_1-адренорецепторов);
- возможное повышение тонуса бронхов у больных бронхиальной астмой (блокада β_2-адренорецепторов).

Проксодолол▲, блокируя β-адренорецепторы, угнетает продукцию внутриглазной жидкости. В виде глазных капель препарат применяют для снижения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме. После однократной инстилляции действие препарата сохраняется 8–12 ч.

Возможны системные побочные эффекты: брадикардия, гипотензия. Проксодолол▲ противопоказан при бронхиальной астме (может вызвать бронхоспазм).

СИМПАТОЛИТИКИ

Симпатолитиками называют вещества, которые блокируют симпатическую иннервацию на уровне окончаний постганглионарных адренергических волокон. Механизмы блокады окончаний адренергических волокон у разных симпатолитиков различны, однако конечный результат их действия одинаков — симпатолитики ***уменьшают выделение медиатора норадреналина нервными адренергическими окончаниями***.

В отличие от адреноблокаторов симпатолитики *не влияют на адренорецепторы* и не ослабляют действия адреномиметиков. Напротив,

на фоне применения симпатолитиков действие адреномиметиков усиливается, поскольку при уменьшении выделения медиатора увеличивается количество адренорецепторов.

Блокируя нервные адренергические окончания, симпатолитики *устраняют стимулирующее влияние симпатической иннервации на сердце и кровеносные сосуды*. В результате происходят ослабление и урежение сокращений сердца, расширение кровеносных сосудов — АД снижается.

При блокаде симпатолитиками симпатической иннервации преобладают эффекты нервной парасимпатической системы, что проявляется выраженной брадикардией, стимуляцией моторики ЖКТ, увеличением секреции желез желудка.

К симпатолитическим препаратам относят:

- резерпин;
- гуанетидин.

Гуанетидин (октадин®) — эффективное гипотензивное средство длительного действия. Вытесняя норадреналин из систем обратного нейронального захвата, гуанетидин вместо норадреналина захватывается окончаниями симпатических волокон.

Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки. При этом гипотензивное действие развивается постепенно, достигает максимума через 7—8 сут и сохраняется до 2 нед после отмены препарата.

Резерпин — алкалоид раувольфии (растения, произрастающего в Индии). Препарат обладает способностью накапливаться в мембранах везикул окончаний адренергических волокон. При этом нарушается поступление в везикулы дофамина и, следовательно, снижается синтез и затрудняется обратный захват норадреналина. В результате содержание норадреналина в окончаниях адренергических волокон снижается, нарушается передача возбуждения в адренергических синапсах, и влияние симпатической иннервации уменьшается (рис. 7.3).

В отличие от гуанетидина резерпин легко проникает через ГЭБ и уменьшает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС. Препарат оказывает слабое антипсихотическое действие.

Резерпин назначают в сочетании с тиазидными диуретиками и другими антигипертензивными веществами. Он входит в состав комплексных препаратов, выпускаемых под названиями Адельфан-Эзидрекс*, Бринердин* [см. гл. 19 «Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)»].

Побочные эффекты резерпина, связанные с повышением влияния парасимпатической иннервации:

- усиление секреции желез желудка (возможно обострение язвенной болезни желудка);
- диарея;

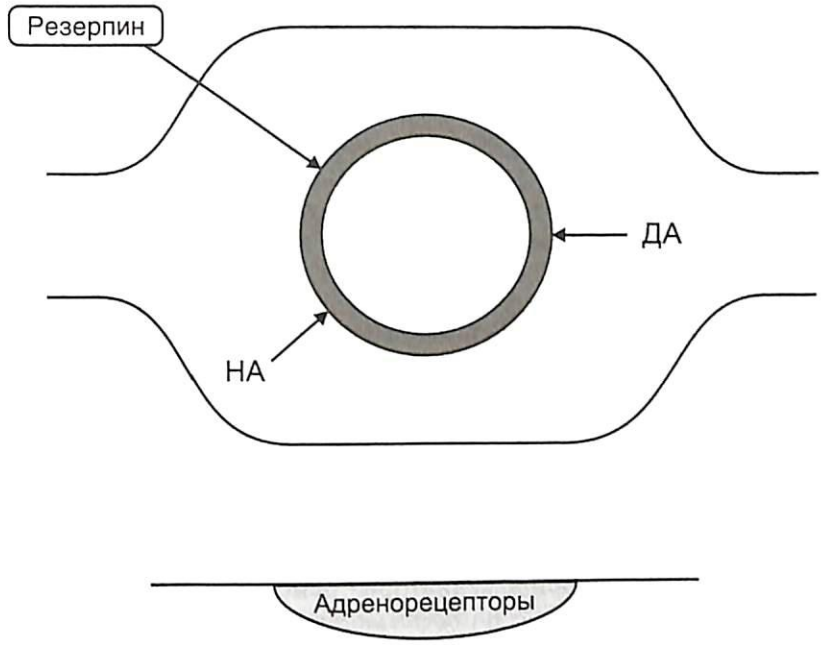

Рис. 7.3. Механизм действия резерпина. Резерпин депонируется в мембранах везикул и препятствует входу дофамина и обратному захвату норадреналина везикулами: НА — норадреналин; ДА — дофамин

- брадикардия;
- возможен отек слизистой оболочки носовой полости (заложенность носа) вследствие расширения сосудов.

При применении резерпина (чаще в высоких дозах) могут возникать побочные эффекты, связанные с его угнетающим действием на ЦНС:

- вялость;
- нарушение внимания;
- сонливость;
- депрессия;
- редко — экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм).

При появлении признаков депрессии препарат необходимо отменить.

Средства, действующие на центральную нервную систему

ЛВ, действующие на ЦНС, были известны с древних времен. Препаратам опия, мандрагоры, белладонны в Древнем Египте и средневековой Европе приписывали магические свойства; алкоголь использовали для снижения болевой чувствительности. Вместе с тем арсенал средств, влияющих на функции ЦНС, в течение столетий оставался весьма незначительным. Большинство заболеваний головного и спинного мозга считались неизлечимыми. XX век ознаменовался значительными успехами в этой области. Во многом развитию фармакологии ЦНС способствовали достижения физиологии и биохимии.

В ЦНС нейроны связаны между собой посредством синапсов — специальных контактов между отростками одних нейронов и телами или отростками других. Передачу возбуждения в синапсах от одного нейрона к другому осуществляют медиаторы (**нейромедиаторы**), которые выделяются из пресинаптических окончаний под воздействием нервного импульса. Нейромедиаторы действуют на ***специфические рецепторы***, расположенные на *постсинаптической мембране* и связанные с ионными каналами, ферментами. При этом изменяется функциональная активность нейронов. Нейромедиаторы могут действовать также на рецепторы, расположенные *на пресинаптической мембране*, регулируя таким образом выделение нейромедиатора в синаптическую щель.

К числу нейромедиаторов, участвующих в синаптической передаче в ЦНС, относят моноамины, ацетилхолин, аминокислоты, пептиды.

МОНОАМИНЫ

К моноаминам относят:

- катехоламины (дофамин, норадреналин);
- серотонин.

Дофамин

Основные дофаминергические структуры головного мозга расположены в:

- черном веществе;
- неостриатуме;
- мезолимбической системе;
- гипоталамусе;
- пусковой зоне рвотного центра.

Патологические изменения дофаминергических структур мозга играют роль в возникновении таких заболеваний, как паркинсонизм, шизофрения. Нарушения дофаминергической передачи возникают при лекарственной зависимости.

В настоящее время выделено несколько подтипов дофаминовых рецепторов (D-рецепторов), которые объединены в два класса:

- **D_1** (подтипы D_1 и D_5);
- **D_2** (подтипы D_2, D_3 и D_4).

Между этими классами рецепторов существуют определенные функциональные различия, обусловленные тем, что рецепторы класса D_1 связаны с Gs-белками (которые активируют аденилатциклазу, и в клетках повышается содержание цАМФ), а рецепторы класса D_2 — с Gi-белками (которые ингибируют аденилатциклазу и снижают количество цАМФ, а также активируют калиевые каналы).

Норадреналин

Значительная часть норадренергических нейронов расположена в голубоватом месте (*locus caeruleus*) серого вещества моста, откуда аксоны нейронов проецируются в кору головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок, продолговатый и спинной мозг. В норадренергических синапсах ЦНС есть как α-, так и β-адренорецепторы.

Серотонин (5-гидрокситриптамин)

Серотонинергические пути начинаются из ядер шва, моста и ствола головного мозга. Волокна, входящие в эти пути, распределяются в головном мозге, контролируют многие функции ЦНС и участвуют в регуляции:

- аппетита;
- цикла «сон—бодрствование»;
- активности нейронов антиноцицептивной системы, рвотного центра, лимбической системы.

Выделяют значительное число подтипов рецепторов, сгруппированных в подразделения 5-HT_{1A-F}, 5-HT_{1A-C} и т.д. При стимуляции различных подтипов рецепторов возникают как тормозные эффекты (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}), так и эффекты возбуждения (5-HT_{1C}, 5-HT_2, 5-HT_3 и 5-HT_4). Среди этих рецепторов только 5-HT_3-рецепторы ионотропны (т.е. непосредственно связаны с ионными каналами). Остальные подтипы 5-HT-рецепторов взаимодействуют с ионными каналами и ферментами через G-белки.

АЦЕТИЛХОЛИН

Холинергические нейроны локализованы в большинстве областей ЦНС. Холинергическая передача имеет большое функциональное значение в неостриатуме и коре головного мозга.

Посредством холинергической передачи осуществляется регуляция как психических, так и моторных функций; установлена ее роль в процессах обучения и памяти. Н-холинорецепторы, сходные с н-холинорецепторами вегетативных ганглиев, расположены на тормозных клетках Реншоу в спинном мозге, а м-холинорецепторы представлены широко и находятся в синапсах различных отделов головного мозга (в коре головного мозга, неостриатуме).

АМИНОКИСЛОТЫ

Тормозные аминокислоты

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) относится к монокарбоновым аминокислотам. ГАМК — основной тормозной медиатор в ЦНС. Среди ГАМК-рецепторов выделяют два основных подтипа: $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-рецепторы.

$ГАМК_А$-рецептор состоит из пяти субъединиц (различают α, β, γ, δ, ε, π, ρ типы субъединиц) и образует мембранный канал для ионов Cl^-. Канал открывается при возбуждении рецептора двумя молекулами ГАМК, и отрицательно заряженные ионы хлора поступают внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию мембраны, т.е. тормозной эффект. В настоящее время существуют данные о гетерогенности субъединиц $ГАМК_А$-рецепторов в различных отделах головного мозга, что объясняет различия в эффектах веществ угнетающего типа. $ГАМК_А$-рецептор имеет несколько модулирующих мест связывания для бензодиазепинов, барбитуратов, нейростероидов, этанола и средств для наркоза (таких, как изофлуран, пропофол).

В отличие от $ГАМК_А$-рецепторов, *$ГАМК_В$-рецепторы* оказывают длительное тормозное воздействие. Их действие связано с Gi/o-белками, регулирующими активность аденилатциклазы. При стимуляции $ГАМК_В$-рецепторов активируются калиевые и одновременно ингибируются кальциевые каналы нейронов, уменьшается поступление в синапсы ионов Ca^{2+}, что препятствует выделению медиаторов и способствует развитию тормозных эффектов.

$ГАМК_С$-рецепторы, находящиеся в спинном и головном мозге, а также в сетчатке глаза, в настоящее время изучены недостаточно.

Глицин, как и ГАМК, относится к монокарбоновым аминокислотам и, воздействуя на глициновые рецепторы, оказывает аналогичное тормозное влияние на нейроны (повышается проницаемость хлорных

каналов, ионы Cl^- поступают в клетку, возникает гиперполяризация мембраны). Наибольшая концентрация этого медиатора отмечена в сером веществе спинного мозга.

Возбуждающие аминокислоты

L-Глутамат — возбуждающий медиатор в ЦНС, обладает выраженным активирующим действием на нейроны; относится к дикарбоновым аминокислотам, присутствует во всех отделах головного и спинного мозга.

Глутаматные рецепторы подразделяют на:

- метаботропные, связанные с G-белками;
- ионотропные, непосредственно взаимодействующие с ионными каналами.

Ионотропные глутаматные рецепторы связаны с натриевыми каналами, которые открываются при стимуляции рецепторов. В результате ионы Na^+ поступают в клетку, что вызывает деполяризацию мембраны, стимулируя возбуждающий эффект.

Связанные с каналами рецепторы по чувствительности к химическим анализаторам подразделяют на:

- AMPA-рецепторы (чувствительны к амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте);
- каинатные рецепторы (чувствительны к каиновой кислоте, выделенной из морских водорослей);
- NMDA-рецепторы (чувствительны к N-метил-D-аспартату).

Стимуляция каинатных и AMPA-рецепторов вызывает быструю деполяризацию в большинстве глутаматергических синапсов головного и спинного мозга.

NMDA-рецепторы также вовлечены в синаптическую передачу, однако они в большей степени определяют ее пластичность, что имеет существенное значение для процессов обучения и памяти. Экспериментально было установлено, что блокада этих рецепторов предупреждает дегенерацию нейронов головного мозга при ишемии.

Другая эндогенная возбуждающая аминокислота, **L-аспартат**, действует аналогично L-глутамату.

ПЕПТИДЫ

Роль пептидов в регуляции активности ЦНС установлена сравнительно недавно, поэтому уверенно говорить о пептидергической передаче можно лишь в отношении некоторых соединений.

Так, **энкефалины** и **эндорфины** — агонисты опиоидных рецепторов мозга.

Субстанция Р участвует в передаче болевых (ноцицептивных) импульсов в спинном мозге.

Многие физиологически активные пептиды (**холецистокинин**, **пептид дельта-сна**, **вазоинтестинальный пептид**, **нейропептид Y**) имеют места связывания в ЦНС, но полностью их роль как нейромедиаторов пока не доказана. Предполагают, что эти вещества могут оказывать на синаптическую передачу регулирующее (нейромодуляторное) действие.

Известны и другие вещества, которые, наряду с нейромедиаторной функцией (передачей возбуждения в синапсах), оказывают на синаптическую передачу в ЦНС регулирующее действие, т.е. играют роль нейромодуляторов. К таким веществам могут быть отнесены **аденозин**, **АТФ**, **оксид азота**, **гистамин**. В регуляции некоторых функций ЦНС принимают участие **простагландины**.

Анализ нейромедиаторных систем головного мозга позволил найти возможные «мишени» действия для ЛВ. Большинство препаратов, влияющих на ЦНС, воздействуют **на синаптическую передачу** в головном или спинном мозге.

Вещества могут действовать на различных этапах синаптической передачи как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровне.

- ЛВ способны воздействовать на ***синтез медиатора*** (леводопа) и выделение медиатора в синаптическую щель (амфетамин).
- Эффекты многих ЛВ связаны со ***стимуляцией соответствующих рецепторов*** (опиоидные аналгетики, бензодиазепины) или с ***блокадой рецепторов*** (антипсихотические средства).
- Используют вещества, которые ***ингибируют обратный нейрональный захват*** медиатора (трициклические антидепрессанты), ***нарушают процесс депонирования*** медиатора в везикулах (резерпин) или *процесс метаболической инактивации* медиатора в цитоплазме нервной клетки (ингибиторы МАО).
- Кроме того, некоторые ЛВ оказывают влияние на ЦНС, ***непосредственно взаимодействуя с ионными каналами*** (противоэпилептические средства из группы блокаторов натриевых, кальциевых каналов) или ***ферментами*** [парацетамол — ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)].
- Известны вещества, которые оказывают ***нормализующее действие на энергетический обмен в нервных клетках*** (ноотропные средства).

Различают следующие группы ЛВ, действующих на ЦНС:

- средства для наркоза;
- снотворные средства;

- противоэпилептические средства;
- противопаркинсонические средства;
- болеутоляющие средства (аналгетики);
- аналептики;
- психотропные средства:
  - нейролептики;
  - антидепрессанты;
  - соли лития;
  - анксиолитики;
  - седативные средства;
  - психостимуляторы;
  - ноотропные средства.

Средства для наркоза, снотворные наркотического типа действия оказывают *неизбирательное (общее угнетающее) действие на ЦНС.*

Противоэпилептические средства, **противопаркинсонические**, **аналгетики**, **нейролептики**, **анксиолитики** оказывают *относительно избирательное угнетающее влияние на определенные структуры и функции ЦНС.*

Аналептики *стимулируют жизненно важные центры* — дыхательный и сосудодвигательный.

Психостимуляторы активируют высшую нервную деятельность.

Глава 8
Средства для наркоза (общие анестетики)



А коли меня, то куда? В голову, так все кончено;
а ежели в ногу, то отрежут, и я попрошу,
чтобы непременно с хлороформом, — и я могу еще жив остаться.
Л.Н. Толстой. «Севастопольские рассказы»

Наркоз (от греч. *narkosis* — оцепенение, оглушение) — обратимое угнетение функций ЦНС, сопровождающееся потерей сознания, утратой чувствительности (в том числе болевой), угнетением соматических и вегетативных рефлексов, снижением мышечного тонуса. Наркоз используют при проведении хирургических операций.



16 октября 1846 г. дантист и студент третьего курса медицинского колледжа У. Мортон впервые применил диэтиловый эфир для наркоза во время хирургической операции.

В 1847 г. Джеймс Симпсон применил хлороформ для обезболивания родов. Важно отметить, что великий русский хирург Н.И. Пирогов сразу оценил значение наркоза для хирургии и успешно применил диэтиловый эфир уже в 1847 г. С 1868 г. в хирургической практике применяют Закись азота▲, а с 1956 г. — галотан.

Средства для наркоза (общие анестетики) представляют собой очень неоднородную по физико-химическим свойствам группу ЛВ. Так, в нормальных условиях ксенон — газ, пропофол — жидкость, тиопентал-натрий — твердое вещество. Фармакологические свойства препаратов также различаются: пропофол вызывает потерю сознания без развития обезболивания, а динитрогена оксид (Азота закись▲) — снижение болевой чувствительности при сохраненном сознании.

Средства для наркоза:

- оказывают угнетающее влияние на передачу нервных импульсов в синапсах ЦНС;

- повышают чувствительность к ГАМК и глицину;
- снижают активность возбуждающих NMDA-рецепторов в головном мозге.

Существуют несколько теорий, определяющих действие средств для наркоза.

- Наиболее часто используется **гипотеза Мейера–Овертона**, объясняющая действие средств для наркоза их высокой липофильностью, растворением в липидах мембран и нарушением их функции (текучесть, строение). Эти соединения легко растворяются в липидном бислое мембран нейронов, что приводит к последующим конформационным изменениям ионных каналов и нарушению трансмембранного транспорта ионов. Препараты этой группы повышают проницаемость калиевых и уменьшают проницаемость быстрых натриевых каналов, что, соответственно, вызывает гиперполяризацию и нарушает процесс деполяризации мембран нейронов. В результате нарушается межнейронная передача возбуждения и развиваются тормозные эффекты.
- В последнее время преобладает **теория специфического влияния средств для наркоза на возбуждающие и тормозные рецепторы ЦНС**. Считается, что средства для наркоза нарушают связь между субъединицами ионотропных рецепторов возбуждающих медиаторов (NMDA-рецепторов) за счет неспецифичного связывания с ними или увеличивают чувствительность рецепторов тормозных медиаторов.

Ингаляционный наркоз развивается по стадиям, выделенным и изученным при использовании диэтилового эфира (см. ниже).

При использовании средств для наркоза важны следующие основные характеристики.

- Быстрое развитие наркоза без выраженного возбуждения.
- Достаточная глубина наркоза, позволяющая проводить операцию в оптимальных условиях.
- Хорошая управляемость глубиной наркоза.
- Быстрый и без последствий выход из наркоза.
- Достаточная *широта наркотического действия* (наркотическая широта) — диапазон между концентрацией вещества, в которой оно вызывает стадию глубокого хирургического наркоза, и минимальной токсической концентрацией, при которой наступает остановка дыхания вследствие угнетения дыхательного центра.
- Препараты не должны вызывать раздражения тканей в месте введения, должны обладать минимальными побочными эффектами.
- Вещества этой группы не должны быть взрывоопасными.

Однако в настоящее время нет препаратов, обладающих всеми указанными свойствами. Поэтому в современной анестезиологической практике, как правило, применяют комбинации средств для наркоза, что позволяет уменьшить количество вводимых препаратов и, следовательно, их нежелательные эффекты.

В зависимости от путей введения различают средства для **ингаляционного и неингаляционного наркоза**.

- Средства для ингаляционного наркоза:
  - летучие жидкости:
    - ✧ галотан (Фторотан▲);
    - ✧ изофлуран (Форан▲);
    - ✧ севофлуран;
    - ✧ эфир диэтиловый (Эфир для наркоза стабилизированный▲);
  - газообразные вещества:
    - ✧ динитрогена оксид (Азота закись▲);
    - ✧ ксенон.
- Средства для неингаляционного наркоза:
  - ✧ тиопентал натрия;
  - ✧ пропофол;
  - ✧ кетамин;
  - ✧ натрия оксибутират (Натрия оксибат▲).

8.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Механизм действия средств для ингаляционного наркоза полностью не ясен. Известно, что препараты этой группы понижают спонтанную и вызванную активность нейронов различных областей головного мозга.

Чувствительность различных отделов мозга к средствам для наркоза **неодинакова**. Вначале угнетается синаптическая передача в ретикулярной формации и коре головного мозга, а в последнюю очередь — в дыхательном и сосудодвигательном центрах. Это объясняет наличие определенных стадий в действии средств для наркоза.

Так, в действии эталонного средства для наркоза — диэтилового эфира — выделяют четыре стадии.

- I — **стадия аналгезии** (от лат. *an* — отрицание и греч. *algos* — боль) характеризуется снижением болевой чувствительности, постепенным угнетением сознания. Пациент, однако, остается в сознании. Частота дыхания, пульс и АД не изменяются. К концу первой стадии развиваются выраженная аналгезия и амнезия (потеря памяти).

- **II — стадия возбуждения.** Сознание утрачено, развивается речевое и двигательное возбуждение (для этой стадии характерны немотивированные движения). Дыхание нерегулярное, появляется тахикардия, зрачки расширены, усиливаются кашлевой и рвотный рефлексы, возможно возникновение рвоты. Спинномозговые рефлексы и мышечный тонус повышены. Стадию возбуждения объясняют угнетением коры головного мозга — уменьшаются ее тормозные влияния на нижележащие центры и одновременно повышается активность подкорковых структур (в основном среднего мозга).
- **III — стадия хирургического наркоза.** Начало этой стадии характеризуется нормализацией дыхания, отсутствием признаков возбуждения, значительным снижением мышечного тонуса и угнетением безусловных рефлексов. АД стабилизируется, в стадии глубокого хирургического наркоза происходит урежение пульса. Сознание и болевая чувствительность отсутствуют. Зрачки сужены, дыхание регулярное. При углублении наркоза частота пульса меняется, возможны сердечные аритмии и снижение АД. Происходит постепенное угнетение дыхания.

В стадии хирургического наркоза выделяют четыре уровня:

- 1-й уровень (III_1) — поверхностный наркоз;
- 2-й уровень (III_2) — легкий наркоз;
- 3-й уровень (III_3) — глубокий наркоз;
- 4-й уровень (III_4) — сверхглубокий наркоз.

- **IV — стадия восстановления.** Наступает при прекращении введения препарата. Постепенно происходит восстановление функций ЦНС в порядке, обратном их появлению. При передозировке средств для наркоза развивается агональная стадия, обусловленная угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров.

При использовании других ингаляционных средств для наркоза стадия возбуждения выражена в меньшей степени, выраженность стадии аналгезии также может быть различной.

Основным параметром, определяющим скорость развития наркоза и выхода из него, служит **коэффициент распределения кровь/газ**. Для препаратов, ***легко*** переходящих из воздуха альвеол в кровь (галотан, изофлуран, эфир диэтиловый), характерны относительно ***медленное*** развитие наркоза и длительное пробуждение. Напротив, общие анестетики, ***хуже растворяющиеся в крови*** (Азота закись*, ксенон и севофлуран) вызывают ***быстрое*** вхождение в наркоз и быстрое восстановление.

К средствам для ингаляционного наркоза относят жидкие летучие вещества галотан, изофлуран. Активность этих препаратов очень

высока, поэтому их вводят в организм, используя специальные наркозные аппараты, позволяющие точно дозировать ингалируемые вещества. Пары летучих жидкостей поступают в дыхательные пути через интубационную трубку, введенную в трахею.

Преимущество ингаляционного наркоза — высокая управляемость, так как препараты этой группы легко всасываются и быстро выводятся из организма через легкие.

Галотан принадлежит к фторсодержащим алифатическим соединениям. Это бесцветная прозрачная, подвижная, легко летучая жидкость со специфическим запахом. Поскольку галотан разлагается под действием света, препарат выпускают во флаконах из темного стекла. При смешивании с воздухом не горит и не взрывается.

Галотан обладает высокой наркотической активностью: в смеси с кислородом или воздухом вызывает стадию хирургического наркоза. Наркоз наступает *быстро* (через 3–5 мин), *без выраженной стадии возбуждения*, *легко управляем*. После прекращения ингаляции препарата пациенты начинают приходить в сознание через 3–5 мин. Пары галотана не раздражают дыхательные пути. Препарат обладает хорошей наркотической широтой, во время стадии хирургического наркоза вызывает достаточное расслабление скелетных мышц. Однако аналгезия и миорелаксация выражены меньше, чем при эфирном наркозе, поэтому галотан комбинируют с Азота закисью* и курареподобными средствами.

Галотан используют для наркоза при оперативных вмешательствах, в том числе при полостных операциях.

При применении галотана возникают некоторые побочные эффекты:

- Препарат *снижает сократимость миокарда*, вызывает *брадикардию* (результат стимуляции центра блуждающего нерва).
- *АД снижается* в связи с угнетением сосудодвигательного центра, симпатических ганглиев (ганглиоблокирующее действие), а также прямого миотропного воздействия на стенки сосудов.
- Существуют данные о *гепатотоксическом действии* галотана, которое связано с образованием токсичных метаболитов (не рекомендуют применять галотановый наркоз при заболеваниях печени).
- Возможно также *нефротоксическое действие*.

Галотан сенсибилизирует миокард к катехоламинам — адреналину и норадреналину. Введение эпинефрина и норэпинефрина на фоне галотанового наркоза вызывает нарушения сердечного ритма. При необходимости повышения АД применяют фенилэфрин.

Галотан потенцирует гипотензивное действие ганглиоблокаторов, β-адреноблокаторов и диуретиков.

При сочетании галотана с суксаметония йодидом (Дитилином▲) существует опасность возникновения ***злокачественной гипертермии*** (повышение температуры тела до 42–43 °С в результате спазма скелетных мышц). Развитие эффекта связано с выходом ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму миоцитов. В этом случае применяют дантролен, снижающий выделение кальция из саркоплазматической сети.

Изофлуран — изомер энфлурана, менее токсичен: не провоцирует развитие аритмий, не обладает гепатотоксическими и нефротоксическими свойствами.

Относительно новый препарат из группы фторсодержащих соединений — **севофлуран**. Препарат действует *быстро*, характеризуется *легкой управляемостью* и *быстрым выходом* больного из наркоза, практически не оказывает отрицательного действия на функцию внутренних органов, мало влияет на сердечно-сосудистую систему и дыхание. Используют севофлуран как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

Эфир диэтиловый (Эфир для наркоза стабилизированный▲) обладает высокой активностью и большой наркотической широтой.

Препарат вызывает выраженную аналгезию и миорелаксацию, однако имеет ряд недостатков, и при его применении возникает ряд нежелательных эффектов.

В настоящее время эфир диэтиловый (Эфир для наркоза стабилизированный▲) применяют крайне редко.

К газообразным средствам для наркоза относят **динитрогена оксид** (Азота закись▲, N_2O) — бесцветный газ без запаха. Препарат не горит и не взрывается, однако поддерживает горение и образует взрывоопасные смеси с парами эфира.

Динитрогена оксид обладает ***низкой наркотической активностью*** и может вызывать стадию хирургического наркоза только в гипербарических условиях.

20% концентрация Азота закиси▲ во вдыхаемой смеси оказывает аналгетическое действие. При увеличении концентрации до 80% препарат вызывает поверхностный наркоз. Для предупреждения гипоксии в медицинской практике применяют газовые смеси, содержащие не более 80% Азота закиси▲ и 20% кислорода (что соответствует его содержанию в воздухе). При использовании такой смеси быстро возникает поверхностный наркоз без стадии возбуждения, который характеризуется хорошей управляемостью, но отсутствием миорелаксации. Пробуждение наступает практически в первые минуты после прекращения ингаляции.

Динитрогена оксид используют:

- для обезболивания кратковременных операций в стоматологии, гинекологии;
- для обезболивания родов;
- для купирования болей при инфаркте миокарда и острой коронарной недостаточности, остром панкреатите.

В связи с низкой наркотической активностью препарат применяют в комбинации с более активными средствами для наркоза.

При комбинировании динитрогена оксида со средствами, используемыми в анестезиологической практике (наркотические аналгетики, нейролептики), возможны снижение АД и сердечного выброса.

Ксенон — инертный газ с очень низким коэффициентом распределения кровь/газ, обеспечивающий быстрое развитие наркоза с высокой степенью аналгезии. Не оказывает токсического действия и не влияет на сократимость миокарда. По некоторым данным, обладает нейропротекторным действием.

Механизм наркотического действия ксенона — неконкурентная блокада NMDA-рецепторов, влияние на $ГАМК_А$-рецепторы и отличные от NMDA глутаматные рецепторы.

К недостаткам препарата можно отнести высокую стоимость и необходимость использования специальной аппаратуры.

8.2. СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА



Идея использования средств для неингаляционного наркоза впервые была высказана Н.И. Пироговым еще в 1847 г., когда он предложил и испытал в клинике наркоз при ректальном введении эфира. Идеи Н.И. Пирогова нашли практическое применение после получения активных нелетучих средств для наркоза. Первым таким средством стал ***гедонал*** *— вещество, предложенное в 1909 г. Н.П. Кравковым для внутривенного наркоза и испытанное в хирургической клинике С.П. Федорова.*

К средствам для неингаляционного наркоза относят вещества разного химического строения, различной продолжительности действия. Наиболее часто эти лекарственные средства вводят ***внутривенно***, реже — ***ректально***.

Современные средства для неингаляционного наркоза имеют ***более короткий латентный период***, чем ингаляционные общие анестетики.

Для использования неингаляционных средств ***не нужна сложная и дорогостоящая аппаратура*** и ***нет необходимости в очистке воздуха от выдыхаемого ингаляционного анестетика***.

В отличие от ингаляционного, внутривенный наркоз протекает ***практически без стадии возбуждения***.

Высокая липофильность позволяет препаратам этой группы ***легко проникать в мозг***.

Однако необходимо учитывать, что при использовании средств для внутривенного наркоза ***управляемость глубиной наркоза низкая***.

Современные средства для внутривенного наркоза по продолжительности действия могут быть разделены на следующие группы:

- **препараты кратковременного действия** — продолжительность наркоза до 15 мин (пропофол, этомидат, кетамин);
- **препараты средней продолжительности действия** — продолжительность наркоза 20–30 мин (тиопентал натрия, гексобарбитал);
- **препараты длительного действия** — продолжительность наркоза 60 мин и более [натрия оксибутират (Натрия оксибат▲)].

Пропофол — 2,6-диизопропилфенол, вещество, нерастворимое в воде. Вводят препарат внутривенно в виде эмульсии. Пропофол вызывает *быстрое* развитие наркоза (через 30–40 с) с *минимальной стадией возбуждения*. Возможно кратковременное угнетение дыхания. *Пробуждение быстрое* (сознание восстанавливается через 4 мин). Продолжительность наркоза после однократного введения пропофола — 3–10 мин. Препарат вводят дробно или капельно для введения в наркоз или его поддержания в комбинации со средствами для ингаляционного наркоза. Пропофол ***лишен аналгетических свойств***, поэтому его часто комбинируют с наркотическими аналгетиками.

Препарат также ***применяют как седативное средство*** (в дозах ниже наркотических в 2–5 раз) при кратковременных хирургических манипуляциях, искусственной вентиляции легких. Седативное действие связывают с потенцированием эффектов, которое обусловлено связыванием пропофола с β_2- или β_3-субъединицами $ГАМК_А$-рецепторов.

Этомидат относят к группе карбоксилированных имидазолов, используют для вводного или сбалансированного наркоза. Этомидат — весьма активное средство для наркоза ультракороткого действия (продолжительность 3–5 мин). Препарат ***не обладает аналгетической активностью***, поэтому применяется в комбинации с наркотическими аналгетиками. При внутривенном введении этомидат вызывает потерю сознания на 5 мин, сопровождающуюся понижением АД. Во время наркоза возможны спонтанные мышечные сокращения.

Действие этомидата, как и пропофола, связывают с потенцированием эффектов ГАМК.

В послеоперационном периоде часто возникает рвота, особенно при комбинированном применении с наркотическими аналгетиками. Этомидат угнетает стероидогенез в коре надпочечников, что приво-

дит к снижению содержания гидрокортизона и альдостерона в плазме крови даже после однократного введения препарата. Длительное введение этомидата может привести к недостаточности коры надпочечников (гипотензии, нарушению электролитного баланса, олигурии). В РЗЛС РФ препарат аннулирован.

Кетамин — арилциклогексиламин, производное фенциклидина. Это уникальный препарат, который вызывает так называемую **диссоциативную анестезию**, поскольку угнетает одни структуры мозга и не влияет на другие. При введении кетамина возникают выраженная аналгезия, легкий снотворный эффект, амнезия (потеря памяти) с сохранением самостоятельного дыхания, мышечного тонуса, гортанного, глоточного и кашлевого рефлексов. Сознание утрачивается лишь частично. Стадию хирургического наркоза кетамин не вызывает.

Механизм действия кетамина связан с блокадой NMDA-рецепторов нейронов головного мозга, вследствие чего устраняется возбуждающее действие глутамата на определенные структуры ЦНС.

Применяют кетамин как для вводного наркоза, так и самостоятельно для обезболивания при кратковременных болезненных процедурах (в частности, при обработке ожоговой поверхности).

В послеоперационном периоде после применения кетамина возникают **яркие, нередко кошмарные, сновидения, психомоторное возбуждение, галлюцинации**, которые устраняются диазепамом. Именно возможность возникновения послеоперационных психозов ограничивает широкое применение препарата.

Тиопентал натрия — производное барбитуровой кислоты. Механизм действия обусловлен взаимодействием тиопентала натрия с комплексом $ГАМК_А$-рецептор–хлорный канал и усилением действия эндогенной ГАМК — основного тормозного медиатора в ЦНС.

Тиопентал натрия взаимодействует со специфическими местами связывания (барбитуратными рецепторами) на $ГАМК_А$-рецепторном комплексе, изменяет конформацию рецептора и повышает его чувствительность к ГАМК. Это приводит к более длительной активации хлорных каналов (ионы хлора входят в клетку и вызывают гиперполяризацию мембраны нейрона). Препарат обладает и некоторым прямым ГАМК-миметическим действием.

Тиопентал натрия отличается *высокой наркотической активностью и быстрым развитием наркотического действия*. Препарат обладает высокой липофильностью, поэтому быстро проникает в ткани мозга и уже через 1 мин после внутривенного введения вызывает наркоз. *Стадия возбуждения отсутствует*. Длительность наркоза после однократного введения тиопентала натрия составляет 15–25 мин.

После выхода из наркоза развивается **продолжительный посленаркозный сон**. Этот феномен обусловлен особенностью фармакокинетики препарата — тиопентал натрия ***накапливается в жировой ткани***, при этом его концентрация в тканях мозга снижается. Это объясняет небольшую продолжительность наркоза. Последующее медленное выделение вещества из жировой ткани в кровь приводит к развитию посленаркозного сна.

Натрия оксибутират (Натрия оксибат▲) по химическому строению и свойствам близок к ГАМК. В малых дозах препарат оказывает седативное и миорелаксирующее действие, в больших — вызывает сон и наркоз.

Наркотическая активность натрия оксибутирата ниже, чем у тиопентала натрия. Препарат медленно проникает в мозг, поэтому *наркотическое действие развивается медленно* — после внутривенного введения хирургическая стадия наркоза наступает только через 30–40 мин. Подобно всем неингаляционным средствам для наркоза натрия оксибутират *не вызывает стадию возбуждения*. Длительность наркотического эффекта после однократного применения препарата оставляет 2–4 ч. Для наркотического действия натрия оксибутирата характерна *выраженная миорелаксация*. Препарат также повышает устойчивость организма к гипоксии.

Применяют натрия оксибутират *внутривенно*, *ректально* и *внутрь* для вводного и базисного наркоза, купирования психического возбуждения, профилактики и лечения гипоксического отека мозга и эклампсии.

Глава 9
Спирт этиловый



Водки мне, конечно, не жаль, тем более, что она не моя, а Филиппа Филлиповича. Просто — это вредно. Это — раз, а второе — вы и без водки держите себя неприлично.

М.А. Булгаков. «Собачье сердце»

Наиболее часто в практической медицине этанол (Этиловый спирт▲) используют в качестве антисептического (противомикробного) средства. ***Противомикробное действие*** этанола обусловлено его способностью вызывать ***денатурацию*** (свертывание) белков микроорганизмов, усиливается с повышением концентрации. Таким образом, наибольшей противомикробной эффективностью обладает 95% Этиловый спирт▲. В этой концентрации препарат применяют для обработки хирургических инструментов, катетеров и т.п. Для обработки рук хирурга и операционного поля чаще используют 70% этанол, поскольку в более высокой концентрации препарат интенсивно свертывает белковые вещества и плохо проникает в глубокие слои кожи.

При местном применении этанол оказывает ***раздражающее действие***. В концентрации 40% (для детей — 20%) препарат используют *для компрессов* при воспалительных заболеваниях внутренних органов, мышц, суставов. Спиртовые компрессы накладывают на здоровые участки кожи, имеющие сопряженную иннервацию с пораженными органами, тканями. Как и другие раздражающие средства (например, горчичники), такие компрессы уменьшают боль и улучшают трофику пораженных органов и тканей (см. гл. 5 «Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов»).

В концентрации 95% Этиловый спирт▲ оказывает ***вяжущее действие***, которое обусловлено его способностью денатурировать белки.

Этанол используется как антидот при отравлении метиловым спиртом. Отравление метиловым спиртом опасно тем, что под действием алкогольдегидрогеназы из метанола образуются формальдегид и мура-

вьиная кислота, вызывающие ряд токсических эффектов (головную боль, рвоту, одышку, ретинопатию, ведущую к слепоте). Кроме того, возможно развитие достаточно тяжелого ацидоза. Этанол обладает в 100 раз большим сродством к алкогольдегидрогеназе, чем метанол, и при его введении образуются менее токсичные метаболиты. Конкурируя с метанолом за связывание с алкогольдегидрогеназой, этанол предотвращает образование в большом количестве токсичных метаболитов метанола. Для специфического лечения отравления метиловым спиртом концентрация этанола в крови должна поддерживаться на уровне более 1 мг/мл.

При бытовом употреблении напитков, содержащих в своем составе этиловый спирт (алкогольных напитков и пива), быстро развивается эйфория, устранение скованности, повышается коммуникабельность. При увеличении дозы алкоголя по мере передозировки развиваются возбуждение, потеря ориентировки, нарушение двигательной активности, кома и даже смерть.

При хроническом употреблении алкоголя органами-мишенями являются мозг, сердце, печень, половые железы. Существующее мнение о пользе этанола как антиатерогенного (препятствующего развитию атеросклероза) фактора ошибочно, поскольку этанол стимулирует образование жирных кислот, и липопротеинлипаза мышц использует их как источники энергии, вместо того чтобы «разгружать» липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) от алиментарных липидов, которые в результате депонируются в жировой ткани.

Этанол вызывает психическую (иногда физическую) лекарственную зависимость — алкоголизм. Лечение алкоголизма проводят в специализированных наркологических отделениях лечебных учреждений. Большинство современных способов лечения алкоголизма направлено на то, чтобы вызывать у больного отвращение к алкоголю. В основе методов лечения лежит выработка отрицательных условных рефлексов на алкоголь. Например, сочетают прием небольшого количества алкоголя с введением апоморфина[•] (рвотное средство). В результате один только вид или запах алкоголя вызывает у пациентов тошноту и рвоту.

Сходный принцип используют при лечении алкоголизма, применяя дисульфирам (Тетурам[▲], Антабус[▲]). Под влиянием алкогольдегидрогеназы этанол превращается в ацетальдегид, значительно превосходящий исходный препарат по токсичности. Обычно ацетальдегид быстро окисляется ацетальдегид-дегидрогеназой. Дисульфирам ингибирует этот фермент и задерживает окисление этилового спирта на стадии ацетальдегида, что вызывает ряд неприятных токсических

эффектов у пациента (используется принцип наказания за совершенный проступок).

Острое отравление этиловым спиртом (алкоголем) характеризуется признаками глубокого угнетения ЦНС. При тяжелом отравлении наступают полная потеря сознания и разных видов чувствительности, расслабление мышц тела, угнетение рефлексов. Наблюдаются симптомы угнетения жизненно важных функций — дыхания и деятельности сердца, снижение АД.

Первая помощь при остром отравлении алкоголем — промывание желудка через зонд для предупреждения всасывания спирта. Для ускорения инактивации алкоголя внутривенно вводят 20% раствор глюкозы, а для коррекции метаболического ацидоза — 4% раствор натрия гидрокарбоната. При глубоком коматозном состоянии для ускоренного выведения этилового спирта из организма применяют гемодиализ и форсированный диурез.

Глава 10
Снотворные средства



Опасные раздумья — это яды,
Которые вначале чуть горчат,
Но стоит им слегка проникнуть в кровь —
Горят, как залежь серы.
Так и есть.
Вот он идет!
Ни мак*, ни мандрагора**,
Ни все дремотные настои мира
Уж не вернут тебе тот сладкий сон,
Каким ты спал вчера.
В. Шекспир. «Отелло»

Снотворные средства — ЛВ, которые вызывают у человека состояние, близкое к естественному сну. Применяют при бессоннице для облегчения засыпания и обеспечения нормальной продолжительности сна.

Сон неоднороден по своей структуре. Выделяют две основные составляющие сна, различающиеся характером волновых колебаний электрической активности клеток мозга на электроэнцефалограмме: медленноволновый сон и быстроволновый сон.

Медленноволновый сон (медленный, ортодоксальный, синхронизированный, *non-REM-sleep*) занимает до 75–80% общего времени сна и имеет четыре последовательно развивающиеся фазы — от дремоты (первая фаза) до фазы δ-сна (четвертая фаза), характеризующейся возникновением на электроэнцефалограмме медленных высокоамплитудных δ-волн.

Быстроволновый сон (быстрый, парадоксальный, десинхронизированный) повторяется каждые 80–90 мин, сопровождается сновидениями и быстрыми движениями глаз (*rapid eye movement sleep, REM-sleep*). Продолжительность быстроволнового сна составляет 20–25% общего времени сна.

Соотношения фаз сна и их ритмическую смену регулируют:

- серотонин (основной фактор, индуцирующий сон);
- мелатонин (фактор, обеспечивающий синхронизацию фаз сна);

---

* Мак является растительным сырьем для получения опия.

** Мандрагора содержит скополамин.

- ГАМК;
- энкефалины и эндорфины;
- пептид δ-сна;
- ацетилхолин;
- дофамин;
- адреналин,
- гистамин.

Чередования фаз медленноволнового и быстроволнового сна характерны для нормального сна, при этом человек чувствует себя бодрым и выспавшимся.

Расстройства естественного сна могут быть связаны с нарушением:

- засыпания;
- глубины сна (поверхностный сон, тревожные сновидения, частые пробуждения);
- продолжительности сна (недосыпание, длительное окончательное пробуждение);
- структуры сна (изменением соотношения медленной и быстрой фаз).

Основное действие снотворных средств направлено на ***облегчение процесса засыпания*** и/или на ***увеличение продолжительности сна***. В зависимости от этого используют снотворные средства разной продолжительности действия. В небольших дозах снотворные средства оказывают седативный (успокаивающий) эффект.

Снотворные средства действуют угнетающе на синаптическую передачу в ЦНС. Снотворные с ненаркотическим типом действия относительно избирательно угнетают отдельные структуры и функции мозга. Снотворные наркотического типа действия оказывают общее угнетающее действие на ЦНС, т.е. действуют неизбирательно.

Исходя из различий в химической структуре и действии выделяют следующие основные группы снотворных средств.

- Снотворные средства с ненаркотическим типом действия:
  - агонисты бензодиазепиновых рецепторов;
    - ✧ производные бензодиазепина — нитразепам, флунитразепам, триазолам, мидазолам (Дормикум▲);
    - ✧ препараты другой химической структуры (небензодиазепины) — зопиклон (Имован▲), золпидем (Ивадал▲, Санвал▲), залеплон;
  - блокаторы H_1-рецепторов — доксиламин (Донормил▲);
  - агонисты мелатониновых рецепторов — рамелтеон℗.
- Снотворные средства с наркотическим типом действия:
  - производные барбитуровой кислоты (барбитураты) — фенобарбитал (люминал℗);
  - алифатические соединения — хлоралгидрат.

Сон, который возникает при использовании снотворных средств, несколько отличается от естественного (физиологического) сна. В первую очередь *изменяется продолжительность быстроволнового сна*: увеличивается латентный период в развитии этой фазы и уменьшается ее общая продолжительность. При отмене снотворных средств латентный период фазы быстрого сна временно укорачивается, а быстроволновый сон на какое-то время удлиняется. При этом возникает обилие сновидений, имеющих характер ночных кошмаров, что приводит к частым пробуждениям. Эти явления, связанные с прекращением применения снотворного препарата, называют феноменом «отдачи».

Снотворные средства неодинаково нарушают структуру (соотношение между быстрой и медленной фазами) сна. Это действие более характерно для производных барбитуровой кислоты и менее — для бензодиазепинов. Золпидем и зопиклон незначительно изменяют структуру сна, а хлоралгидрат практически не влияет на нее.

К снотворным средствам предъявляют следующие основные требования.

- Должны быстро вызывать сон и поддерживать его оптимальную продолжительность.
- Не должны вызывать:
  - нарушений естественного соотношения между фазами сна (нарушать структуру сна);
  - угнетения дыхания;
  - нарушения памяти;
  - привыкания, физической и психической зависимости.

В настоящее время нет снотворных средств, которые бы в полной мере удовлетворяли всем этим требованиям.

10.1. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НЕНАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Производные бензодиазепина

Фармакологические эффекты бензодиазепинов:

- анксиолитический (устраняют чувство тревоги, страха);
- седативный;
- снотворный;
- миорелаксирующий (снижают тонус скелетных мышц);
- противосудорожный;
- развитие лекарственной зависимости.

Производные бензодиазепина обладают ***анксиолитической активностью*** — устраняют чувство тревоги, беспокойства, напряженности (см. п. 14.4 «Анксиолитические средства»). Препараты оказывают также ***снотворное***, а в небольших дозах и успокаивающее (седативное) действие. Устранение психического напряжения способствует успокоению и развитию сна.

Кроме того, бензодиазепины ***снижают тонус скелетных мышц*** (эффект связан с подавлением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга), проявляют ***противосудорожную активность***, потенцируют действие веществ, угнетающих ЦНС (в том числе алкоголя и средств для наркоза) и оказывают ***амнестическое действие*** (вызывают антероградную амнезию).

Анксиолитическое и снотворное действие бензодиазепинов обусловлено их угнетающим действием на лимбическую систему и активирующую ретикулярную формацию ствола мозга. Механизм этих эффектов связывают со стимуляцией бензодиазепиновых (ω) рецепторов, агонистами которых они являются.

Связывание ГАМК с α- и β-субъединицами рецептора открывает хлорный канал (рис. 10.1). Бензодиазепины связываются с участком рецепторного комплекса между α- и γ-субъединицами, но не с ГАМКа рецептором, что позволяет отнести их к позитивным модуляторам этого рецептора.

Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов, расположенных на γ-субъединице $ГАМК_А$-рецептора, сопровождается повышением чувствительности $ГАМК_А$-рецепторов к ГАМК и увеличению эффективности этого медиатора. При этом активность ГАМК не возрастает, поэтому наркотического действия бензодиазепины не оказывают.

Повышение чувствительности $ГАМК_А$-рецепторов к ГАМК под воздействием бензодиазепинов увеличивает частоту открытия хлорных каналов. В результате большее число отрицательно заряженных ионов хлора поступает внутрь нейрона, что приводит к гиперполяризации нейрональной мембраны и развитию тормозных процессов.

Бензодиазепины используют *при бессоннице*, вызванной тревогой, стрессовой ситуацией, резкой сменой часовых поясов и характеризующейся трудностью засыпания, частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями.

Также их применяют *в анестезиологии для премедикации* перед хирургическими операциями.

По продолжительности действия различают бензодиазепины:

- длительного действия (флунитразепам);
- средней продолжительности действия (нитразепам);
- короткого действия (триазолам, мидазолам).

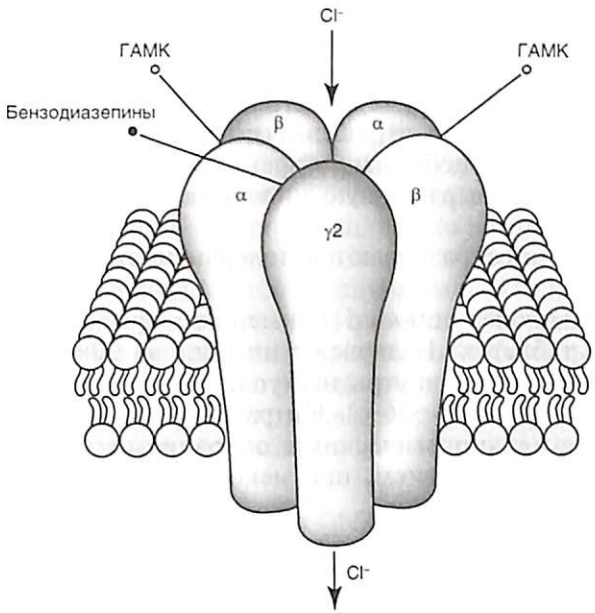

Рис. 10.1. Механизм действия бензодиазепинов. Пояснения в тексте

Препараты длительного действия и препараты средней продолжительности действия вызывают сон, который длится 6–8 ч. Продолжительное действие некоторых препаратов (флуразепам, диазепам) обусловлено образованием активных метаболитов. При использовании бензодиазепинов (в особенности препаратов длительного действия) возможно ***последействие в течение дня***, выражающееся в виде сонливости, вялости, замедления реакций. Именно поэтому *бензодиазепины не следует назначать пациентам, профессиональная деятельность которых требует быстроты реакции и повышенного внимания.*

При повторных применениях бензодиазепинов происходит кумуляция вещества.

Явления последействия менее характерны для препаратов короткого действия, однако при их резкой отмене чаще возникает феномен «отдачи». Для уменьшения этого эффекта *бензодиазепины следует отменять постепенно.*

При повторном применении бензодиазепинов развивается привыкание, и для получения такого же снотворного эффекта необходимо увеличить дозу препарата. Возможно развитие лекарственной зависимости (как психической, так и физической). В случае развития физической зависимости синдром отмены протекает менее тягостно, чем при развитии зависимости от барбитуратов.

По выраженности снотворного эффекта бензодиазепины уступают барбитуратам, однако обладают рядом преимуществ:

- в меньшей степени нарушают структуру сна;
- имеют большую широту терапевтического действия (т.е. меньше риск развития острого отравления);
- вызывают меньше побочных эффектов;
- вызывают менее выраженную индукцию микросомальных ферментов печени;
- к ним медленнее развиваются толерантность и лекарственная зависимость.

Нитразепам наиболее широко применяют при бессоннице. Выпускают в виде таблеток. Назначают на ночь за 30–40 мин до сна. Действие после введения внутрь наступает через 30–60 мин и продолжается 6–8 ч ($T_{1/2}$ — 24–36 ч). Нитразепам также применяют для премедикации перед хирургическими операциями и, в связи с его противосудорожным действием, при некоторых формах судорожных припадков (особенно у детей).

Как препарат длительного действия нитразепам вызывает явления последействия: слабость, сонливость, нарушение концентрации внимания, замедление психических и двигательных реакций. Возможно угнетение дыхания. Препарат вызывает снижение АД, потенцирует действие алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС. Возможны парадоксальные реакции (особенно на фоне приема алкоголя) — расстройства засыпания и сна, повышенная агрессивность, острое состояние возбуждения, страх. Нитразепам обладает способностью к кумуляции, при длительном применении к нему развивается привыкание.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к бензодиазепинам;
- миастения;
- закрытоугольная глаукома;
- лекарственная зависимость;
- острые отравления средствами, угнетающими ЦНС (в том числе алкоголем);
- беременность и лактация.

Флунитразепам — препарат длительного действия. Снотворный эффект развивается через 20–45 мин после приема препарата и продолжается 6–8 ч (при этом увеличивается глубина сна). Флунитразепам метаболизируется в печени, выводится почками ($T_{1/2}$ — 24–36 ч). Побочные эффекты такие же, как у нитразепама.

Триазолам — препарат короткого действия ($T_{1/2}$ составляет 1–5 ч). При повторном применении кумулирует незначительно, последействие менее выражено, чем у бензодиазепинов длительного действия. В РЗЛС РФ аннулирован.

Мидазолам — препарат короткого действия ($T_{1/2}$ составляет 1–5 ч). Препарат не кумулирует при повторных введениях, явления последействия выражены незначительно. В качестве снотворного средства назначают внутрь для облегчения засыпания. Мидазолам в основном используют в анестезиологии для премедикации перед хирургическими операциями (вводят внутрь и внутримышечно) и введения в наркоз (вводят внутривенно). При внутривенном введении препарата возможно угнетение дыхания вплоть до его остановки (в особенности при быстром введении).

Антагонист бензодиазепинов — **флумазенил**. По химической структуре это имидазобензодиазепин. Препарат конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы и устраняет эффекты бензодиазепинов, в том числе снотворное и седативное действие (например, при выведении из наркоза). Восстанавливает дыхание и сознание при передозировке бензодиазепинов. Вводят внутривенно.

Препараты другой химической структуры

В последние годы появились отличающиеся от бензодиазепинов по химической структуре препараты, снотворный эффект которых также обусловлен стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов.

К препаратам этой группы относят залеплон, зопиклон и золпидем. Отличительная особенность этих препаратов — они в меньшей степени, чем бензодиазепины, нарушают структуру сна.

Золпидем — снотворное средство небензодиазепиновой структуры средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 2–3 ч). Действие обусловлено стимуляцией бензодиазепиновых ω_1 (BZ_1)-рецепторов. Золпидем незначительно влияет на структуру сна, для него не характерны такие эффекты бензодиазепинов, как противосудорожное и миорелаксирующее действие. Синдром отмены после прекращения приема препарата (в частности, бессонница) проявляется минимально.

Залеплон по спектру снотворного действия близок золпидему. Действует на $ГАМК_A$-рецепторы. $T_{1/2}$ составляет 1 ч, поэтому после приема залеплона менее выражено нарушение психомоторных и когнитивных функций.

Эсзопиклон℘ похож на золпидем, действует на те же рецепторы. Эффективен в течение 6 мес непрерывного применения. $T_{1/2}$ составляет 6 ч. Побочные эффекты — сухость во рту, тревога, головная боль, отеки. В РЗЛС РФ препарат не зарегистрирован.

Антагонист золпидема, залеплона и зопиклона — флумазенил.

Рамелтеон℘ — селективный агонист MT_1 и MT_2 подтипов мелатониновых рецепторов. Свет стимулирует рецепторы сетчатки, нервный импульс поступает в супрахиазматическое ядро гипоталамуса

и в эпифиз, выделение мелатонина прекращается. В темноте сигналы от сетчатки не поступают и выделение мелатонина не блокируется. Стимуляция мелатонином MT_1- и MT_2-рецепторов супрахиазматического ядра регулирует цикл сна. Рамелтеон® показан при бессоннице с длительным латентным периодом.

Снотворными свойствами обладают блокаторы H_1-рецепторов (гистаминовых рецепторов), проникающие в ЦНС. Выраженное снотворное действие оказывает, например, дифенгидрамин (Димедрол▲), который, однако, чаще применяют как противоаллергическое средство. Из блокаторов H_1-рецепторов в качестве снотворного средства используют доксиламин (Донормил▲) — малотоксичный препарат, практически не влияющий на структуру сна.

10.2. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА С НАРКОТИЧЕСКИМ ТИПОМ ДЕЙСТВИЯ

Эти средства оказывают неизбирательное угнетающее действие на ЦНС.

- В небольших дозах они вызывают седативный эффект.
- При увеличении дозы проявляют снотворное действие.
- В больших дозах могут вызвать наркоз.

Снотворные средства наркотического типа действия в основном представлены производными барбитуровой кислоты.

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ (БАРБИТУРАТЫ)

Барбитураты обладают ***седативным***, ***снотворным*** и ***противосудорожным*** действием. В больших дозах они вызывают состояние наркоза, поэтому некоторые барбитураты короткого действия (тиопентал натрий) применяют для неингаляционного наркоза. В меньших дозах барбитураты оказывают выраженное снотворное действие (способствуют засыпанию и увеличивают общую продолжительность сна). Седативный эффект (без снотворного) барбитураты оказывают в меньших дозах.

Угнетающее действие барбитуратов обусловлено их взаимодействием со специфическими участками связывания (барбитуратными рецепторами), располагающимися на комплексе $ГАМК_А$-рецептор—хлорный канал. Участки связывания барбитуратов этого комплекса отличаются от мест связывания бензодиазепинов. При связывании барбитуратов с рецепторным комплексом повышается чувствительность $ГАМК_А$-рецептора к ГАМК, увеличивается время открытия

хлорных каналов, больше ионов хлора поступает в клетку, развивается гиперполяризация нейрональной мембраны и усиливается тормозной эффект ГАМК. Полагают, что действие барбитуратов не ограничивается их потенцирующим воздействием на $ГАМК_А$-рецепторы. Они способны непосредственно стимулировать $ГАМК_А$-рецепторы. Выраженное ГАМК-миметическое действие наиболее характерно для средств для наркоза (например, тиопентал натрий). Кроме того, барбитураты проявляют антагонизм в отношении глутамата и, возможно, других возбуждающих медиаторов.

Барбитураты ***в значительной степени изменяют структуру сна*** — уменьшают продолжительность быстрого (парадоксального) сна. Резкая отмена препаратов приводит к удлинению фазы быстрого сна, однако сновидения при этом носят характер ночных кошмаров (феномен «отдачи»).

Барбитураты обладают ***небольшой терапевтической широтой действия***, поэтому при их применении высока опасность развития токсических эффектов (возможно угнетение дыхательного центра). Для барбитуратов ***характерно последействие***, которое проявляется сонливостью в течение дня, вялостью, нарушением внимания, психических и двигательных реакций. Эти явления можно наблюдать даже после однократного приема препарата. При повторных применениях барбитураты ***кумулируют***, а явления последействия усиливаются. Длительное применение барбитуратов может привести к нарушению высшей нервной деятельности.

Барбитураты (в особенности фенобарбитал) ***индуцируют микросомальные ферменты печени*** и поэтому ускоряют метаболизм многих ЛВ. При этом повышается и скорость метаболизма самих барбитуратов, с чем связывают развитие ***толерантности*** при их длительном применении (может возникнуть через 2 нед после начала приема).

Длительное применение барбитуратов может также привести к развитию ***лекарственной зависимости***. При приеме барбитуратов в достаточно высоких дозах лекарственная зависимость может развиться в течение 1–3 мес. Зависимость возникает ***как психическая, так и физическая***. Отмена препарата сопровождается такими тяжелыми нарушениями, как беспокойство, страх, судороги, нарушения зрения, ортостатическая гипотензия, рвота. В тяжелых случаях возможен смертельный исход.

В связи с неблагоприятными эффектами барбитураты в настоящее время имеют ограниченное применение. Производные барбитуровой кислоты, ранее широко применявшиеся в качестве снотворных препаратов, в настоящее время в основном исключены из РЗЛС РФ. Иногда в качестве снотворного средства используют препарат длительного действия — фенобарбитал.

Фенобарбитал — барбитурат длительного действия, оказывающий снотворное, седативное и противоэпилептическое действие. Наиболее часто фенобарбитал применяют при эпилепсии (см. гл. 11 «Противоэпилептические средства»). В качестве снотворного средства фенобарбитал имеет ограниченное применение. В небольших количествах фенобарбитал входит в состав комбинированного препарата Валокордин* и оказывает седативное действие. Фенобарбитал выводится из организма медленно (способен к кумуляции). Продолжительность действия — 8 ч.

Побочные эффекты препарата:

- гипотония;
- аллергические реакции (кожная сыпь);
- как и все барбитураты, вызывает нарушение структуры сна;
- при применении фенобарбитала можно наблюдать выраженное последействие:
  - общее угнетение;
  - ощущение разбитости;
  - сонливость;
  - двигательные расстройства;
- фенобарбитал вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм ЛВ (в том числе самого фенобарбитала).

При повторных применениях фенобарбитала развиваются толерантность и лекарственная зависимость.

Пентобарбитал — барбитурат средней продолжительности действия. До появления бензодиазепинов препарат широко использовали как снотворное средство. Продолжительность действия — 6–8 ч, $T_{1/2}$ — 30–40 ч. Последействие по сравнению с фенобарбиталом выражено незначительно. В РЗЛС РФ аннулирован.

Поскольку у барбитуратов малая широта терапевтического действия, при передозировке возникают явления острого отравления, связанные ***с общим угнетением ЦНС***. Барбитураты обладают ***угнетающим действием на ганглии*** и ***прямым миотропным — на сосуды***. В тяжелых случаях развивается коматозное состояние, подавляется рефлекторная активность, выключается сознание. В связи с угнетением центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного) снижаются объем дыхания и АД. Смерть наступает от остановки дыхания.

Лечение острых отравлений заключается в ускорении выведения препарата из организма и поддержании адекватного дыхания и кровообращения.

- Для *предупреждения всасывания вещества из ЖКТ* промывают желудок, дают солевые слабительные, адсорбирующие средства.

- *Для удаления всосавшегося препарата* применяют форсированный диурез (внутривенно вводят 1–2 л 0,9% раствора натрия хлорида и сильнодействующие диуретики фуросемид или маннитол, что приводит к быстрому увеличению диуреза).
- Полезно назначение щелочных растворов — сдвиг pH почечного фильтрата в щелочную сторону *препятствует реабсорбции барбитуратов*.
- *При высоких концентрациях барбитуратов* в крови применяют гемосорбцию и гемодиализ.
- *Для стимуляции дыхания при легких формах* отравления назначают аналептики, например бемегрид (см. гл. 15 «Аналептики»). Однако *в тяжелых случаях* они противопоказаны, поскольку ухудшают состояние пациента (в таких случаях проводят искусственное дыхание).
- При *гипотензии, развитии коллапса* вводят кровезаменители, сосудосуживающие средства (норэпинефрин).

АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Снотворное действие хлоралгидрата обусловлено метаболическими превращениями препарата и образованием трихлорэтанола, оказывающего снотворный эффект.

Как снотворное средство назначают редко. Препарат ***мало влияет на структуру сна***.

В настоящее время хлоралгидрат используют преимущественно в геронтологии. Иногда назначают для купирования психомоторного возбуждения.

Поскольку хлоралгидрат обладает ***выраженным раздражающим действием***, его применяют в основном в форме лекарственных клизм *вместе со слизями*.

Глава 11
Противоэпилептические средства



Затем вдруг как бы что-то разверзлось пред ним: необычайный внутренний свет озарил его душу. Это мгновение продолжалось, может быть, полсекунды; но он, однако же, ясно и сознательно помнил начало, самый первый звук своего страшного вопля, который вырвался из груди его сам собой и который никакою силой он не мог бы остановить. Затем сознание его угасло мгновенно, и наступил полный мрак. Известно, что припадки эпилепсии, собственно сама падучая, приходят мгновенно. В это мгновение вдруг чрезвычайно искажается лицо, особенно взгляд. Конвульсии и судороги овладевают всем телом и всеми чертами лица...

От конвульсий, биения и судорог тело больного спустилось по ступенькам, которых было не более пятнадцати, до самого конца лестницы.

Ф.М. Достоевский. «Идиот»

Противоэпилептические средства применяют при эпилепсии для предупреждения или купирования эпилептических припадков (судорог или соответствующих им эквивалентов).

Эпилепсия — хроническое заболевание, характеризующееся повторными, относительно стереотипными припадками. Эпилептические припадки обусловлены возникновением патологических электрических разрядов в головном мозге. Поскольку эти разряды могут возникать в различных отделах коры и подкорковых структур, припадки могут сопровождаться различными психическими, двигательными и вегетативными проявлениями.

Выделяют следующие формы эпилепсии:

- генерализованные припадки (на ЭЭГ регистрируют судорожные волны в обоих полушариях);
- большие судорожные припадки (*grand mal*) — генерализованные тонико-клонические судороги с потерей сознания, заканчивающиеся общим расслаблением мышц. Если у больного большие припадки следуют один за другим более 5 мин без восстановления сознания, такое состояние считают эпилептическим статусом;

- малые судорожные припадки (*petit mal*, абсансы) — кратковременные эпизоды потери сознания (длительностью 5–10 с) с характерными изменениями на ЭЭГ;
- миоклонус-эпилепсия — одиночные или повторяющиеся непроизвольные подергивания групп мышц (обычно кратковременные, без потери сознания);
- парциальные (фокальные) судорожные припадки (если изменения на ЭЭГ наблюдают в ограниченной области головного мозга) включают различные формы эпилептических припадков, возникающих с потерей или без потери сознания.

Патогенез развития эпилепсии недостаточно изучен. Немаловажное значение в развитии эпилептогенной активности головного мозга придают нарушению баланса между тормозными (ГАМК, глицин) и возбуждающими нейромедиаторами (глутамат, аспартат). Медиаторы возбуждающего характера (аминокислоты) взаимодействуют с нейрональными рецепторами (NMDA и AMPA), связанными с быстрыми натриевыми каналами. Показано, что содержание глутамата в области эпилептогенного очага повышено, а содержание ГАМК в тканях мозга больных эпилепсией понижено.

По механизму действия противоэпилептические средства можно разделить на:

- средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышают ГАМК-ергическую активность);
- средства, угнетающие процессы возбуждения ЦНС (блокируют натриевые каналы, угнетают действие возбуждающих аминокислот; рис. 11.1);
- средства для лечения абсансов (блокируют нейрональные низкопороговые кальциевые каналы Т-типа).

11.1. СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

К этим средствам относят:

- вещества, усиливающие тормозной эффект ГАМК (барбитураты, бензодиазепины);
- вещества, повышающие содержание ГАМК в тканях мозга (вигабатрин).

БАРБИТУРАТЫ

Из группы барбитуратов в качестве противоэпилептических средств используют фенобарбитал, бензобарбитал.

Противоэпилептические средства

Усиление тормозных процессов	Угнетение возбуждающих влияний
◆ средства, стимулирующие ГАМК-ергическую систему	◆ блокаторы натриевых каналов ◆ антагонисты возбуждающих аминокислот

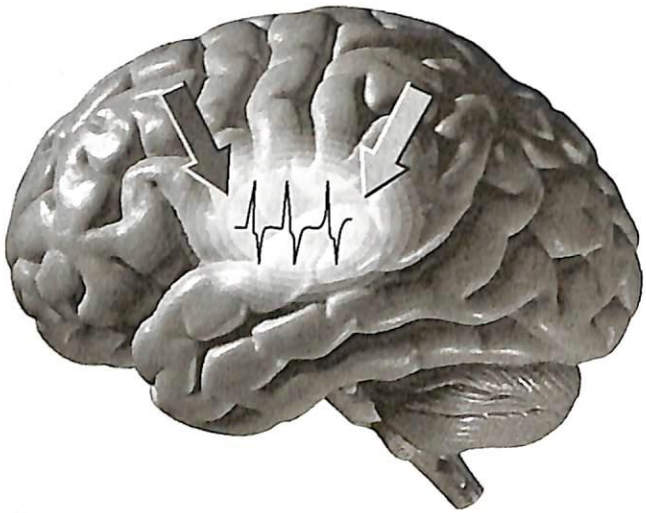

Рис. 11.1. Противоэпилептические средства. Основной целью противоэпилептической терапии является предотвращение распространения возбуждения из эпилептогенной области. Для этого используют лекарственные средства, стимулирующие тормозные системы мозга (ГАМК-ергическая передача) — черная стрелка или угнетающие процессы возбуждения (блокаторы натриевых каналов, антагонисты возбуждающих аминокислот) — белая стрелка

Фенобарбитал (люминал®) в качестве противоэпилептического средства применяют достаточно давно (его противосудорожные свойства были обнаружены в 1910 г.). Кроме противоэпилептической активности фенобарбитал обладает седативными и снотворными свойствами (см. гл. 10 «Снотворные средства»).

Механизм действия фенобарбитала обусловлен усилением тормозного действия ГАМК в ЦНС. Фенобарбитал взаимодействует со специфическими местами связывания (барбитуратными рецепторами), находящимися на $ГАМК_A$-рецепторном комплексе и, вызывая

аллостерические изменения $ГАМК_А$-рецептора, повышает его чувствительность к нейромедиатору. При этом увеличивается поступление ионов хлора через мембрану нейрона в клетку, что приводит к гиперполяризации мембраны и снижению возбудимости нейронов эпилептогенного очага. Кроме того, предполагают, что фенобарбитал вызывает изменения проницаемости мембраны нейрона и для других ионов (натрия, калия, кальция), а также проявляет антагонизм в отношении глутамата.

Фенобарбитал применяют ***для предупреждения больших судорожных припадков*** (тонико-клонических судорог) и ***парциальных судорог***. Назначают *внутрь* в таблетках и растворах (для детей). Для купирования эпилептического статуса фенобарбитал в виде натриевой соли вводят *внутривенно*. Как противоэпилептическое средство фенобарбитал назначают в дозах, не вызывающих снотворный эффект, однако возможно развитие седативного эффекта.

Побочные эффекты применения:

- гипотония;
- аллергические реакции (кожная сыпь);
- ощущение разбитости;
- сонливость;
- депрессия;
- атаксия;
- тошнота;
- рвота.

Фенобарбитал вызывает выраженную индукцию микросомальных ферментов печени и поэтому ускоряет метаболизм ЛВ (в том числе самого фенобарбитала). При повторном применении препарата развиваются толерантность и лекарственная зависимость.

Противопоказания к применению фенобарбитала:

- беременность;
- грудное вскармливание;
- гиперчувствительность к препарату;
- заболевания печени и почек;
- миастения.

Бензобарбитал (Бензонал*) применяют для предупреждения больших судорожных припадков.

Побочные эффекты:

- сонливость;
- слабость;
- головная боль;
- атаксия;
- нарушения речи.

Примидон (Гексамидин*) — производное пиримидина, сходен с фенобарбиталом по химической структуре. В меньшей степени, чем фенобарбитал, вызывает сонливость, менее токсичен. Применяют *для предупреждения больших судорожных припадков.*

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Бензодиазепины обладают выраженной противосудорожной активностью, анксиолитическими, седативными, снотворными и мышечнорасслабляющими свойствами [см. п. 14.4 «Анксиолитические средства (транквилизаторы)», гл. 10 «Снотворные средства»]. Мышечнорасслабляющий эффект обусловлен угнетением полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга.

Противосудорожное действие бензодиазепинов объясняют повышением тормозных эффектов ГАМК. Позитивное модулирующее действие бензодизепинов на структуры $ГАМК_А$-рецепторного комплекса приводит к повышению чувствительности $ГАМК_А$-рецепторов к ГАМК, увеличению частоты открытия хлорных каналов, в результате чего большое количество отрицательно заряженных ионов хлора поступает внутрь нейрона. Это приводит к гиперполяризации нейрональной мембраны и усилению тормозных эффектов (см. рис. 11.1).

В качестве противоэпилептического средства, эффективного практически при всех формах эпилепсии, используют клоназепам.

Выделяют несколько форм эпилептического статуса, из которых наибольшую опасность представляет генерализованный тонико-клонический эпилептический статус. Наиболее эффективными препаратами для купирования эпилептического статуса считают диазепам, фенитоин и лоразепам (вводят внутривенно).

Клоназепам — производное бензодиазепина. Противосудорожное действие у клоназепама выражено сильнее, чем у других бензодиазепинов. Препарат применяют ***для предупреждения малых припадков эпилепсии***, а также при ***парциальных судорогах, миоклонус-эпилепсии***. Вводят внутрь и парентерально. Внутривенно вводят для купирования эпилептического статуса.

Побочные эффекты клоназепама:

- повышенная утомляемость;
- головокружение;
- нарушение координации движений;
- мышечная слабость;
- депрессивные состояния;
- нарушения мышления и поведения;
- аллергические реакции (кожная сыпь);

- нарушения умственного и физического развития у детей (при длительном применении);
- угнетение дыхания (вплоть до апноэ), гипотензия, брадикардия (возможны при парентеральном введении).

Диазепам — ***препарат выбора при эпилептическом статусе***. Препарат вводят внутривенно, иногда ректально. К недостаткам относят непродолжительность эффекта, высокий риск угнетения дыхания, возникновение артериальной гипотензии.

Лоразепам по эффективности купирования эпилептического статуса превосходит диазепам. Препарат также применяют в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами для лечения парциальной эпилепсии. При парентеральном введении может вызвать гипотензию, угнетение дыхания, апноэ, остановку сердца.

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП

Вигабатрин — структурный аналог ГАМК. Препарат необратимо ингибирует ГАМК-трансаминазу, участвующую в метаболизме ГАМК, и увеличивает содержание ГАМК в головном мозге. Вигабатрин обладает широким спектром противосудорожного действия, его используют ***для профилактики больших судорожных припадков***. Эффективен ***при парциальных судорогах***. В РЗЛС РФ вигабатрин аннулирован.

Габапентин (Нейронтин®) — липофильный структурный аналог ГАМК, разработанный для стимуляции $ГАМК_A$-рецепторов в головном мозге. Однако его противосудорожный эффект не связан с ГАМК-миметической активностью. Механизм действия препарата неясен. Предполагают, что габапентин способствует высвобождению ГАМК. Не исключено также, что препарат блокирует транспортные системы возбуждающих аминокислот. Согласно некоторым данным, габапентин взаимодействует с $\alpha_2\delta$-субъединицей стенки потенциалозависимого кальциевого канала.

Габапентин применяют в качестве ***дополнительного средства при лечении парциальных судорог***. Препарат эффективен также при нейропатических болях.

Побочные эффекты габапентина:

- сонливость;
- головокружение;
- атаксия;
- тремор;
- головная боль.

Недостатком препарата является сложность его дозирования, обусловленная особенностями индивидуальной фармакокинетики.

Прегабалин — новый аналог габапентина, обладает аналогичным механизмом действия и противоэпилептической активностью, но, в отличие от габапентина, имеет более стабильную фармакокинетику.

11.2. БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Карбамазепин (Тегретол▲, Финлепсин▲) — производное иминостильбена. Наряду с ***выраженным противоэпилептическим*** эффектом оказывает ***нормотимическое*** (улучшающее настроение) и ***антидепрессивное*** действие. Карбамазепин также обладает выраженной ***аналгетической*** активностью.

Противосудорожное действие препарата связано с блокадой натриевых каналов мембран нервных клеток. Карбамазепин уменьшает способность нейронов поддерживать высокочастотную импульсацию, типичную для эпилептогенной активности.

Не исключено, что препарат действует на уровне пресинапса и, блокируя пресинаптические натриевые каналы, нарушает высвобождение медиатора.

Карбамазепин — ***препарат выбора для предупреждения парциальных судорог и больших судорожных припадков***. Его применяют для ослабления нейропатической боли, в частности ***при невралгии тройничного нерва*** (препарат выбора), а также для профилактики маниакально-депрессивных состояний.

Побочные эффекты карбамазепина многочисленны:

- потеря аппетита;
- тошнота;
- головная боль;
- сонливость;
- атаксия;
- нарушение аккомодации;
- диплопия (двоение в глазах);
- нарушения сердечного ритма;
- гипонатриемия;
- гипокальциемия;
- гепатит;
- аллергические реакции;
- лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз (поэтому требуется контроль картины крови).

Отмечают риск *тератогенного воздействия*. Применение препарата при беременности возможно только по жизненным показаниям.

Поскольку карбамазепин *угнетает психомоторные реакции*, его не следует назначать людям, деятельность которых требует повышенно-

го внимания (например, водителям автотранспорта). Карбамазепин *повышает скорость метаболизма* и поэтому снижает в крови концентрацию некоторых ЛВ, в том числе противоэпилептических препаратов (клоназепама, ламотриджина, этосуксимида и др.).

Фенитоин (Дифенин▲) — производное гидантоина:

- оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта;
- обладает антиаритмической активностью, в особенности при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов (см. гл. 17 «Антиаритмические средства»);
- оказывает аналгетическое действие (при невралгии тройничного нерва).

Механизм противосудорожного действия фенитоина связывают с блокадой натриевых каналов и уменьшением поступления в нейроны ионов натрия. Это препятствует возникновению и распространению высокочастотных импульсов, снижает возбудимость нейронов и препятствует их активации при поступлении импульсов из эпилептогенного очага.

Фенитоин применяют ***для лечения различных форм эпилепсии (за исключением малых судорожных припадков)***, в частности для профилактики парциальных судорог и больших судорожных припадков. Для предупреждения судорожных припадков фенитоин назначают внутрь в виде таблеток, для купирования эпилептического статуса вводят внутривенно.

Фенитоин вызывает многочисленные *побочные эффекты*:

- головокружение;
- возбуждение;
- тошноту, рвоту;
- тремор;
- нистагм;
- атаксию;
- диплопию;
- гирсутизм;
- гиперплазию десен (особенно у молодых людей);
- снижение уровня фолиевой кислоты и мегалобластную анемию;
- остеомаляцию (связано с нарушением метаболизма витамина D);
- аллергические реакции и др.

Отмечено тератогенное действие препарата.

Ламотриджин (Ламиктал▲) блокирует натриевые каналы мембран нейронов и уменьшает выделение глутамата из пресинаптических окончаний (это объясняют блокадой натриевых каналов пресинаптических мембран).

Ламотриджин применяют ***практически при всех формах эпилепсии***: для предупреждения парциальных судорог, больших судорожных припадков, малых приступов эпилепсии. Назначают ***для лечения эпилепсии, устойчивой к другим противоэпилептическим средствам***, или как дополнение к терапии другими препаратами. *Побочные эффекты* ламотриджина:

- сонливость;
- диплопия;
- головная боль;
- атаксия;
- тремор;
- тошнота;
- кожные высыпания.

11.3. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ Т-ТИПА

Этосуксимид (Суксилеп▲) — сукцинимид (производное янтарной кислоты) блокирует кальциевые каналы Т-типа в нейронах таламокортикальной области, участвующих в развитии эпилептической активности. ***Препарат выбора при лечении малых припадков эпилепсии.***

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота, дискинезия;
- головная боль;
- сонливость, нарушения сна;
- снижение психической активности;
- состояние тревоги;
- аллергические реакции;
- лейкопения, агранулоцитоз (редко).

Механизм действия некоторых противоэпилептических препаратов включает несколько компонентов (не установлено, какой из них преобладает). Поэтому эти препараты трудно отнести к одной из вышеприведенных групп. К таким веществам относят вальпроевую кислоту, топирамат.

Вальпроевую кислоту (ацедипрол℗, апилепсин®, Депакин▲) применяют также в виде вальпроата натрия®.

Механизм действия

- Вальпроевая кислота *блокирует натриевые каналы* нейронов, в результате чего снижается возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге.
- Кроме того, препарат *увеличивает содержание ГАМК* в тканях головного мозга, что связывают как с ингибированием фермента, метаболизирующего ГАМК (ГАМК-трансаминазы), так

и с повышением активности фермента, участвующего в синтезе ГАМК.
- По некоторым данным, вальпроевая кислота незначительно блокирует кальциевые каналы.

Вальпроевую кислоту применяют ***практически при всех формах эпилепсии***: при генерализованных судорогах (малых и больших судорожных припадках, миоклонус-эпилепсии), а также при парциальных судорогах.

Среди *побочных эффектов* вальпроевой кислоты:
- тошнота, рвота, диарея, боли в животе;
- атаксия;
- тремор;
- кожные аллергические реакции;
- диплопия;
- нистагм;
- анемия;
- тромбоцитопения.

Топирамат (Топамакс*) обладает сложным, до конца не выясненным механизмом действия.

Механизм действия
- По некоторым данным, препарат блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и активирует взаимодействие ГАМК с $ГАМК_А$-рецепторами.
- Не исключено, что топирамат снижает активность рецепторов возбуждающих аминокислот (предположительно глутаматных рецепторов каинатного подтипа).

Препарат используют как дополнительный при терапии парциальных и генерализованных тонико-клонических судорог в сочетании с другими противоэпилептическими средствами.

Характерные *побочные эффекты* применения топирамата:
- сонливость;
- заторможенность;
- снижение аппетита (анорексия);
- диплопия;
- атаксия;
- тремор;
- тошнота.

Противоэпилептические средства можно квалифицировать в соответствии с показаниями к их применению при различных формах эпилепсии и типах эпилептических припадков.
- Средства для предупреждения больших судорожных припадков:
  - карбамазепин;
  - вальпроевая кислота;

- фенитоин;
- ламотриджин;
- фенобарбитал;
- топирамат;
- вигабатрин;
- примидон;
- бензобарбитал.

• Средства для предупреждения малых припадков эпилепсии:
- этосуксимид;
- вальпроевая кислота;
- клоназепам;
- ламотриджин.

• Средства для предупреждения миоклонус-эпилепсии:
- вальпроевая кислота;
- клоназепам;
- ламотриджин.

• Средства для предупреждения парциальных судорог (фокальных припадков):
- карбамазепин;
- фенитоин;
- вальпроевая кислота;
- фенобарбитал;
- клоназепам;
- ламотриджин;
- топирамат;
- габапентин;
- вигабатрин.

• Средства для купирования эпилептического статуса:
- диазепам;
- лоразепам;
- клоназепам;
- фенитоин;
- фенобарбитал.

Глава 12

Противопаркинсонические средства

Противопаркинсонические средства — средства, применяемые для лечения болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма (включая лекарственный паркинсонизм) (рис. 12.1).

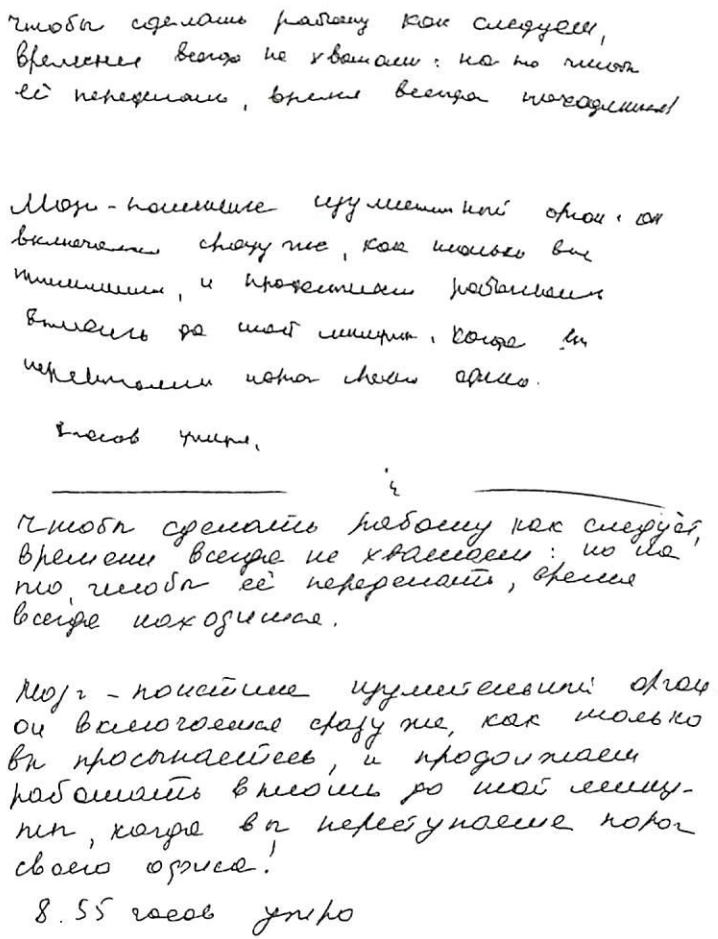

Рис. 12.1. Почерк пациента с болезнью Паркинсона до и после лечения

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) — хроническое нейродегенеративное заболевание, обусловленное поражением пигментсодержащих дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга.

Основные клинические проявления болезни:

- брадикинезия (скованность движений);
- ригидность (повышенный тонус скелетных мышц);
- тремор (дрожание) рук, головы.

Симптоматика заболевания возникает при гибели 70–80% дофаминергических нейронов головного мозга.

Болезнь Паркинсона впервые описал английский врач Джеймс Паркинсон в 1817 г. Он писал: «...непроизвольные дрожащие движения, со снижением мышечной силы, иногда вплоть до отсутствия движений даже при поддержке, с тенденцией наклона туловища вперед, с появлением семенящей походки, чувствительность и интеллект не изменены» (рис. 12.2).

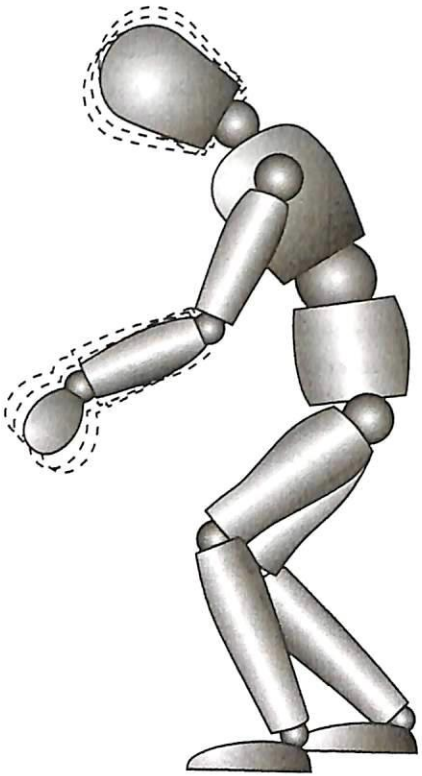

Рис. 12.2. Характерные изменения осанки при болезни Паркинсона

Диагностируют болезнь Паркинсона у 1% населения в возрасте до 60 лет и у 5% — старше 60 лет. Возможная причина развития заболевания — образование при окислительном метаболизме дофамина в черной субстанции мозга свободных кислородных радикалов, которые разрушают дофаминергические нейроны. Некоторые данные свидетельствуют о генетической предрасположенности к болезни Паркинсона.

Причинами развития **синдрома паркинсонизма**, также проявляющегося дрожательным параличом, могут быть:

- инфекционные заболевания нервной системы (вирусный энцефалит);
- сосудистые заболевания головного мозга;
- черепно-мозговые травмы;
- интоксикации (оксидом углерода, марганцем, этанолом);
- сифилитические поражения мозга.

Лекарственный паркинсонизм — разновидность синдрома паркинсонизма, развивающаяся при длительном применении некоторых лекарственных средств, например типичных нейролептиков (фенотиазины, бутирофеноны).

Паркинсонизм относят к ***экстрапирамидным расстройствам***. **Экстрапирамидная система** (в частности, хвостатое ядро и скорлупа, объединяемые в неостриатум), осуществляет ***корректировку и уточнение движений***. В регуляции моторных зон коры головного мозга участвует таламус. Дофаминергические нейроны черной субстанции подавляют активность холинергических нейронов неостриатума, контролирующих функции таламуса. Аксоны дофаминергических нейронов выделяют дофамин, который, стимулируя D_2-рецепторы холинергических нейронов неостриатума, оказывает на них тормозное влияние (рис. 12.3).

По некоторым данным, активность холинергических нейронов неостриатума контролируется глутаматергическими нейронами. Аксоны этих нейронов, оканчиваясь в неостриатуме, выделяют глутамат. Глутамат стимулирует NMDA-рецепторы холинергических нейронов и таким образом повышает их активность. Это приводит к увеличению секреции ацетилхолина в неостриатуме.

При болезни Паркинсона количество выделяемого в синапсах дофамина и количество дофаминергических нейронов уменьшается. Это приводит к уменьшению тормозного влияния дофамина на неостриатум и преобладанию стимулирующего глутаматергического влияния, а следовательно, к повышению активности холинергических нейронов неостриатума и возникновению характерных двигательных нарушений.

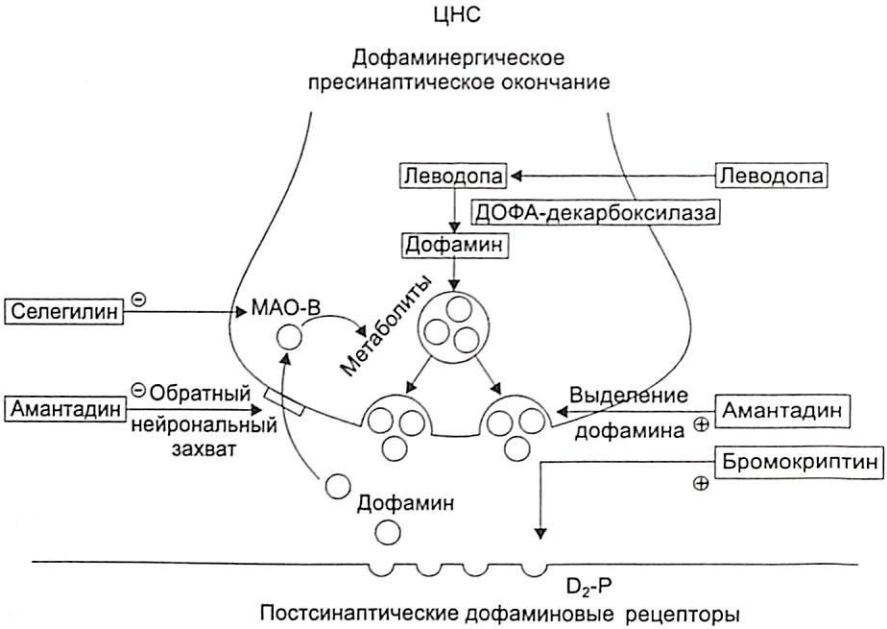

Рис. 12.3. Локализация действия противопаркинсонических средств: МАО-В — моноаминоксидаза В; D_2-Р — дофаминовые D_2-рецепторы

Для снятия этих симптомов необходимо восстановить нарушенный баланс между указанными медиаторными системами в неостриатуме и обеспечить (рис. 12.4):

- повышение дофаминергических влияний;
- снижение влияния глутаматергических нейронов;
- уменьшение влияния холинергических нейронов.

В настоящее время при лечении болезни Паркинсона в основном используют следующие противопаркинсонические средства.

- Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу:
  - предшественники дофамина:
    - ✧ леводопа;
  - ингибиторы КОМТ:
    - ✧ энтакапон;
    - ✧ толкапон;
  - ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В):
    - ✧ селегилин (Юмекс▲);
    - ✧ разагилин℘;
  - средства, повышающие выделение дофамина:
    - ✧ амантадин (Мидантан▲);

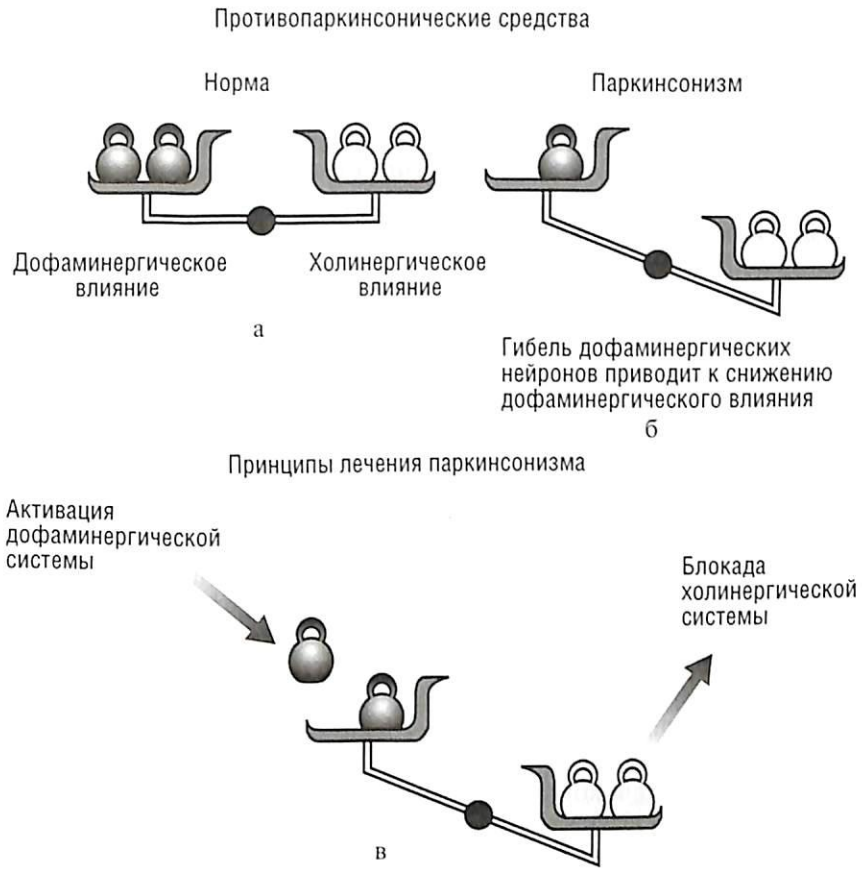

Рис. 12.4. Взаимоотношение дофаминергической и холинергической передачи в норме (а) и при болезни Паркинсона (б). Основные принципы терапии паркинсонизма (в)

  - средства, стимулирующие D-рецепторы (агонисты D-рецепторов):
    - ✧ бромокриптин (Парлодел▲);
    - ✧ перголид;
    - ✧ прамипексол (Мирапекс▲);
    - ✧ ропинирол.
- Средства, угнетающие холинергическую передачу:
  - центральные холиноблокаторы:
    - ✧ тригексифенидил (Циклодол▲);
    - ✧ бипериден (Акинетон▲).

12.1. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ

Основной целью при использовании препаратов этой группы является создание и сохранение эндогенного дофамина в ЦНС, а также возмещение дефицита дофамина экзогенными дофаномиметиками.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДОФАМИНА

Леводопа — левовращающий изомер ДОФА (L-ДОФА), непосредственный предшественник дофамина. Дофамин не проникает через ГЭБ. Леводопа проникает через ГЭБ путем активного транспорта — с помощью транспортной системы, переносящей через эндотелий капилляров мозга ароматические аминокислоты. В неповрежденных дофаминергических нейронах леводопа под влиянием ДОФА-декарбоксилазы ***превращается в дофамин***, который выделяется из окончаний дофаминергических волокон и стимулирует D_2-рецепторы на холинергических нейронах неостриатума (см. рис. 12.2). Снижение активности этих нейронов купирует симптомы паркинсонизма. Леводопа — наиболее эффективное противопаркинсоническое средство, уменьшающее брадикинезию, мышечную ригидность и в меньшей степени тремор.

В кишечнике леводопа также всасывается с помощью системы трансмембранного транспорта ароматических аминокислот. Поэтому ***пища, богатая белками, снижает всасывание*** леводопы. В стенке кишечника и в печени леводопа подвергается интенсивному метаболизму под действием ДОФА-декарбоксилазы — более 90% введенного препарата превращается в дофамин. Образовавшийся в периферических тканях дофамин не проникает в мозг и вызывает ряд побочных эффектов. Часть леводопы метаболизируется с участием МАО и КОМТ. В результате только 1–3% леводопы поступает в ЦНС.

Для предотвращения декарбоксилирования леводопы в периферических тканях используют ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, не проникающие через ГЭБ, — карбидопу и бенсеразид. При этом большее количество леводопы (около 10%) поступает в ткани головного мозга для реализации своего действия, что позволяет снизить назначаемую дозу препарата. Кроме того, снижение образования дофамина в периферических тканях уменьшает периферические побочные эффекты леводопы.

В настоящее время леводопа выпускается в комбинации с блокаторами периферической ДОФА-декарбоксилазы и входит в состав комбинированных препаратов:

- Наком▲;
- дуэллин® (леводопа + карбидопа);
- мадопар℗ (леводопа + бенсеразид).

Показания к назначению препаратов с содержанием леводопы — болезнь Паркинсона и паркинсонизм (***за исключением лекарственного паркинсонизма***). Принимают препараты внутрь только после еды. Леводопа хорошо всасывается из ЖКТ. Действие развивается медленно (через 1 нед) и достигает максимума через 1 мес. Лечение леводопой длительное.

Побочные эффекты. При использовании леводопы возможно возникновение *ортостатической гипотензии*, *тахикардии*, *сердечной аритмии*, связанной с образованием дофамина в периферических тканях и действием его на сосуды и сердце.

Частые побочные эффекты — *тошнота и рвота* обусловлены стимуляцией дофамином D_2-рецепторов рвотного центра. Эти эффекты уменьшаются при одновременном применении с леводопой ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы. Для профилактики тошноты и рвоты назначают блокатор D-рецепторов домперидон. Этот препарат не проникает через ГЭБ, но воздействует на пусковую зону рвотного центра, которая не защищена ГЭБ. При этом домперидон не блокирует D-рецепторы в неостриатуме и поэтому не снижает эффективность леводопы.

Такие побочные эффекты, как *психозы*, *галлюцинации*, *бессонница*, *тревожность*, *депрессия*, *нарушение координации движений*, связаны с действием дофамина на ЦНС. Для устранения психозов применяют блокатор D-рецепторов центрального действия клозапин (атипичный нейролептик, в большей степени блокирующий D_4-, чем D_2-рецепторы в ЦНС, и поэтому в меньшей степени, чем типичные нейролептики, влияет на эффективность леводопы).

У некоторых больных при длительном применении леводопы наблюдают *дискинезии* (непроизвольные хореиформные движения лица, шеи, конечностей).

При длительном применении леводопы наблюдают ***синдром «включения/выключения»***: внезапное резкое усиление симптомов болезни, а при снижении дозы препарата — резкое уменьшение эффективности. Последующее незначительное увеличение дозы опять приводит к появлению симптомов передозировки. Для уменьшения выраженности этого синдрома используют комбинированные препараты леводопы (леводопа + бенсеразид; леводопа + карбидопа) с замедленным высвобождением действующих веществ (мадопар℗, Синдопа▲).

Противопоказания к применению леводопы:
- закрытоугольная глаукома;
- сахарный диабет;
- психозы;
- нарушения сердечного ритма;
- нарушения функций печени и почек;
- беременность и лактация;
- возраст до 25 лет.

При длительном (более 5 лет) **приеме** леводопы **эффективность препарата снижается, что обусловлено прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов**. С учетом того, что нейротоксическое действие на дофаминергические нейроны могут оказывать метаболиты дофамина, весьма актуальной задачей остается повышение эффективности имеющегося в мозге дофамина.

ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ

Для повышения эффективности леводопы, кроме ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы, **одновременно** с леводопой назначают ингибиторы КОМТ, например энтакапон. Это ЛВ не проникает через ГЭБ и снижает скорость метаболизма леводопы в периферических тканях, особенно в условиях компенсаторного повышения активности периферической КОМТ. В итоге поступление леводопы в ЦНС увеличивается. Кроме того, метаболиты леводопы, образующиеся при разрушении вещества, конкурируют с ней за транспортные системы ГЭБ. Блокада КОМТ позволяет снизить дозу леводопы. Полагают, что применение ингибиторов КОМТ уменьшает выраженность синдрома «включения/выключения».

Толкапон, подобно энтакапону, блокирует КОМТ, однако проникает в мозг, снижая метаболизм дофамина в ЦНС.

Для повышения эффективности проводимого лечения леводопу обычно *сочетают с другими противопаркинсоническими средствами*, улучшающими дофаминергическую передачу и способствующими сохранению эндогенного дофамина. К ним относят селегилин (ингибитор МАО-В), амантадин (препарат, высвобождающий дофамин из пресинаптических окончаний) и агонисты D-рецепторов.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В

Селегилин — селективный ингибитор МАО-В (фермента, преимущественно инактивирующего дофамин). Селегилин назначают в сочетании с леводопой. Угнетая МАО-В, препарат ***уменьшает разрушение***

дофамина в нейронах черной субстанции и потенцирует действие леводопы. Это позволяет уменьшить дозу леводопы в среднем на 30%.

В качестве монотерапии препарат используют только на ранних стадиях болезни. Полагают, что селегилин обладает нейропротекторным действием, задерживая разрушение дофаминергических нейронов мозга. Этот эффект объясняют тем, что, угнетая окислительный метаболизм дофамина, селегилин уменьшает образование свободных кислородных радикалов, вызывающих гибель дофаминергических нейронов.

Побочные эффекты применения селегилина:

- тошнота, рвота;
- артериальная гипотензия;
- нарушение концентрации внимания;
- спутанность сознания.

Недостатком селегилина является образование в процессе метаболизма метамфетамина и амфетамина.

Разагилин — необратимый ингибитор МАО-В, в пять раз превосходящий по активности селегилин. При метаболизме разагилина метамфетамин и амфетамин не образуются. В России препарат не зарегистрирован.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ДОФАМИНА

Амантадин ***усиливает высвобождение*** дофамина из неповрежденных нейронов в синаптическую щель и ***нарушает обратный нейрональный захват*** дофамина (см. рис. 12.2). Повышение концентрации дофамина в ЦНС приводит к уменьшению выраженности симптомов болезни Паркинсона.

Не исключено взаимодействие амантадина с NMDA-рецепторами холинергических нейронов базальных ядер. Полагают, что амантадин, блокируя эти рецепторы, препятствует стимулирующему действию глутамата на холинергические нейроны. Это приводит к угнетению холинергической передачи в неостриатуме.

По некоторым данным, амантадин обладает также некоторой антихолинергической активностью.

Возможен и нейропротекторный эффект амантадина в отношении дофаминергических нейронов черной субстанции. Блокируя NMDA-рецепторы, амантадин снижает поступление ионов кальция в клетку и таким образом препятствует разрушению нейронов.

Амантадин оказывает ***умеренный противопаркинсонический эффект***. Его применяют при болезни Паркинсона и паркинсонизме (***за исключением лекарственного паркинсонизма***), особенно при наличии

противопоказаний к леводопе. Амантадин назначают и в сочетании с леводопой. К препарату ***быстро развивается привыкание***.

К *побочным эффектам* амантадина относят:

- возбуждение;
- раздражительность;
- бессонницу;
- головокружение;
- ортостатическую гипотензию;
- судороги.

АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В отличие от леводопы агонисты D-рецепторов ***непосредственно возбуждают рецепторы в неостриатуме*** (см. рис. 12.2).

Неселективные агонисты D_1- и D_2-рецепторов:

- перголид;
- бромокриптин;
- прамипексол.

Препараты этой группы проявляют большую активность в отношении D_2-рецепторов (прамипексол стимулирует D_2- и D_3-рецепторы). Перголид и бромокриптин относят к производным алкалоидов спорыньи.

Бромокриптин — полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина. Противопаркинсоническая активность бромокриптина связана со стимуляцией D_2-рецепторов неостриатума. Кроме того, бромокриптин, стимулируя D_2-рецепторы, уменьшает высвобождение пролактина из передней доли гипофиза (см. п. 28.1, подраздел «Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза»).

Прамипексол по эффективности превосходит бромокриптин. Его назначают как в виде монотерапии, так и в сочетании с леводопой.

Бромокриптин и перголид в основном применяют в сочетании с леводопой, когда не удается получить удовлетворительных результатов монотерапии, а также в случае возникновения синдрома «включения/выключения».

По продолжительности действия агонисты D-рецепторов превосходят леводопу.

В начале применения агонистов D-рецепторов возможны *побочные эффекты*:

- ортостатическая гипотензия;
- тошнота, рвота (вследствие стимуляции D_2-рецепторов пусковой зоны рвотного центра).

Эти проявления можно предупредить, назначив периферический блокатор D-рецепторов домперидон.

При длительном использовании агонистов D-рецепторов возможно развитие *галлюцинаций, психозов, дискинезии.* Для применения прамипексола характерны *повышенная сонливость и внезапное засыпание.*

12.2. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ

Тригексифенидил — центральный холиноблокатор. Он блокирует $М_1$-холинорецепторы неостриатума, уменьшая симптомы паркинсонизма. Препарат оказывает умеренное противопаркинсоническое действие — преимущественно уменьшает тремор и мышечную ригидность, мало влияя на брадикинезию.

Бипериден — центральный холиноблокатор, близкий по свойствам тригексифенидилу.

Показания к назначению центральных холиноблокаторов — начальные стадии болезни Паркинсона и паркинсонизм. Их применяют при лекарственном паркинсонизме (в частности, назначают с целью профилактики и купирования экстрапирамидных расстройств, вызванных антипсихотическими средствами).

Среди побочных эффектов, связанных с блокадой периферических м-холинорецепторов, отмечают нарушение аккомодации, сухость во рту, сердцебиение, запор, задержку мочеиспускания. Побочные эффекты, обусловленные блокадой центральных м-холинорецепторов, — нарушение памяти и концентрации внимания (особенно у пожилых пациентов). При передозировке биперидена возможны возбуждение, галлюцинации.

Противопоказания к применению биперидена: глаукома, гипертрофия предстательной железы, гиперчувствительность к препарату, кормление грудью.

Глава 13

Аналгезирующие средства (аналгетики)



Он спал меньше и меньше; ему давали опиум
и начали прыскать морфином.
Но это не облегчало его. Тупая тоска, которую
он испытывал в полуусыпленном состоянии,
сначала только облегчала его как что-то новое, но потом
она стала так же или еще более мучительна,
чем откровенная боль.
Л.Н. Толстой. «Смерть Ивана Ильича»

Аналгетиками называют препараты, основной эффект которых — избирательное уменьшение или устранение болевой чувствительности (аналгезия) в результате резорбтивного действия ЛВ. ***В терапевтических дозах не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности*** (температурную, тактильную и др.) и ***не нарушают двигательных функций***. В этом заключается их главное отличие от средств для наркоза, которые устраняют ощущение боли, но выключают сознание и другие виды чувствительности, а также от местных анестетиков, которые неизбирательно угнетают все виды чувствительности.

Таким образом, как болеутоляющие средства аналгетики действуют более избирательно по сравнению со средствами для наркоза и местными анестетиками.

Боль — сложная защитная реакция. Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами (ноцицепторами), расположенными в коже, мышцах, капсулах суставов и внутренних органов, надкостнице, и могут стимулироваться механическими, термическими и химическими раздражителями.

В развитии болевой перцепции существенную роль играют ***ванилоидные рецепторы***, которые стимулируются брадикинином, протонами, АТФ, ванилоидами (капсаицином острого перца). Эндогенные соединения (брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины) могут сенсибилизировать эти рецепторы к внешним раздражителям и непосредственно вызывать боль (например, при воспалении).

Ноцицептивные импульсы распространяются по тонким немиелинизированным С- и A_δ-волокнам афферентных нервов и поступают в ЦНС к нейронам задних рогов спинного мозга. Затем через систему вставочных нейронов импульс распространяется по трем направлениям:

- в передние рога спинного мозга к мотонейронам. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом со стороны скелетных мышц;
- в боковые рога спинного мозга к вегетативным нейронам симпатического отдела нервной системы, стимуляция которых приводит к функциональной адаптации внутренних органов (например, повышению АД);
- в головной мозг по восходящим афферентным трактам к высшим структурам восприятия и оценки боли — стволу, ретикулярной формации, таламусу, лимбической системе, коре.

Очевидно, что нейроны задних рогов спинного мозга имеют ключевое значение в восприятии и оценке болевой информации. Активность этих нейронов контролируется супраспинальной антиноцицептивной системой (так называемый ***контроль афферентного входа***). Аксоны нейронов подкорковых структур головного мозга (околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва, голубого пятна) образуют нисходящие тормозные пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга. Активация нисходящей тормозной системы уменьшает выделение «ноцицептивных» медиаторов (глутамат, субстанция Р, BDNF и др.) и снижает активность вставочных нейронов, передающих информацию о боли. Таким образом, активация супраспинальной антиноцицептивной системы тормозит проведение болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга, что приводит к повышению порога болевой чувствительности.

Иммунохимический анализ показал, что на нейронах околоводопроводного серого вещества, большого ядра шва и задних рогов спинного мозга находятся так называемые опиоидные рецепторы, с которыми взаимодействуют эндогенные аналгетические пептиды — энкефалины (содержат 5 аминокислот), динорфины (содержат 17 аминокислот) и эндорфины (содержат 31 аминокислоту).

Выделяют несколько подтипов опиоидных рецепторов, которые различаются чувствительностью к вышеперечисленным эндогенным лигандам и эффектами, вызываемыми активацией этих рецепторов:

- μ-рецепторы активируются β-эндорфином. Выделено три подтипа μ-рецепторов: μ_1, μ_2 и μ_3. Эффекты стимуляции μ-рецепторов:
  - аналгезия;
  - седативный (успокаивающий) эффект;
  - угнетение дыхательного центра;

  - эйфория (положительные эмоции, повышенное настроение, ощущение душевного комфорта, не связанные с реальной действительностью);
  - лекарственная зависимость;
  - брадикардия;
  - миоз;
  - снижение моторики ЖКТ;
- δ-рецепторы активируются метэнкефалином и лейэнкефалином. Эффекты стимуляции δ-рецепторов:
  - аналгезия;
  - угнетение дыхания;
  - снижение моторики ЖКТ;
- к-рецепторы, эндогенными лигандами которых являются динорфины. Эффекты стимуляции к-рецепторов:
  - угнетение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная аналгезия);
  - седативный эффект;
  - миоз;
  - дисфория (отрицательные эмоции, ощущение дискомфорта);
  - небольшое снижение моторики ЖКТ;
  - возможно развитие физической зависимости.

Опиоидные рецепторы связаны с G-белками, стимуляция которых вызывает угнетение активности аденилатциклазы, снижение концентрации цАМФ в клетке и открытие связанных с G-белками калиевых каналов. При этом увеличивается выход ионов калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны нейронов. Вследствие этого в пресинаптических мембранах нейронов блокируется вход ионов кальция в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы и, как следствие, уменьшается выделение медиаторов из пресинаптических окончаний.

Уменьшение выделения ноцицептивных медиаторов (медиаторов боли) из окончаний первичных афферентов в задних рогах спинного мозга — глутамата, нейрокининов, вещества Р снижает активирующее воздействие на вставочные нейроны, участвующие в передаче болевых импульсов в высшие центры. Кроме того, гиперполяризация мембран вставочных нейронов приводит к угнетению их возбудимости и активности.

Нисходящие тормозные пути антиноцицептивной системы образованы аксонами энкефалинергических, ГАМК-ергических, норадренергических, серотонинергических и пуринергических нейронов. В развитии аналгетического действия определенную роль играют каннабиноидные рецепторы.

Аналгезирующие средства по механизму и локализации действия подразделяются на несколько групп.

- Аналгезирующие средства преимущественно центрального действия:
  - опиоидные (наркотические) аналгетики:
    - ✧ агонисты;
    - ✧ частичные агонисты;
    - ✧ агонисты-антагонисты;
  - неопиоидные препараты с аналгетической активностью;
  - аналгетики смешанного действия (опиоидный и неопиоидный компоненты);
- аналгезирующие средства преимущественно периферического действия.

13.1. СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛГЕТИКИ



Первым наркотическим аналгетиком был морфин — алкалоид, выделенный из опия Фридрихом-Вильгельмом Сертюрнером в 1806 г. Изначальное название препарата «морфий» было взято из греческой мифологии и подчеркивало снотворный эффект выделенного из опия вещества. Позже Гей-Люссак переименовал соединение в морфин.

Опий — высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках снотворного мака (*Papaver somniferum*). В состав опия входит приблизительно 20 алкалоидов.

Некоторые из них, в частности морфин и кодеин (***производные фенантрена***), обладают аналгетическими свойствами.

Другие алкалоиды, в частности папаверин (***производные изохинолина***), не обладают аналгезирующими свойствами и оказывают миотропное спазмолитическое действие, т.е. расслабляют гладкие мышцы внутренних органов и кровеносных сосудов.

Агонисты опиоидных рецепторов антиноцицептивной системы оказывают обезболивающее действие без утраты сознания и угнетения других видов чувствительности.

Основные механизмы аналгетического действия опиоидных аналгетиков:

- угнетение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС (нарушение передачи импульсов с окончаний первичных афферентов на вставочные нейроны спинного мозга);

- усиление тормозного влияния нисходящей антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;
- изменение эмоциональной оценки боли.

Действие наркотических аналгетиков опосредуется через опиоидные рецепторы.

Стимуляция ***пресинаптических опиоидных рецепторов***, находящихся на окончаниях первичных афферентов, уменьшает выделение глутамата и субстанции Р. При этом нарушается передача болевых импульсов на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. Стимуляция ***постсинаптических опиоидных рецепторов*** нарушает процесс деполяризации постсинаптической мембраны и угнетает активацию вставочных нейронов под действием медиатора. Все это приводит к нарушению передачи болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальное действие) (рис. 13.1).

Стимуляция опиоидных рецепторов серого околоводопроводного вещества и некоторых других отделов ствола мозга угнетает ингибирующие ГАМК-ергические нейроны и активирует нисходящую антиноцицептивную систему. Это тормозит передачу болевых импульсов по афферентным путям спинного мозга (супраспинальное действие).

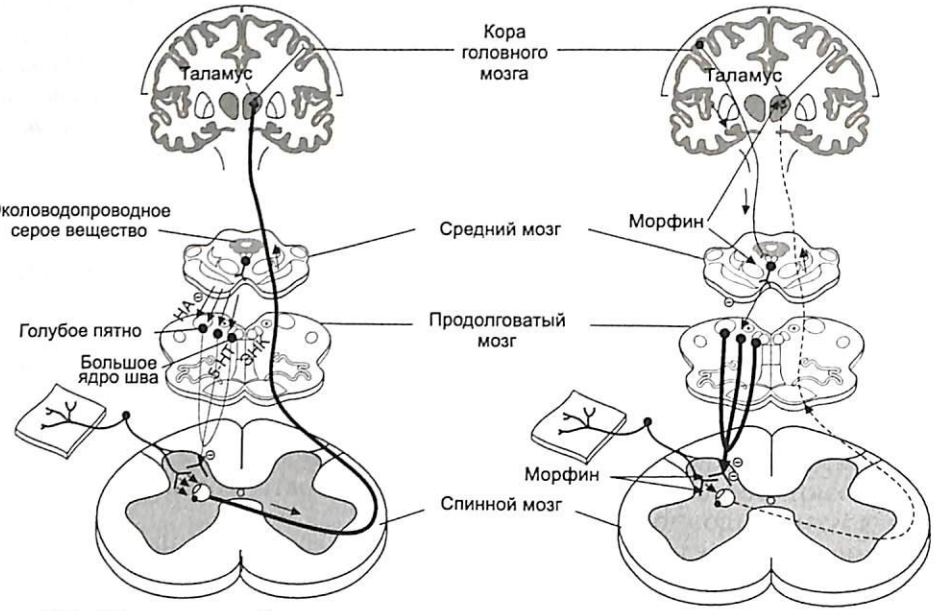

Рис. 13.1. Механизм действия наркотических аналгетиков: НА — норадреналин; ЭНК — энкефалин; 5-НТ — серотонин; • — опиоидный рецептор

Нисходящие тормозные влияния на уровне спинного мозга осуществляются при участии энкефалинов, ГАМК, серотонина и норадреналина (см. рис. 13.1).

В результате действия наркотических аналгетиков на высшие отделы ЦНС изменяется эмоциональная оценка боли, снижается ее восприятие (даже если чувство боли сохраняется, оно меньше беспокоит больного).

Вещества, стимулирующие опиоидные рецепторы, подразделяют на ряд подгрупп.

- Полные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, способные вызвать максимальный для данной системы эффект):
  - природные наркотические аналгетики (опиаты):
    - ✧ морфин (морфина гидрохлорид®, морфилонг℗);
    - ✧ Омнопон▲;
    - ✧ кодеин;
  - синтетические наркотические аналгетики:
    - ✧ тримеперидин (Промедол▲);
    - ✧ фентанил;
    - ✧ ремифентанил;
    - ✧ метадон℗.
- Частичные агонисты опиоидных рецепторов (вещества, всегда вызывающие эффект, меньший максимального).
- Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (стимулируют рецепторы одного и блокируют рецепторы другого подтипа).

К частичным агонистам и агонистам-антагонистам относят препараты: пентазоцин, буторфанол (Стадол▲), налбуфин, бупренорфин.

Полные агонисты опиоидных рецепторов

Природные наркотические аналгетики (опиаты)

Источник получения морфина и других природных наркотических аналгетиков — опий (от греч. *opos* — млечный сок растения). Опий уже использовали в качестве болеутоляющего средства более 6000 лет назад в Древнем Египте, Греции и Риме. Его способность вызывать физическую и психическую зависимость (пристрастие) считается негативным эффектом с XVIII в.

Опий содержит более 20 алкалоидов.

- Алкалоиды ***фенантренового ряда*** (морфин, кодеин) обладают аналгезирующей и противокашлевой активностью.
- Алкалоиды ***изохинолинового ряда*** не оказывают аналгезирующего действия, но обладают спазмолитическим эффектом (папаверин).

Морфин — производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% общей массы).

Действие морфина на организм связано с возбуждением опиоидных рецепторов, расположенных как в ЦНС, так и в периферических тканях.

- Эффекты, обусловленные возбуждением ***центральных*** опиоидных рецепторов:
  - *Аналгезия.*
  - *Эйфория* — возникновение приятных ощущений и немотивированного состояния свободы от тревог и проблем. Поскольку человек чувствует себя комфортно, не ощущает голода, жажды и т.д., это приводит к развитию лекарственной зависимости — непреодолимому желанию повторного приема морфина (морфинизму). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может, наоборот, появляться ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие (дисфория).
  - *Седативный эффект* — состояние покоя, сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон.
  - *Противокашлевое действие* морфина обусловлено угнетением кашлевого центра (к этому эффекту быстро развивается привыкание).
  - *Угнетение дыхания* связано в основном со снижением чувствительности дыхательного центра к углекислому газу (CO_2) и зависит от принятой дозы препарата. Дыхание становится редким и глубоким при введении даже терапевтических доз морфина. При приеме токсических доз препарата дыхание становится очень редким и поверхностным, вплоть до полной его остановки. При отравлении морфином смерть наступает от паралича дыхательного центра. Для восстановления дыхания используют антагонисты опиоидных рецепторов.
  - *Миоз* (сужение зрачков) является характерным диагностическим признаком приема морфина. Возникает в результате возбуждения центра глазодвигательного нерва. Привыкание в отношении миоза развивается медленно.
  - *Брадикардия* обусловлена повышением тонуса центра блуждающих нервов.
  - *Тошнота и рвота* (усиливающиеся при движении) развиваются вследствие стимуляции морфином рецепторов пусковой (триггерной) зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Сам рвотный центр морфин угнетает.

- *Влияние на продукцию гормонов.* Стимулируя центры гипоталамуса, морфин:
  - ✧ *повышает* продукцию пролактина, антидиуретического гормона (вазопрессина), гормона роста (усиление секреции вазопрессина уменьшает диурез);
  - ✧ *снижает* секрецию гонадотропных гормонов, адренокортикотропного гормона (АКТГ), при этом снижается секреция тестостерона и гидрокортизона.
- *Снижение температуры тела ниже нормы* (вне зависимости от ее исходного уровня). Этот эффект обусловлен угнетением центра теплорегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции. Гипотермия отчетливо проявляется при применении больших доз морфина.
- *Повышение тонуса скелетных мышц* (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект реализуется на уровне спинного мозга.
- *Лекарственная зависимость* (психическая и физическая) развивается при повторных приемах морфина. Желание повторного приема препарата сначала связано с вызываемой морфином эйфорией. Однако затем развивается физическая зависимость, которая проявляется абстинентным синдромом. Явления абстиненции возникают при отмене морфина: сначала появляются слезотечение, насморк, потливость, «гусиная кожа». Затем — беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине и др. Все эти явления исчезают при приеме морфина.

• Эффекты, вызванные возбуждением периферических опиоидных рецепторов:
- *Стимуляция выделения гистамина* приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице.
- У больных бронхиальной астмой морфин может вызвать *бронхоспазм* (повышение тонуса бронхов связано с действием на опиоидные рецепторы бронхиальных мышц).
- Снижение пропульсивной моторики желудка и кишечника, повышение тонуса сфинктеров кишечника, уменьшение секреции поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие повышения тонуса сфинктера Одди и желчных протоков) нарушают продвижение содержимого по кишечнику и приводят к развитию *обстипации* (запора). Повышение тонуса гладких мышц желчевыводящих путей может привести к развитию *спастических болей* (колики).
- Повышение под действием морфина тонуса мочеточников может вызвать приступ *почечной колики*, а повышение тонуса

сфинктеров мочеиспускательного канала — *задержку мочеиспускания.*

При повторном применении морфина развивается ***привыкание*** *к аналгетическому действию, возникновению эйфории, угнетению дыхания.* Практически не развивается привыкание к действию на величину зрачка и ЖКТ.

Уменьшение аналгетического действия приводит к необходимости увеличивать дозу препарата для достижения аналогичного эффекта.

При постоянном приеме морфина развивается привыкание (толерантность) к его токсическому действию (угнетение дыхательного центра), поэтому у лиц с зависимостью к морфину высокие и даже смертельные дозы не вызывают токсических эффектов. Однако при прекращении приема морфина (например, во время лечения в стационаре) толерантность быстро исчезает и последующее введение высокой (но прежде переносимой) дозы может привести к смертельному исходу.

Применение морфина

- как *болеутоляющего средства* при выраженных болях, связанных с тяжелыми травмами, ожогами, такими заболеваниями, как злокачественные опухоли, инфаркт миокарда;
- в анестезиологии используют для подготовки больных к операции (премедикация), а также при послеоперационных болях. Снимая сильные боли, морфин препятствует развитию болевого шока;
- *при почечной, кишечной коликах*, обусловленных спазмом гладких мышц. Однако, поскольку морфин повышает тонус гладких мышц, в этих случаях его назначают вместе со спазмолитическими средствами (атропином, папаверином);
- при *остром отеке легких.*

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании двух гидроксильных групп он превращается в активный метаболит — диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через ГЭБ в ткани мозга и оказывает аналгетический эффект. В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина и далее до морфина. Таким образом, героин может рассматриваться как пролекарство по отношению к морфину.

Наличие в молекуле морфина двух свободных гидроксильных групп позволяет ему легко конъюгировать с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуронид обладает большей аналгетической активностью и действует несколько продолжительнее, чем морфин.

Значительная часть морфина превращается в полярные метаболиты, которые быстро экскретируются почками (85%). 9–12% морфина выводится с мочой в неизмененном виде. У больных с почечной

недостаточностью может происходить накопление активных метаболитов, что ведет к более продолжительной и выраженной аналгезии.

Небольшая часть глюкуронидов морфина (7–10%) экскретируется с желчью и поступает в просвет ЖКТ, откуда морфин может снова всасываться в кровь или (при лечении отравления морфином) может быть удален при промывании желудка слабым раствором калия перманганата.

Побочные эффекты морфина:

- тошнота, рвота;
- спазм гладких мышц;
- обстипация;
- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- урежение дыхания;
- при повторном применении — привыкание, лекарственная зависимость.

У новорожденных, вследствие слабого развития ГЭБ, морфин в высоких концентрациях способен проникать в мозг и вызывать интоксикацию с угнетением дыхания.

При ***остром отравлении*** морфином развиваются коматозное состояние, редкое поверхностное дыхание, брадикардия. Диагностический признак интоксикации опиоидами — резкое сужение зрачков (однако следует помнить, что при асфиксии зрачки расширяются). Тяжелое отравление приводит к смертельному исходу вследствие остановки дыхания.

Основные мероприятия ***при отравлении*** морфином:

- *удаление морфина из организма* — проводят промывание желудка 0,05% раствором калия перманганата, который вызывает окисление морфина, и теплой водой со взвесью активированного угля, адсорбирующего морфин. Затем назначают солевое слабительное;
- *восстановление дыхания* — внутримышечно или внутривенно вводят антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон. При глубоком угнетении дыхания проводят искусственную вентиляцию легких.

Омнопон▲ — препарат, содержащий смесь алкалоидов опия фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового (наркотин, папаверин) ряда. Препарат содержит 48–50% морфина, поэтому близок к нему по фармакологическим свойствам. Показания к применению аналогичны таковым для морфина. За счет папаверина Омнопон▲ обладает спазмолитическими свойствами, поэтому имеет преимущество перед морфином при болях, обусловленных спазмом гладкомышечных органов (почечной, печеночной, кишечной коликах). Вводят препарат парентерально (подкожно, внутривенно).

Кодеин — производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации). Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируют из морфина (метилированное производное). Обладает всеми свойствами наркотических аналгетиков. По аналгетическому действию примерно в 10 раз слабее морфина. По сравнению с морфином, кодеин в большей степени угнетает кашлевой центр, поэтому наиболее часто его применяют в качестве противокашлевого средства (см. п. 16.3 «Противокашлевые средства»).

Синтетические наркотические аналгетики

Тримеперидин — синтетический наркотический аналгетик, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), оригинальный отечественный препарат. Тримеперидин по аналгетической активности в 2—4 раза уступает морфину, но *в меньшей степени угнетает дыхательный центр* (поэтому может использоваться во время беременности, для обезболивания родов и у детей). Препарат *несколько повышает тонус и сократительную активность миометрия.* В отличие от морфина, тримеперидин оказывает ***спазмолитический эффект*** (на мочеточники, бронхи) и менее выраженное спазмогенное действие (на кишечник, желчевыводящие пути), поэтому может применяться при почечных и печеночных коликах. Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны таковым у морфина.

Фентанил — производное фенилпиперидина, полный агонист опиоидных рецепторов (в большей степени стимулирует μ-рецепторы). Препарат в 100—400 раз ***активнее*** морфина (для получения одинакового аналгетического эффекта доза фентанила должна быть в 100—400 раз меньше дозы морфина). По ***эффективности*** фентанил ***также превосходит*** морфин — устраняет боли, при которых морфин неэффективен. Вследствие высокой липофильности препарат быстро проникает в ткани мозга, но затем перераспределяется и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Именно поэтому фентанил оказывает очень быстрое (эффект наступает через 1—3 мин после внутривенного введения) и кратковременное (20—30 мин) обезболивающее действие.

Фентанил сильнее, чем морфин, угнетает дыхательный центр. После его применения возможна также кратковременная ригидность (повышение тонуса) мышц грудной клетки.

Препарат применяют парентерально (внутривенно, внутримышечно) главным образом для быстрого обезболивания до и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда.

Фентанил используют как отдельно, так и в комбинации с нейролептиком дроперидолом. Дроперидол потенцирует обезболивающее

действие фентанила, а также устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством.

Таламонал[р] (комбинированный препарат фентанила и дроперидола) применяют для нейролептаналгезии (***метод обезболивания с сохранением сознания при хирургических операциях***), а также для купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда и при травмах.

Ремифентанил — производное фентанила. Препарат обладает значительно более коротким периодом полуэлиминации, что позволяет считать его так называемым интраоперационным аналгетиком. В РЗЛС РФ аннулирован.

Метадон[р] — производное фенилгептиламина. Сходен по эффектам с морфином, оказывает более слабое, но продолжительное действие. Назначают внутрь. Привыкание и физическая зависимость развиваются значительно медленнее, чем при применении морфина. Абстиненция после прекращения приема метадона[р] менее выражена (мягкая абстиненция), но продолжительнее, чем при отмене морфина. Эти свойства метадона[р] позволяют использовать его в ряде стран для детоксикации и поддерживающего лечения лекарственной зависимости к опиоидам, в частности к героину.

Родственное метадону[р] соединение левометадил ацетат[р] (1-α-ацетилметадон) оказывает еще более продолжительное действие. Применяют его внутрь 1 раз в 2–3 дня. Это наиболее оптимальный препарат для проведения детоксикации. Оба препарата в РЗЛС РФ отсутствуют.

Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин — частичный агонист μ-опиоидных рецепторов. По аналгетической активности в 20–30 раз превышает морфин и действует длительнее (6–8 ч). ***По эффективности сравним с*** морфином. Вводят парентерально и сублингвально. При сублингвальном применении бупренорфина действие наступает через 25–35 мин и продолжается 8–12 ч. Применяют *для неотложной помощи при массовых травматических поражениях — оказывает противошоковое действие, облегчает транспортировку пострадавших.*

Пентазоцин — производное бензоморфана, синтетический наркотический аналгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов (агонист κ- и δ-рецепторов, антагонист μ-рецепторов). Аналгетические свойства обусловлены преимущественно стимуляцией κ-рецепторов.

Уступает морфину по аналгетической активности, но в меньшей степени угнетает дыхание. Поскольку пентазоцин не вызывает эйфорию (возникновение которой обусловлено стимуляцией μ-рецепторов) и может вызывать дисфорию, ***при его применении менее вероятно возникновение лекарственной зависимости***. Пентазоцин проявляет свойства антагониста — вытесняет морфин из связи с опиоидными рецепторами и приводит к развитию абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим аналгетикам.

Препарат исключен из РЗЛС РФ.

Буторфанол — агонист-антагонист опиоидных рецепторов (агонист κ-рецепторов и антагонист μ-рецепторов). Применяют *для премедикации* перед хирургическими операциями, *во время операций* и для послеоперационного обезболивания. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание, меньше риск возникновения лекарственной зависимости. Так же, как и пентазоцин, буторфанол повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, поэтому его *не рекомендуют применять при инфаркте миокарда*. Вызывает такие же побочные эффекты, что и пентазоцин.

Налбуфин — агонист κ-рецепторов и антагонист μ-рецепторов. По аналгетической активности близок к морфину, но в меньшей степени угнетает дыхание. В отличие от пентазоцина и буторфанола ***не влияет на гемодинамику***. Препарат применяют для купирования болевых синдромов (в том числе при инфаркте миокарда). Продолжительность действия — до 6 ч.

Антагонисты наркотических аналгетиков

В качестве антагонистов наркотических аналгетиков используют **налоксон** и **налтрексон**. Эти препараты блокируют μ-, δ- и κ-рецепторы, поэтому устраняют как аналгезирующее действие наркотических аналгетиков, так и другие эффекты (в том числе эйфорию, угнетение дыхания).

Налоксон (налоксона гидрохлорид®) — производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ-, δ- и κ-рецепторов.

Препарат применяют ***при интоксикации наркотическими аналгетиками для конкурентного вытеснения их из связи с рецепторами дыхательного центра***. Вводят внутривенно. Действует 2–4 ч. Устраняет не только угнетение дыхания, но и многие другие эффекты опиоидных аналгетиков, в том числе агонистов-антагонистов. Менее эффективен при передозировке бупренорфина. Налоксон вызывает синдром абстиненции у лиц с лекарственной зависимостью к опиоидам.

Налтрексон эффективен при приеме внутрь, действует до 24 ч. Уменьшает или предотвращает развитие эффектов, вызываемых опиоидами. Снижает потребность в алкоголе. Используется при алкогольной зависимости, а также для предотвращения эйфории, вызываемой опиоидами, при лечении наркомании.

Алвимопан[℘] — антагонист периферических опиоидных рецепторов, используется для лечения послеоперационной кишечной непроходимости и констипации, обусловленной опиоидами. При этом алвимопан[℘] не устраняет вызванную опиоидами аналгезию. В РЗЛС РФ не зарегистрирован.

НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНАЛГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Препараты различных фармакологических групп с аналгетическим компонентом действия

Парацетамол (Панадол[▲], Эффералган[▲]) — ненаркотический аналгетик, производное парааминофенола, активный метаболит фенацетина. Обладает ***болеутоляющим*** и ***жаропонижающим*** действием. Противовоспалительная активность отсутствует. Аналгетическое действие связано с ингибированием ЦОГ в ЦНС.

Препарат используют:

- при головной боли;
- для снижения температуры тела при лихорадке;
- при миалгии, невралгии, суставных болях.

По эффективности парацетамол сопоставим с ацетилсалициловой кислотой. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Однако токсическая доза парацетамола лишь в три раза выше терапевтической. При передозировке препарат оказывает ***гепатотоксическое действие***, вызывая некроз клеток печени, что связано с образованием токсичного метаболита парацетамола — N-ацетил-п-бензохинонимина. С целью предупреждения развития токсических эффектов препарата в течение первых 12 ч после отравления вводят ацетилцистеин или метионин.

Клонидин (Клофелин[▲]) — α_2-адреномиметик. Препарат используют как антигипертензивное средство. Обладает ***выраженным аналгетическим действием***, которое объясняют усилением нисходящих тормозных влияний (опосредуемых α_2-адренорецепторами) на проведение болевых импульсов в афферентных путях спинного мозга. Клонидин препятствует развитию вегетативных нарушений, вызванных болью. Используют для уменьшения боли при оперативных вмешательствах, в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях.

Амитриптилин и имипрамин (имизин[р]) — трициклические антидепрессанты. За счет угнетения обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина активируют нисходящую антиноцицептивную систему, тормозящую передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга. Препараты эффективны при хронических болях, используют при невралгии различной этиологии, фантомных болях.

Карбамазепин (Тегретол[▲]) и фенитоин (Дифенин[▲]) — блокаторы натриевых каналов, их применяют как противоэпилептические средства. В качестве аналгетиков применяют при невралгии тройничного нерва, сопровождающейся приступами сильных болей.

Габапентин — противоэпилептическое средство. Аналгетическое действие связано со стимуляцией ГАМК-ергической передачи в головном мозге. В качестве аналгетика применяют при мигрени, нейропатических болях.

Баклофен — агонист ГАМК-рецепторов. Применяют при болезненных мышечных спазмах, спастичности.

Кетамин — производное фенциклидина, неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, обладает выраженным аналгетическим действием. Применяют для общего обезболивания (диссоциативной анестезии).

Динитрогена оксид (Азота закись[▲]) применяют ингаляционно (см. п. 8.1 «Средства для ингаляционного наркоза»), обладает выраженными аналгетическими свойствами. Используют для уменьшения болей при инфаркте миокарда, для обезболивания родов, в послеоперационном периоде.

Кроме того, некоторое аналгетическое действие оказывают антагонисты H_1-рецепторов (например, дифенгидрамин), а также соматостатин, кальцитонин.

АНАЛГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ (ОПИОИДНЫЙ И НЕОПИОИДНЫЙ КОМПОНЕНТЫ)

Трамадол (Трамал[▲]) — центральный неселективный агонист μ-, δ- и κ-рецепторов. Аналгетический эффект препарата дополнительно опосредуется за счет влияния на адренергическую и серотонинергическую передачу. Под действием трамадола нарушается нейрональный захват норадреналина и серотонина в нисходящих антиноцицептивных путях, в результате чего усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга.

Трамадол по активности ***уступает*** морфину. Аналгетическое действие практически не сопровождается угнетением дыхания, снижением моторики ЖКТ, повышением тонуса мочевыводящих путей. В

сравнении с морфином препарат ***обладает незначительным наркогенным потенциалом*** (меньше риск развития лекарственной зависимости), не входит в перечень наркотиков.

Применяют трамадол для купирования послеоперационных болей и других болевых синдромов (при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, травмах). Назначают парентерально, внутрь и ректально.

13.2. АНАЛГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ (НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — большая группа соединений, обладающих противовоспалительным, аналгезирующим и жаропонижающим свойствами. Эти свойства НПВС связаны с их способностью нарушать образование простагландинов E_2 и I_2 за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Простагландины, являясь медиаторами воспаления, вызывают следующие эффекты.

- Расширяют артериолы, а также усиливают действие других медиаторов воспаления (гистамина и брадикинина) на проницаемость сосудов. Это приводит к увеличению сосудистой проницаемости, выходу плазмы в окружающие ткани (экстравазации), инфильтрации и отеку тканей.
- Повышают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, гистамину и некоторым другим веществам — медиаторам боли.
- Простагландин E_2 оказывает стимулирующее действие на центр теплорегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.

Простагландины E_2 и I_2 образуются из арахидоновой кислоты. Происходит это следующим образом.

- Сначала из арахидоновой кислоты под действием ЦОГ синтезируются циклические эндопероксиды.
- Далее из нестабильных циклических эндопероксидов образуются простагландины (в том числе простагландины E_2, I_2) и тромбоксан.

НПВС ингибируют ЦОГ и таким образом нарушают образование простагландинов E_2 ***и*** I_2. Это определяет их основные фармакологические эффекты — противовоспалительный, аналгезирующий и жаропонижающий.

В качестве противовоспалительных и болеутоляющих средств при артритах, миозитах, невритах применяют различные НПВС, в том числе кислоту ацетилсалициловую (Аспирин▲), ибупрофен (Бруфен СР▲), диклофенак (Вольтарен▲).

Как болеутоляющие средства НПВС (ацетилсалициловую кислоту) применяют при головных болях. Препараты эффективны также при предменструальном синдроме (при котором возникновение болей обусловлено простагландинами; подробнее об этих ЛВ см. п. 30.2 «Нестероидные противовоспалительные средства»).

Только в качестве болеутоляющих средств используют метамизол натрия и кеторолак.

Метамизол натрия (Анальгин▲) применяют при:

- болях, связанных с воспалительными процессами (миалгиях, невралгиях, артралгиях);
- головной боли;
- менструальных болях.

Вводят внутрь и парентерально.

Метамизол натрия входит в состав комбинированного препарата Баралгин▲, который содержит также вещества спазмолитического действия питофен и фенпивериния бромид. Баралгин▲ применяют при болях, связанных со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно.

При систематическом применении метамизол натрия может вызвать ***лейкопению***, возможен агранулоцитоз, поэтому его применение ограничено, препарат не рекомендуется принимать длительно.

Кеторолак (Кетанов▲) обладает выраженной аналгетической активностью, но оказывает меньшее по сравнению с другими НПВС противовоспалительное действие. Кеторолак хорошо всасывается из ЖКТ, при введении внутрь биодоступность составляет 80–100%.

Применяют кеторолак внутрь и парентерально для купирования послеоперационных болей (в качестве альтернативы опиоидным аналгетикам), а также при болях, вызванных травмами, при опухолевых заболеваниях и т.д. Препарат показан также при невралгии тройничного нерва.

При длительном применении кеторолак вызывает *побочные эффекты*, характерные и для других НПВС:

- изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (в связи с угнетением синтеза простагландинов E_2 и I_2, обладающих гастропротекторным действием);
- нарушение функции почек (изменение фильтрации в почечных клубочках) и др.

Подробнее о побочных эффектах НПВС см. п. 30.2 «Нестероидные противовоспалительные средства».

Глава 14
Психотропные средства



Рано утром до восхода солнца к хозяйке пришли печники.
Иван Дмитрич хорошо знал, что они пришли затем,
чтобы перекладывать в кухне печь, но страх подсказал ему,
что это полицейские, переодетые печниками.
Он потихоньку вышел из квартиры и, охваченный ужасом,
без шапки и сюртука, побежал по улице.
За ним с лаем гнались собаки, кричал где-то позади мужик,
в ушах свистел воздух, и Ивану Дмитричу казалось,
что насилие всего мира скопилось за его спиной и гонится за ним. Его задержали, привели домой и послали хозяйку за доктором.
Доктор Андрей Ефимыч, о котором речь впереди,
прописал холодные примочки на голову и лавровишневые
капли, грустно покачал головой и ушел, сказав хозяйке,
что уж больше он не придет, потому что не следует мешать
людям сходить с ума. Так как дома не на что было жить
и лечиться, то скоро Ивана Дмитрича отправили в больницу
и положили его там в палате для венерических больных.
Он не спал по ночам, капризничал и беспокоил больных
и скоро, по распоряжению Андрея Ефимыча, был переведен
в палату № 6.
Через год в городе уже совершенно забыли про Ивана
Дмитрича, и книги его, сваленные хозяйкой в сани под навесом, были растасканы мальчишками.
А.П. Чехов. «Палата № 6»

Год написания рассказа указан специально, первый психотропный препарат хлорпромазин появился в 1952 г. С этого года и началась эпоха психофармакологии.

Психотропными средствами называют препараты, основное влияние которых направлено на психическое и эмоциональное состояние человека.

По фармакологическим свойствам среди психотропных средств различают:

- нейролептики (антипсихотические средства);
- антидепрессанты;
- соли лития (нормотимические средства);
- анксиолитики (транквилизаторы);

- седативные средства;
- психостимуляторы;
- ноотропные средства.

14.1. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Но вот по ржи пробежали волны, и легкий вечерний ветерок нежно коснулся его непокрытой головы. Через минуту опять порыв ветра, но уже сильнее, — зашумела рожь, и послышался сзади глухой ропот сосен. Коврин остановился в изумлении. На горизонте, точно вихрь или смерч, поднимался от земли до неба высокий черный столб. Контуры у него были неясны, но в первое же мгновение можно было понять, что он не стоял на месте, а двигался с страшною быстротой, двигался именно сюда, прямо на Коврина, и чем ближе он подвигался, тем становился все меньше и яснее. Коврин бросился в сторону, в рожь, чтобы дать ему дорогу, и едва успел это сделать... Монах в черной одежде, с седою головой и черными бровями, скрестив на груди руки, пронесся мимо...

А.П. Чехов. «Черный монах»

Психотические расстройства — это собирательное название группы разнородных психических расстройств, характеризующихся нарушением связи с реальностью или ее полной потерей, часто сопровождающихся продуктивной симптоматикой — бредом, галлюцинациями и т.д.

Антипсихотические средства (нейролептики) — ЛВ, обладающие антипсихотическими свойствами, т.е. способностью устранять продуктивную и негативную симптоматику психозов, в виде расстройства мышления (бред), восприятия (слуховые, зрительные, обонятельные галлюцинации), двигательной активности (психомоторное возбуждение).

Шизофрения (от греч. «расщепление души» — *шизо* — расщепляю, *френ* — душа) — хроническое заболевание, с психотическими симптомами и характерными признаками: потерей связи с реальностью, галлюцинациями, бредом, нарушениями мышления и жизнедеятельности человека в профессиональной и социальной сферах. Заболевание регистрируют примерно у 1% населения.

Основные симптомы шизофрении

- **«Позитивные»** (дополнительно к норме) или «психотическая сфера»:
  - **бред** — компонент продуктивной симптоматики. Представляет собой совокупность идей и представлений, которые появились не в результате обработки поступившей информации и новой информацией не корректируются;

  - **галлюцинации** (в нашем примере образ монаха) — образ, возникающий в сознании без внешнего раздражителя. Галлюцинации не следует путать с иллюзией — искаженным восприятием реально существующего объекта (например, в темной комнате висящее на вешалке пальто можно принять за человека);
  - **причудливое поведение**.
- «**Негативные**» (дефицитарные по отношению к норме):
  - снижение мотивации;
  - эмоциональная индифферентность;
  - бедность речи;
  - ангедония (снижение способности испытывать удовольствие);
  - асоциальность.
- Третья сфера — **нарушения мышления**:
  - снижение памяти;
  - нарушение способности логически мыслить, решать проблемы.

Существуют различные теории возникновения психозов и сопутствующих им заболеваний. По-видимому, ***генетические нарушения*** играют ключевую роль в этиологии шизофрении, однако тип наследования заболевания относится не к разряду моногенных («менделевских»), а к комбинированной патологии многих генов, зависящей и от окружающей среды.

Патогенез шизофрении связан с нарушениями развития отдельных областей головного мозга, вызванных неправильной миграцией нейронов у плода. В результате возникают ***нарушения цитоархитектоники коры***, а происходящие при этом в головном мозге процессы иллюстрирует так называемая **«биохимическая» («дофаминовая») теория**.

Согласно этой теории, гиперактивность мезолимбической части дофаминергической системы головного мозга приводит к перевозбуждению D_2-рецепторов этой области, вызывая «позитивные» симптомы. При этом активность мезокортикальной дофаминергической системы снижена, что приводит к гипостимуляции соответствующих D_2-рецепторов и развитию «негативных» симптомов. В последнее время активно изучается роль центральных серотонинергических структур в развитии психотических реакций и взаимные (реципрокные) отношения этих структур с дофаминергической системой головного мозга.

Основной эффект нейролептиков — **антипсихотическое действие** — связывают *с блокадой D_2-рецепторов мезолимбической системы*. Этим действием определяется их способность устранять *позитивную* симптоматику психозов (бред, галлюцинации).

Некоторые нейролептики — *антагонисты 5-HT_2-рецепторов*. Блокада этого типа рецепторов **уменьшает выраженность *негативной* симптоматики и когнитивных нарушений** у больных шизофренией.

Седативное действие связывают с блокадой центральных гистаминовых H_1-рецепторов, α-адренорецепторов и холинорецепторов.

Эффекты, вызываемые нейролептиками, определяются *блокадой дофаминергической системы* головного мозга, в их число входят экстрапирамидные нарушения в виде лекарственного паркинсонизма, острой (лицо и шея) и поздней дискинезии мышц.

По способности вызывать лекарственный паркинсонизм различают нейролептики:

- **«типичные»**, блокирующие D-рецепторы и поэтому вызывающие наряду с антипсихотическим действием экстрапирамидные расстройства;
- **«атипичные»** (препараты второго поколения), механизм действия которых в меньшей степени связан с блокадой D-рецепторов, поэтому лекарственный паркинсонизм для них не характерен.

Типичные нейролептики *практически не влияют на негативную симптоматику психоза и когнитивные нарушения*, *способствуют развитию экстрапирамидных расстройств* за счет блокады D_2-рецепторов нигростриатной системы.

Препараты этой группы ***устраняют в основном позитивные симптомы психоза*** в результате блокады D_2-рецепторов в мезолимбической области головного мозга.

Блокируя D_2-рецепторы тубероинфундибулярной системы, эти препараты вызывают в гипоталамусе и гипофизе *гормональные сдвиги*: увеличивают секрецию пролактина (вызывая галакторею у женщин и гинекомастию у мужчин) и снижают секрецию гормона роста.

Противорвотное (*антиэметическое*) *действие* типичных антипсихотических средств обусловлено в основном блокадой D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра.

При однократном приеме нейролептики *снижают тонус скелетной мускулатуры и двигательную активность*, ослабляя активирующее влияние ретикулярной формации на спинной мозг.

Понижают температуру тела за счет угнетения центра терморегуляции, увеличивают теплоотдачу за счет расширения кровеносных сосудов кожи и других механизмов.

Потенцируют действие средств для наркоза, снотворных, наркотических аналгетиков, что используется для *нейролептаналгезии*.

Периферические нарушения обусловлены влиянием на вегетативную иннервацию — *м-холиноблокирующим* («атропиноподобным») и *адреноблокирующим* влиянием, проявляющимся гипотензией.

Блокада периферических гистаминовых рецепторов может сопровождаться угнетением моторики гладкой мускулатуры, снижением АД и антигистаминными эффектами.

Атипичные нейролептики ***эффективны как в отношении продуктивной симптоматики, так и в отношении негативной симптоматики и когнитивных расстройств, не вызывают существенных экстрапирамидных расстройств.***

Механизм антипсихотического действия атипичных нейролептиков до конца не ясен. Было предложено несколько гипотез, включая блокаду 5-НТ-рецепторов подтипа $5HT_2A$, реципрокное взаимодействие серотонинергических $5HT_2A$-рецепторов и дофаминергических D_2-рецепторов, что позволяет достигнуть оптимального сбалансирования воздействия на D_2-рецепторы атипичным нейролептиком, быструю, неустойчивую связь, с D_2-рецепторами и др.

ТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Алифатические производные:
  - хлорпромазин (Аминазин▲);
  - левомепромазин (Тизерцин▲).
- Пиперазиновые производные:
  - перфеназин (Этаперазин▲);
  - трифлуоперазин (Трифтазин▲);
  - флуфеназин;
  - флуфеназин деканоат⊗ (модитен-депо⊗).
- Пиперидиновые производные:
  - тиоридазин (сонапакс▲);
  - пипотиазин.
- Производные бутирофенона:
  - галоперидол;
  - дроперидол.
- Производные тиоксантена:
  - хлорпротиксен (Труксал▲);
  - зуклопентиксол;
  - флупентиксол.

Хлорпромазин — один из основных представителей нейролептиков группы фенотиазинов. Препарат оказывает *антипсихотическое*, выраженное *седативное*, *анксиолитическое* действие, потенцирует действие наркозных, снотворных и ряда других средств, угнетающих ЦНС.

Антипсихотическое действие препарата определяется его способностью *устранять позитивную симптоматику психоза* и реализуется путем блокады постсинаптических D_2-рецепторов в мезолимбической системе.

Седативное действие хлорпромазина обусловлено угнетающим влиянием препарата на восходящую ретикулярную формацию ствола мозга вследствие блокады α-адренорецепторов. Проявляется в виде общего успокоения, устранения аффективных реакций, понижения двигательной активности при эмоциональном, психическом и двигательном возбуждении.

Способность хлорпромазина блокировать центральные гистаминергические и холинергические структуры усиливает седативное действие, в больших дозах вызывает *снотворный эффект* (поверхностный сон).

Результат *анксиолитического действия* хлорпромазина — ослабление чувства страха, тревоги, беспокойства, психической напряженности.

Центральное мышечно-расслабляющее действие препарата обусловлено угнетением супраспинальной регуляции мышечного тонуса.

Препарат оказывает *противорвотное действие*, обусловленное блокадой D_2-рецепторов в пусковой (триггерной) зоне рвотного центра. Этот эффект иногда используют для купирования тяжелой рвоты.

Гипотермическое действие связано с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе. Препарат увеличивает теплоотдачу и способствует развитию гипотермии при снижении температуры окружающей среды. Этот эффект может быть использован при **искусственной гипотермии** (охлаждении организма на фоне выключения центра терморегуляции хлорпромазином). Усилению гипотермического действия способствует вызываемая хлорпромазином блокада α-адренорецепторов сосудов кожи, что увеличивает теплоотдачу с кожных покровов.

Хлорпромазин *увеличивает секрецию пролактина* в передней доле гипофиза, что обусловлено блокадой D_2-рецепторов и устранением действия дофамина на продукцию этого гормона. Повышение уровня пролактина в крови приводит к усилению лактации, снижению продукции гонадотропных гормонов и расстройству менструального цикла, а также развитию галактореи у женщин и гинекомастии, импотенции у мужчин.

Для хлорпромазина характерны *экстрапирамидные нарушения* (лекарственный паркинсонизм), связанные с блокадой D_2-рецепторов в неостриатуме.

Блокада периферических α-адренорецепторов сосудов приводит к *понижению АД*, ортостатической гипотензии. Гипотензия же может привести к *рефлекторной тахикардии*. В механизме развития гипотензивного эффекта определенную роль играет угнетение хлопромазином активирующего влияния сосудодвигательного центра на периферические сосуды.

Для периферического м-холиноблокирующего эффекта характерны *снижение секреции слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез, снижение моторики ЖКТ*. Возможно развитие и других атропиноподобных эффектов.

Хлорпромазин обладает *антигистаминным действием*, что обусловлено его способностью блокировать гистаминовые H_1-рецепторы.

Наиболее частый и тяжелый побочный эффект — **экстрапирамидные расстройства**.

- *Симптомы паркинсонизма* (тремор, мышечная ригидность, двигательная заторможенность). Эти симптомы постепенно нарастают. Исчезают после отмены препарата. Могут быть уменьшены назначением центральных холиноблокаторов (см. гл. 12 «Противопаркинсонические средства»).
- *Острая дистония* (спастические сокращения лица, шеи, спины), которую регистрируют после приема первых доз препарата.
- *Акатизия* (неусидчивость, двигательное беспокойство).
- При длительном применении хлорпромазина (в течение нескольких лет) возможно развитие *поздней* (*тардивной*) *дискинезии* (непроизвольные чрезмерные движения лица, губ, шеи). Отсроченная дискинезия не исчезает после отмены препарата и не поддается лечению.

Опасное осложнение терапии — **злокачественный нейролептический синдром** (повышение тонуса скелетных мышц, гипертермия, нестабильность АД, тахикардия и др.).

Левомепромазин по механизму действия и фармакологическим свойствам близок к хлорпромазину. По способности потенцировать эффекты наркотических веществ и аналгетиков, по гипотермическому, адреноблокирующему, противогистаминному действию превосходит хлорпромазин, а по холиноблокирующей активности и противорвотному действию ему уступает. Способен давать обезболивающий эффект.

Трифлуоперазин — *один из наиболее активных антипсихотических препаратов* с умеренным активирующим (энергизирующим) эффектом. Такое разнополярное действие трифлуоперазина и других производных группы пиперазина на психические функции получило название **инцизивного** (режущего). Препарат оказывает более выраженное действие на продуктивную симптоматику психозов, чем хлорпромазин.

По *противорвотному* действию трифлуоперазина превосходит хлорпромазин в 20 раз, поэтому ***препарат применяется как противорвотное средство при лучевой болезни***.

В сравнении с хлорпромазином трифлуоперазин дает слабый адреноблокирующий эффект, менее выражено также седативное и гипо-

тензивное действие. Препарат в меньшей степени, чем хлорпромазин, потенцирует действие снотворных средств, средств для наркоза, алкоголя, но чаще вызывает экстрапирамидные расстройства.

Флуфеназин оказывает сильное антипсихотическое действие (в сочетании с активирующим эффектом), вызывает экстрапирамидные побочные эффекты. По сравнению с хлорпромазином оказывает менее выраженное седативное действие и меньше влияет на АД.

Флуфеназин деканоат® (модитен депо®) — *препарат пролонгированного действия*, его получают этерификацией флуфеназина остатком каприновой кислоты. Это увеличивает относительную молекулярную массу препарата и придает высокую липофильность. После однократной внутримышечной инъекции масляного раствора препарат постепенно высвобождается и обеспечивает лечебный эффект в течение 1–2 нед и более.

Тиоридазин по сравнению с хлорпромазином обладает менее выраженными антипсихотическими и седативными свойствами, не вызывает сонливости, подавленности, оказывает антидепрессивное действие при эндогенных депрессиях, имеет выраженную холиноблокирующую активность.

По сравнению с хлорпромазином реже вызывает экстрапирамидные расстройства, двигательные нарушения при его применении также развиваются реже, чем при использовании других нейролептиков.

В связи с меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с другими производными фенотиазина тиоридазин ***показан к применению у пациентов пожилого возраста***.

При употреблении препарата в высоких дозах возможны кардиотоксический эффект и дегенерация сетчатки.

Показания к применению **галоперидола** аналогичны таковым для хлорпромазина. Галоперидол чаще используют в качестве активного антипсихотического препарата с седативным эффектом ***для купирования психомоторного возбуждения***. Эффективен у больных, резистентных к другим нейролептическим средствам. Препарат *часто вызывает экстрапирамидные расстройства*, поэтому противопоказанием для его применения считают заболевания ЦНС с экстрапирамидной симптоматикой. Галоперидол в меньшей степени блокирует периферические α-адренорецепторы и практически не вызывает снижения АД.

Дроперидол оказывает ***сильное, но кратковременное*** антипсихотическое действие. Его 0,25% раствор применяют ***для купирования острых приступов психомоторного возбуждения***. В сочетании с наркотическим аналгетиком фентанилом дроперидол (в составе комбинированного препарата таламонал®) используют для нейролептаналгезии [(см. п. 13.1, подраздел «Опиоидные (наркотические) аналгетики»)].

Хлорпротиксен по спектру фармакологических свойств близок к хлорпромазину (оказывает седативное действие, потенцирует действие наркозных, снотворных средств, наркотических аналгетиков, обладает значительной противорвотной активностью, адреноблокирующими и холиноблокирующими свойствами), но уступает хлорпромазину по выраженности антипсихотического действия. Отличием хлорпротиксена от хлорпромазина считается наличие у хлорпротиксена ***слабой антидепрессивной активности***.

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты этой группы, в отличие от «типичных» нейролептиков, реже и в меньшей степени вызывают экстрапирамидные расстройства и нейроэндокринные нарушения, связанные с блокадой D_2-рецепторов. Эффективны при терапии негативной симптоматики и ряда когнитивных нарушений.

Отсутствие у атипичных нейролептиков существенных экстрапирамидных расстройств обусловлено высокими значениями соотношения вызываемой ими блокады 5-HT_{2A}-рецепторов и D_2-рецепторов.

Известно, что центральные серотонинергические и дофаминергические структуры находятся в реципрокных отношениях. Блокада 5-HT_{2A}-рецепторов в нигростриатной и тубероинфундибулярной системах реципрокно повышает дофаминовую активность в этих структурах, что уменьшает выраженность побочных эффектов (экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии и др.), свойственных типичным нейролептикам.

К «атипичным» нейролептикам относятся препараты различных химических групп.

Клозапин — высокоэффективное антипсихотическое средство с седативным эффектом. Не вызывает заторможенности, редко (в 1% случаев) вызывает экстрапирамидные нарушения. Препарат *устраняет негативную симптоматику* (интровертность, бедность речи) у больных шизофренией, преимущественно блокируя D_4-рецепторы (в сравнении с D_2-рецепторами) и 5-HT_{2A}-рецепторы, а также м-холинорецепторы и α_1-адренорецепторы головного мозга.

Клозапин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, быстро распределяется, легко проникает через ГЭБ. С белками плазмы крови связывается на 95%; в печени инактивируется до неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — примерно 12 ч.

Наиболее серьезный *побочный эффект* клозапина — ***гранулоцитопения*** (вплоть до агранулоцитоза), поэтому *лечение препаратом следует проводить под контролем состава периферической крови.*

Оланзапин блокирует 5-HT_{2A}-рецепторы, D_1-, D_2-, D_3-, D_4-рецепторы, α_1-адренорецепторы, м-холинорецепторы, H_1-рецепторы. В сравнении с галоперидолом оланзапин оказывает сходное по выраженности действие на продуктивную симптоматику шизофрении, однако более эффективно воздействует на негативную симптоматику. По сравнению с рисперидоном оланзапин более эффективен в отношении негативных симптомов шизофрении.

Рисперидон (Рисполепт*) селективно блокирует центральные 5-HT_{2A}-рецепторы, D_2-рецепторы, α-адренорецепторы и H_1-рецепторы. Особенность препарата состоит в том, что он ***практически не влияет на м-холинорецепторы***. Возможно, именно поэтому он чаще, чем другие атипичные нейролептики, вызывает экстрапирамидные расстройства.

Арипипразол. Доклинические и клинические исследования показали, что арипипразол может служить прототипом атипичных антипсихотиков нового поколения, обладающих стабилизирующим действием на дофаминергические системы.

Доклинические исследования классифицировали арипипразол как частичный агонист с выраженным сродством к D_2-рецепторам, а его стабилизирующий эффект на дофаминовую систему объясняется одновременным воздействием на пресинаптические (ауторецепторы) и постсинаптические D_2-рецепторы.

Последующее нейрохимическое изучение профиля рецепторного связывания арипипразола позволило расширить представление о фармакологическом действии препарата, включая частичное агонистическое влияние на 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2C}-рецепторы и антагонизм по отношению к 5-HT_{2A}-рецепторам.

Кветиапин относится к блокаторам D_2-рецепторов и в меньшей степени 5-HT_{2A}-рецепторов. Невысокий риск возникновения экстрапирамидных расстройств обусловлен меньшим, чем у типичных нейролептиков, аффинитетом к D_2-рецепторам и коротким временем существования комплекса «вещество–рецептор».

14.2. АНТИДЕПРЕССАНТЫ



Моцарт
Мне день и ночь покоя не дает
Мой черный человек. За мною всюду
Как тень он гонится. Вот и теперь
Мне кажется, он с нами сам-третей
Сидит.

Сальери
И, полно! Что за страх ребячий?
Рассей пустую думу. Бомарше
Говаривал мне: «Слушай, брат Сальери,
Как мысли черные к тебе придут,
Откупори шампанского бутылку
Иль перечти "Женитьбу Фигаро".

А.С. Пушкин. «Моцарт и Сальери»

Антидепрессанты — ЛВ, применяемые для лечения депрессий.

Депрессией (от лат. *depressio* — подавление, угнетение) называется психическое расстройство, которое оказывает существенное отрицательное влияние на социальную адаптацию, качество жизни и характеризуется патологически пониженным настроением (гипотимией), пессимистической оценкой себя и своего положения в окружающей действительности (может сопровождаться суицидальными попытками), торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением побуждений и соматовегетативными нарушениями.

Механизмы развития депрессии окончательно не выяснены. Наиболее разработана **биохимическая теория** возникновения этого заболевания, согласно которой при депрессивных состояниях отмечается ***снижение содержания моноаминов*** — норадреналина и серотонина в головном мозге, а также изменяется чувствительность и плотность рецепторов, воспринимающих воздействие этих нейромедиаторов. Существует гипотеза, согласно которой антидепрессанты, увеличивая эффективность моноаминергической передачи в головном мозге, вызывают *down*-регуляцию пресинаптических тормозных рецепторов, что, в свою очередь, усиливает выделение медиатора.

В последнее время уделяется большое внимание изучению биохимических процессов в постсинаптической мембране (в частности, роли G-белков), связанных с развитием депрессий.

Перспективным является и ***генетическое направление*** исследования причин возникновения депрессии. В пользу генетических нарушений свидетельствует тот факт, что депрессия может передаваться по наследству из поколения в поколение.

Кроме того, в возникновении реактивных депрессий важную роль могут играть отрицательные эмоциональные и социальные факторы.

Антидепрессанты, обладающие ***стимулирующим компонентом*** и применяемые для лечения депрессии с признаками стойкого угнетения, называют **тимеретиками**, а препараты с ***седативным компонентом***, используемые для лечения депрессий с признаками возбуждения (ажитации и др.), называют **тимолептиками**.

Антидепрессанты различаются по механизму действия и подразделяются на следующие группы (рис. 14.1).

- Ингибиторы нейронального захвата моноаминов:
  - средства неизбирательного действия, преимущественно угнетающие нейрональный захват серотонина и норадреналина:
    - ✧ трициклические антидепрессанты — амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, пипофезин;
  - средства избирательного действия:
    - ✧ ингибиторы нейронального захвата серотонина (SSRI) — пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин;
    - ✧ ингибиторы нейронального захвата норадреналина (NaRI) — мапротилин, ребоксетин;
    - ✧ ингибиторы нейронального захвата серотонина и норадреналина (SNRI) — венлафаксин.
- Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО):
  - ингибиторы МАО неизбирательного действия (МАО-А и МАО-В) — ниаламид;
  - ингибиторы избирательного действия (МАО-А) — моклобемид.
- Антидепрессанты из других групп:
  - тианептин;
  - миртазапин (NaSSa).

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

Средства неизбирательного действия (неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов)

Препараты этой группы неизбирательно ингибируют обратный нейрональный захват моноаминов, преимущественно норадреналина и серотонина, что придает им сходство с препаратами группы SNRI. Однако различия побочных эффектов не позволяют объединить их с ингибиторами нейронального захвата серотонина и норадреналина в одну группу.

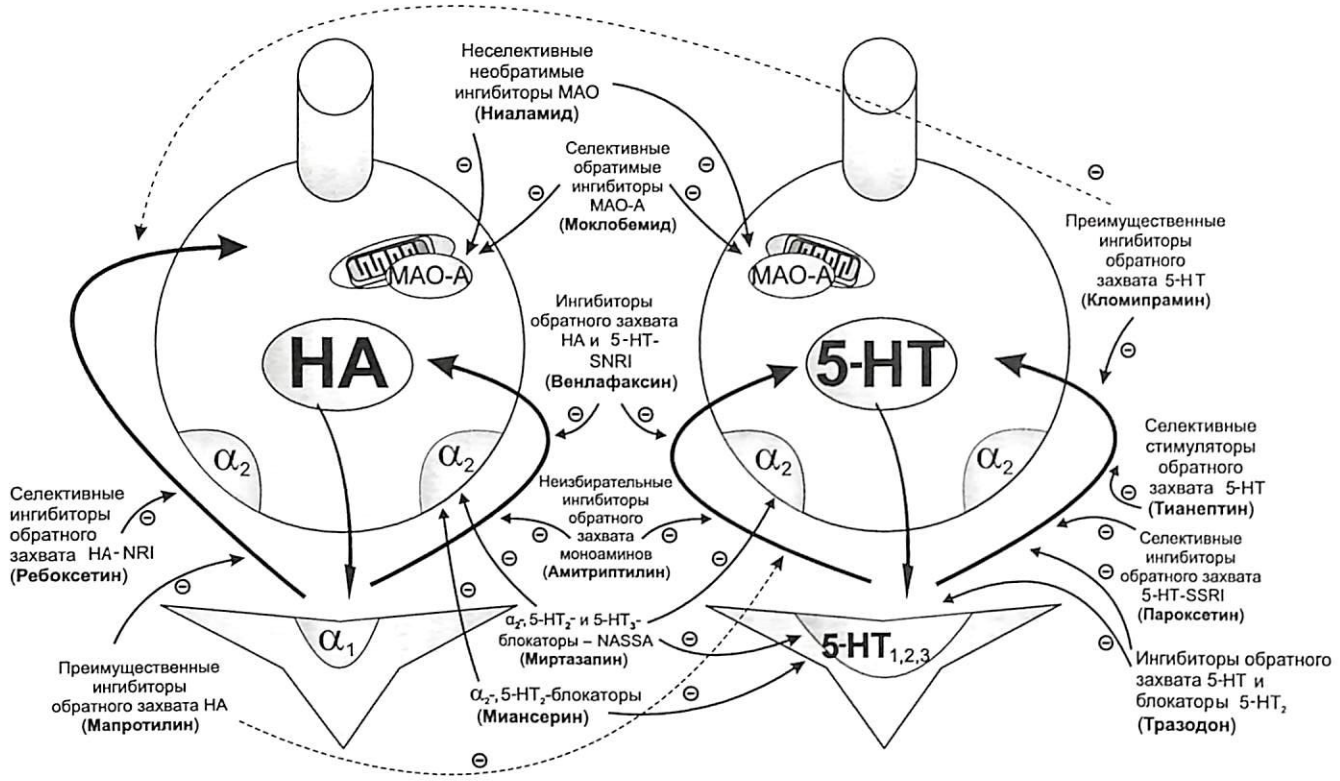

Рис. 14.1. Механизмы действия антидепрессантов. Пояснения в тексте

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты конкурентно блокируют транспортную систему пресинаптических окончаний, обеспечивающую обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина. При этом медиаторы дольше находятся в синаптической щели и более продолжительное время стимулируют постсинаптические рецепторы. В результате через 2–3 нед плотность центральных адренорецепторов снижается и развивается антидепрессивное действие.

Препараты этой группы обладают м-холиноблокирующей и α-адреноблокирующей активностью, поэтому для них характерны такие побочные эффекты, как нарушение аккомодации, сухость во рту, запор (констипация), задержка мочеиспускания, тахикардия, снижение АД.

Трициклические антидепрессанты *нельзя назначать вместе с неизбирательными ингибиторами МАО*, интервал между приемом препаратов этих групп должен составлять не менее 2 нед.

Амитриптилин — один из наиболее эффективных препаратов, его антидепрессивное действие сочетается с выраженным седативным эффектом, значительной холиноблокирующей активностью и антигистаминными свойствами. Ингибируя обратный нейрональный захват моноаминов (преимущественно норадреналина и серотонина), препарат *ослабляет или устраняет тревогу, ажитацию и собственно депрессивные проявления*. Блокада пресинаптических м-холинорецепторов адренергических синапсов способна усиливать высвобождение норадреналина из нервных адренергических окончаний, что теоретически может усиливать антидепрессивное действие препарата.

Амитриптилин назначают при:

- эндогенных депрессиях;
- тревожно-депрессивных и невротических состояниях;
- хронических болях (поскольку препарат обладает аналгетической активностью).

При систематическом приеме препарата антидепрессивное действие развивается в среднем через 2–3 нед.

Побочные эффекты амитриптилина и *противопоказания* к его применению в ряде случаев обусловлены блокадой периферических м-холинорецепторов:

- сухость во рту;
- расширение зрачка;
- нарушение аккомодации;
- задержка мочеиспускания.

Вследствие блокады α-адренорецепторов возможно нарушение сердечного ритма. Иногда возникают ортостатическая гипотензия, сонливость, головокружение, аллергические реакции.

Имипрамин относится к группе трициклических антидепрессантов первого поколения и, в отличие от амитриптилина, обладает еще и психостимулирующими свойствами. Седативный компонент и холиноблокирующее действие препарата менее выражены, чем у амитриптилина.

Кломипрамин обладает антидепрессивным, седативным и психостимулирующим действием, преимущественно блокирует обратный нейрональный захват серотонина.

Пипофезин — отечественный препарат из группы трициклических антидепрессантов, выгодно отличается от указанных выше средств отсутствием м-холиноблокирующей активности. Оказывает умеренное антидепрессивное действие, применяется *при депрессиях легкой и средней тяжести.*

Средства избирательного действия

Избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина (SSRI)

Механизм антидепрессивного действия препаратов этой группы преимущественно связан ***с усилением серотонинергической активности в ЦНС*** в результате ингибирования обратного захвата серотонина из синаптической щели.

Препараты этой группы отличаются от неизбирательных ингибиторов обратного захвата моноаминов меньшим (вплоть до полного отсутствия) холиноблокирующим действием, а также незначительным влиянием на α-адренорецепторы и гистаминовые рецепторы.

Пароксетин преимущественно блокирует обратный нейрональный захват серотонина, что приводит к усилению серотонинергических влияний в ЦНС. Пароксетин считается наиболее активным ингибитором обратного захвата серотонина из всех известных препаратов с подобным механизмом действия.

Антидепрессивное действие пароксетина при его регулярном приеме развивается в среднем через 10–14 сут. В сравнении с трициклическими антидепрессантами оказывает менее выраженное м-холиноблокирующее действие и незначительный антигистаминный эффект.

На фоне лечения пароксетином наблюдают уменьшение состояния тревоги, депрессии и расстройства сна. Показаниями для применения препарата считают *тяжелые депрессивные расстройства.*

Флуоксетин по механизму действия близок к пароксетину — блокирует обратный нейрональный захват серотонина и мало влияет на нейрональный захват норадреналина. Избирательность действия по отношению к нейрональному захвату серотонина у флуоксетина ниже, чем у пароксетина.

Антидепрессивный эффект при постоянном приеме препарата развивается через 1–3 нед. В отличие от трициклических антидепрессантов у флуоксетина практически отсутствует седативный эффект (препарат оказывает некоторое психостимулирующее действие).

Флуоксетин обладает незначительной м-холиноблокирующей активностью (меньше, чем у пароксетина). У него практически отсутствуют α-адреноблокирующие и антигистаминные свойства. В отличие от трициклических антидепрессантов флуоксетин малотоксичен.

Побочные эффекты:

- нарушение аппетита (анорексигенное действие);
- тошнота;
- акатизия (неусидчивость, беспокойство);
- нервозность;
- бессонница;
- головная боль;
- кожные высыпания.

Флувоксамин практически не обладает седативным действием, не влияет на периферические холинергические и адренергические рецепторы.

Сертралин проявляет антидепрессивное и седативное действие, не влияет на периферическую иннервацию.

Избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина *нельзя применять вместе с неизбирательными ингибиторами МАО*, поскольку это может привести к избыточному повышению концентрации серотонина **(серотониновый синдром)**. Серотониновый синдром проявляется спутанностью сознания, психомоторным возбуждением, мышечной ригидностью, гипертермией, сердечно-сосудистым коллапсом. Интервал между приемом препаратов этой группы и приемом неизбирательных ингибиторов МАО должен составлять не менее 2 нед.

Избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина (NaRI)

Мапротилин по фармакологическим свойствам близок к трициклическим антидепрессантам. Препарат ***блокирует обратный захват моноаминов***, но, в отличие от других антидепрессантов этой группы, ***сильнее тормозит обратный захват норадреналина*** пресинаптическими нервными окончаниями по сравнению с обратным захватом серотонина. Это позволяет говорить об избирательном ингибировании обратного нейронального захвата норадреналина.

Ингибиторы нейронального захвата серотонина и норадреналина (SNRI)

Венлафаксин одновременно ***блокирует захват из синаптической щели норадреналина и серотонина***. Действие вызвано как самим препаратом,

так и его метаболитом. Венлафаксин применяется при депрессиях, резистентных к селективным блокаторам нейронального захвата серотонина. В качестве *побочных эффектов* вызывает сонливость, головокружение, сухость во рту, нарушения эякуляции.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

При участии **моноаминоксидазы** (МАО) происходят окислительное дезаминирование и инактивация моноаминов (норадреналина, серотонина, дофамина).

Известны **две изоформы МАО** — МАО-А и МАО-В, для лечения депрессий значение их ингибирования неоднозначно: МАО-А преимущественно инактивирует норадреналин и серотонин, а МАО-В — дофамин.

Селективные ингибиторы МАО-В (селегилин) не влияют на течение депрессии и используются для лечения паркинсонизма. ***Антидепрессивное действие ингибиторов МАО зависит от ингибирования МАО-А***, в результате чего в тканях мозга повышается содержание норадреналина и серотонина.

Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО подразделяются на:

- препараты неизбирательного действия (ингибируют МАО-А и МАО-В);
- препараты избирательного действия (ингибируют преимущественно МАО-А).

Ингибиторы МАО неизбирательного действия

Ниаламид — препарат, который необратимо и неизбирательно блокирует как МАО-А, так и МАО-В. В результате в пресинаптических окончаниях происходит накопление моноаминергических медиаторов, что оказывает ***антидепрессивное и психостимулирующее действие*** (может вызывать возбуждение, бессонницу).

Антидепрессивное действие ниаламида при его систематическом приеме развивается через 7–14 сут. Вследствие необратимого ингибирования МАО активность фермента восстанавливается через 2 нед (время, необходимое для синтеза новых молекул МАО).

Препарат ***применяется редко*** из-за большого количества серьезных *побочных эффектов*, связанных с неселективным ингибированием МАО в организме (как в ЦНС, так и в периферических тканях). Ниаламид вследствие возбуждающего действия на ЦНС вызывает беспокойство, бессонницу. Возможны также тремор, судороги, понижение АД, ортостатическая гипотензия. Препарат может оказывать также гепатотоксическое действие.

Ниаламид *нельзя назначать вместе с трициклическими антидепрессантами* (между приемом препаратов должен быть перерыв в 2–3 нед). Поскольку при ингибировании МАО в окончаниях симпатических нервов накапливается норадреналин, ниаламид усиливает прессорный эффект симпатомиметиков (эфедрина), амфетамина, тирамина (т.е. препаратов, стимулирующих высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний). Тирамин в большом количестве содержится в сыре и некоторых других пищевых продуктах (бананы, бобы сои, пиво, дрожжевые экстракты и др.). Употребление этих продуктов на фоне приема ниаламида приводит к гипертензивному кризу («**сырный эффект**»).

Ингибиторы моноаминоксидазы избирательного действия

Моклобемид — избирательный необратимый блокатор МАО-А. В результате действия препарата ингибируется метаболизм биогенных аминов (преимущественно серотонина и норадреналина). Продолжительность действия моклобемида короче, чем ниаламида.

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ИЗ ДРУГИХ ГРУПП

Тианептин (Коаксил*) — антидепрессант с анксиолитическими свойствами, повышает обратный нейрональный захват серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. На обмен дофамина и норадреналина в ЦНС влияет относительно слабо.

Тианептин нормализует поведение, повышает настроение и уменьшает соматические симптомы, способствует восстановлению нормального физиологического сна, улучшает концентрацию внимания. Препарат не оказывает отрицательного влияния на память, не подавляет либидо. К тианептину не развивается привыкание.

Миртазапин (Ремерон*) блокирует пресинаптические α_2-адренорецепторы в адренергических и серотонинергических синапсах. В результате увеличивается высвобождение норадреналина и серотонина из пресинаптических окончаний нервных волокон. Блокирует 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторы.

14.3. НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СОЛИ ЛИТИЯ)

Препараты лития *нормализуют настроение* при мании (антиманиакальное действие) и применяются для предупреждения развития маниакальной и депрессивной симптоматики при маниакально-депрессивном психозе.

Маниакально-депрессивный психоз — биполярное аффективное расстройство, характеризующееся чередованием фаз депрессии и мании со светлыми промежутками.

Мания характеризуется болезненно повышенной возбудимостью, чрезмерной (патологической) веселостью, чрезмерной физической активностью, ускорением движений и речи.

Циклотимия — психическое расстройство, характеризуется хронической нестабильностью настроения с частой сменой сниженного и повышенного настроения, неглубокое и не столь резко выраженное, как при маниакально-депрессивном психозе.

Наиболее распространенные нормотимические средства — **соли лития** и **противоэпилептические средства** — карбамазепин и вальпроевая кислота.

Механизм действия солей лития до конца не выяснен. Вероятно, ионы лития через быстрые натриевые каналы проникают в нейроны, накапливаются и блокируют трансмембранный транспорт ионов натрия, нарушая процессы деполяризации мембран нейронов. По некоторым данным, литий влияет на обмен моноаминов в ЦНС, нарушает продукцию вторичных мессенджеров — диацилглицерола, инозитол-1,4,5-трифосфата, цАМФ.

Из солей лития наиболее часто используется **лития карбонат**. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, лечебный эффект развивается медленно (через 2–3 нед).

Лития карбонат применяется с профилактической целью (для предупреждения маниакальной, а также депрессивной фаз) при маниакально-депрессивном психозе. *Назначается длительно* (годами). Характеризуется избирательным действием в отношении маниакальной симптоматики и отсутствием выраженного седативного эффекта.

Побочные эффекты:

- тошнота;
- жажда;
- полиурия;
- тремор;
- мышечная слабость.

Лития карбонат обладает *малой широтой терапевтического действия* — токсический эффект развивается при превышении терапевтической концентрации в 2–3 раза (возникают рвота, атаксия, судороги, возможна коматозная реакция).

Лития карбонат выводится, главным образом, с мочой. При нарушении выделительной функции почек резко повышается риск развития токсических эффектов, поэтому *при патологии почек* лития карбонат *противопоказан*.

Контемнол® — пролонгированная форма лития карбоната, выпускается в виде таблеток с замедленным высвобождением лития. Отличается от лития карбоната низкой гигроскопичностью и слабым раздражающим действием на кишечник. В РЗЛС РФ аннулирован.

МикалитР — отечественный препарат лития карбоната пролонгированного действия.

Кроме лития карбоната, применяют также **лития оксибутират**®.

При недостаточной эффективности монотерапии солями лития для профилактики маниакально-депрессивных состояний соли лития комбинируют с карбамазепином и вальпроевой кислотой.

14.4. АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

Анксиолитические средства, или **транквилизаторы** (от лат. *tranquillare* — спокойствие, покой), — лекарственные средства, устраняющие чувство страха, тревогу, внутреннюю эмоциональную напряженность.

Изначально выраженные транквилизирующие свойства были открыты у бензодиазепинов, однако впоследствии оказалось, что подобными свойствами обладают и препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам (например, нейролептики, β-блокаторы и др.). Именно поэтому все препараты, обладающие способностью устранять страх, тревогу, напряжение, называются **анксиолитиками** или **анксиолитическими** средствами (от лат. *anxius* — тревожный, находящийся в страхе и *lysis* — растворение, устранение).

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Производные бензодиазепина — большая группа соединений, которые действуют на бензодиазепиновые рецепторы и поэтому усиливают действие ГАМК (тормозного медиатора ЦНС). Различают бензодиазепиновые рецепторы трех подтипов: ω_1-, ω_2- и ω_3-рецепторы, которые расположены в различных отделах ЦНС.

К бензодиазепинам относят:

- диазепам (Сибазон▲, Седуксен▲, Реланиум▲);
- Феназепам▲;
- хлордиазепоксид (Элениум▲);
- медазепам (Мезапам▲).

Эффекты бензодиазепинов:

- анксиолитический (транквилизирующий);
- седативный;

- снотворный;
- противосудорожный;
- миорелаксирующее действие.

Бензодиазепины *потенцируют* угнетающее действие на ЦНС средств для наркоза, наркотических аналгетиков, алкоголя. В больших дозах могут вызвать антероградную амнезию.

При систематическом применении формируется ***лекарственная зависимость***, поэтому при неврозах и бессоннице бензодиазепины следует принимать *не более 3–4 нед.*

К бензодиазепинам развивается ***привыкание***, поэтому для достижения того же терапевтического эффекта дозу препарата приходится постоянно увеличивать.

Механизм анксиолитического действия бензодиазепинов связан с усилением ГАМК-ергического торможения в ЦНС (см. рис. 10.1).

Комплекс «ГАМК-рецептор–хлорный канал» содержит модулирующий бензодиазепиновый рецепторный участок («бензодиазепиновый рецептор»). Стимуляция бензодиазепинами этого рецептора вызывает конформационные изменения ГАМК-рецептора и способствует повышению чувствительности его к ГАМК. ГАМК увеличивает проницаемость мембран нейронов для ионов хлора (увеличивается частота открывания хлорных каналов и больше ионов хлора поступает в клетку), что приводит к гиперполяризации мембраны и торможению нейрональной активности.

Место связывания бензодиазепинов определяется α- и γ-субъединицами рецептора. Выделено несколько изоформ α-субъединицы, локализованных в различных отделах головного мозга.

Рецепторы, содержащие α_1-субъединицу, условно называют ω_1-бензодиазпиновыми рецепторами. Их стимуляция вызывает *седативный* и *амнестический* эффект.

ω_2-Рецепторы (но не ω_3-) содержат α_2-, α_3- или α_5-субъединицу и обусловливают развитие *анксиолитического* действия. Бензодиазепины неизбирательно взаимодействуют со всеми типами бензодиазепиновых рецепторов, в то время как снотворное средство золпидем связывается только с ω_1-рецепторами.

Бензодиазепины применяют:

- при невротических и неврозоподобных состояниях, сопровождаемых страхом, тревогой;
- как седативные (успокаивающие) и снотворные средства при бессоннице;
- для премедикации перед хирургическими операциями и введения в наркоз;
- в качестве противоэпилептических средств;
- при заболеваниях с повышенным мышечным тонусом.

После прекращения приема препарата может возникнуть **синдром отмены**. Этот феномен отмечают даже у пациентов после короткого приема препарата. Тревога, депрессия, бессонница, тошнота, расстройство восприятия могут отмечаться на протяжении нескольких недель и даже месяцев после отмены бензодиазепинов. Для предупреждения синдрома отмены *дозу препарата следует снижать постепенно.*

Бензодиазепины различают по продолжительности действия.

- Препараты длительного действия (период полуэлиминации 24–48 ч):
  - диазепам;
  - Феназепам▲;
  - хлордиазепоксид.
- Препараты средней продолжительности действия (период полуэлиминации 6–24 ч):
  - алпразолам;
  - оксазепам.
- Препараты короткого действия (период полуэлиминации менее 6 ч):
  - мидазолам.

Продолжительность действия длительно действующих препаратов (диазепама, хлордиазепоксида) обусловлена образованием активных метаболитов.

Диазепам и **Феназепам▲** оказывают *наиболее выраженное анксиолитическое и снотворное действие*, причем Феназепам▲ по активности превосходит диазепам.

Хлордиазепоксид по сравнению с этими препаратами обладает менее выраженным анксиолитическим действием.

Медазепам называют **«дневным транквилизатором»**, поскольку седативное, снотворное и миорелаксирующее действия у него выражены минимально.

Побочные эффекты

- Сонливость, головная боль, нарушение памяти, внимания, координации движений (особенно у пожилых людей).
- При употреблении бензодиазепинов не рекомендуют заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания (вождение автомобиля).
- Препараты проникают в грудное молоко, угнетают ЦНС у новорожденных и вызывают седативный эффект, что приводит к трудностям с кормлением ребенка и потере массы тела.

Специфический конкурентный антагонист бензодиазепинов — флумазенил (см. гл. 10 «Снотворные средства»).

ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАСПИРОДЕКАНДИОНА

Буспирон отличается от других анксиолитиков механизмом действия.

Буспирон — частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов, на бензодиазепиновые рецепторы не влияет и поэтому не оказывает (в отличие от бензодиазепинов) стимулирующего эффекта на ГАМК-ергическую систему. Обладает ***анксиолитическим действием без седативной, противосудорожной и миорелаксирующей активности.***

Недостатком препарата является ***длительный латентный период*** — анксиолитический эффект появляется через 2 нед от начала приема. При применении буспирона практически не развиваются лекарственная зависимость и привыкание.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

Бензоклидин (оксилидин®) в отличие от других транквилизаторов не обладает центральными миорелаксирующими свойствами, умеренно блокирует адренорецепторы и ганглии. Обладает гипотензивным действием.

Мебикар▲ обладает умеренной транквилизирующей активностью, не вызывает центрального миорелаксирующего действия. Применяют как «**дневной транквилизатор**».

14.5. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Седативные средства усиливают процессы торможения в ЦНС, их применяют при неврозах и неврозоподобных заболеваниях.

Согласно теории нервизма И.П. Павлова, нормальное течение психических процессов обусловлено равновесием между возбуждающими и тормозными процессами в ЦНС и достаточной для адекватного реагирования на внешние раздражители их лабильностью.

К седативным средствам относят **препараты брома** и **препараты растительного происхождения**.

Препараты брома представлены солями брома — **калия бромидом** и **натрия бромидом**. Они обладают умеренным седативным действием, хорошо всасываются в ЖКТ и медленно выводятся из организма (период полувыведения 10–12 сут). Выводятся в основном почками, но также кишечником, потовыми и молочными железами.

Применяют *при неврастении и других неврозах, повышенной раздражительности.*

Бромиды при длительном применении ***кумулируют*** в организме. Для побочных эффектов, в особенности при длительном применении, характерен комплекс патологических реакций, называемых **бромизмом**:

- общая заторможенность, сонливость;
- нарушение памяти;
- кожные высыпания.

Препараты брома могут оказывать *раздражающее действие* на слизистые оболочки, вызывая понос, кашель, конъюнктивит.

Для ускорения выведения бромидов из организма назначают большие количества натрия хлорида (10—20 г/сут) и обильное питье.

Седативные средства растительного происхождения более безопасны — они обладают сильным терапевтическим действием, практически не вызывая серьезных побочных эффектов. К этой группе относят препараты **валерианы лекарственной**℗, **пиона**, **пустырника** и др.

Наиболее широко применяют препараты валерианы лекарственной℗ — настой корневища с корнями валерианы, Валерианы настойку▲, Валерианы экстракт густой▲. Препараты обладают выраженным седативным действием, усиливают эффект снотворных средств, оказывают спазмолитическое действие. Применяют при неврозах, спазмах гладких мышц внутренних органов.

В качестве седативных средств используют **комбинированные препараты** (например, **Валокордин▲**), в состав которых входят фенобарбитал, этилбромизовалерианат, масло мяты перечной, Хмеля соплодия▲ масло, этанол. Валокордин▲ оказывает седативное, умеренное сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. **Корвалол▲** близок по составу и аналогичен Валокордину▲ по действию.

Кроме Валокордина▲ и Корвалола▲ применяют близкие по составу и действию комплексные препараты — **Валосердин▲**, **Ново-пассит▲** и др.

14.6. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы оказывают стимулирующее влияние на функции головного мозга, облегчают межнейронную передачу, что проявляется повышением психической и двигательной активности.

При использовании психостимуляторов ***повышается умственная работоспособность***, ***улучшается концентрация внимания***, ***увеличивается скорость рефлексов***, ***физическая выносливость***, ***снижается усталость***, ***потребность во сне и пище***. В высоких дозах препараты этой группы обладают ***аналептическим*** (пробуждающим) действием.

Выделяют следующие группы психостимуляторов, различающиеся по химической структуре и механизму действия:

- производные фенилалкиламина — амфетамин (Фенамин*);
- производные сиднонимина — мезокарб (сиднокарб®);
- производные метилксантина — кофеин.

Амфетамин представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающего изомеров (левовращающий изомер относительно неактивен). Механизм психостимулирующего действия амфетамина обусловлен способностью вызывать высвобождение норадреналина и дофамина из пресинаптических окончаний. Амфетамин также несколько уменьшает нейрональный захват норадреналина и дофамина и обладает некоторой ингибирующей активностью в отношении МАО.

Препарат:

- вызывает эйфорию;
- повышает физическую и умственную работоспособность (однако точность выполнения работы, как правило, снижается);
- устраняет усталость;
- снижает аппетит (подавление чувства голода связано с влиянием на пищевой центр в гипоталамусе).

В ряде случаев, особенно при назначении высоких доз, могут отмечаться чувство тревоги, нервозность, физическое напряжение и некоторые другие эффекты.

Возможные *показания к применению* амфетамина — нарколепсия и другие состояния, сопровождающиеся сонливостью, вялостью, повышенной утомляемостью. В настоящее время применение амфетамина ограничено.

Мезокарб вытесняет норадреналин из везикул в синаптическую щель, вызывая активацию норадренергических влияний в ЦНС. Периферическое симпатомиметическое действие препарата (по сравнению с амфетамином) выражено незначительно, поэтому он мало влияет на гемодинамику.

Действие мезокарба развивается постепенно, он оказывает мягкое психостимулирующее действие без начальной стадии эйфории и последующего истощения энергетических ресурсов организма. Лекарственная зависимость к препарату развивается медленнее, чем к производным фенилалкиламина.

Мезокарб *применяют при* общей слабости, астении, нарколепсии (патологической сонливости), некоторых субдепрессивных состояниях.

К метилксантинам относятся алкалоиды кофеин, теобромин, теофиллин. Наибольшее влияние на ЦНС оказывает кофеин.

Кофеин — алкалоид, который содержится в листьях чая, семенах кофе, какао, орехах кола и других растениях. Оказывает сложное

влияние на содержание внутриклеточного кальция, аденозиновые рецепторы и фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ.

Ингибируя фосфодиэстеразу цАМФ, кофеин повышает концентрацию цАМФ в тканях мозга, сердца и других органов.

Важный компонент механизма действия метилксантинов — *блокада аденозиновых рецепторов.* Аденозин, стимулируя соответствующие А-рецепторы, вызывает гиперполяризацию клеток миокарда и ЦНС. Это защитный эффект, поскольку аденозин накапливается при гипоксии. Кофеин блокирует аденозиновые рецепторы и устраняет процесс торможения, связанный с действием аденозина.

Кофеин *стимулирует нейроны коры головного мозга*, с чем связано его психостимулирующее действие. Для него характерно повышение умственной и физической работоспособности, устранение чувства усталости, уменьшение потребности во сне. **Однако действие кофеина зависит от типа нервной деятельности — у некоторых людей препарат, наоборот, усиливает процессы торможения, вызывая сонливость.**

Кофеин оказывает не только психостимулирующее, но и *аналептическое действие*, связанное со стимулирующим влиянием препарата на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга (см. гл. 15 «Аналептики»).

Кофеин оказывает сложное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое зависит от соотношения его центральных и периферических эффектов. Препарат оказывает *прямое стимулирующее влияние на миокард* (периферическое действие) и одновременно *возбуждает центры блуждающего нерва, вызывая брадикардию* (центральное действие). Результат применения зависит от преобладающего влияния (центрального или периферического).

В больших дозах кофеин, как правило, вызывает тахикардию, увеличивает потребность миокарда в кислороде, может вызвать аритмии.

На тонус сосудов кофеин также оказывает неоднозначное действие. Стимуляция кофеином сосудодвигательного центра приводит к *повышению сосудистого тонуса* (центральное действие), а *непосредственное действие на гладкие мышцы сосудов расслабляет их.* При этом сосудорасширяющее действие распространяется не на все области — препарат расширяет коронарные сосуды и сосуды почек, но суживает сосуды других внутренних органов. Сосуды мозга под влиянием кофеина расширяются.

Препарат применяют:

- для повышения работоспособности;
- для устранения усталости, сонливости;
- при гипотензии;
- при мигрени в комбинации с алкалоидами спорыньи — кофеин + эрготамин (Кофетамин*).

Вместе с аналгетиками входит в состав таблеток цитрамон П*, Седальгин-Нео*, Колдрекс* и Пенталгин*.

Побочные эффекты:

- бессонница;
- беспокойство;
- возбуждение;
- тошнота, рвота;
- осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, аритмии).

При длительном применении возможно медленное развитие привыкания и психической зависимости (**теизм**).

14.7. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Термин «**ноотропные средства**» происходит от греческих слов «*noos*» — ум, разум, мышление и «*tropos*» — стремление. В названии отражена направленность действия препаратов этой группы на высшие интегративные функции головного мозга — интеллектуальные и мнестические функции.

Ноотропные средства составляют особую группу нейропсихотропных препаратов, их специфический эффект определяется ***способностью улучшать процессы памяти и обучения, когнитивные функции***, нарушенные при различных заболеваниях и агрессивных воздействиях. Целый ряд ноотропных средств по химической структуре имеет сходство с ГАМК.

Пирацетам (Ноотропил*) — производное пирролидина, циклическое производное ГАМК. Препарат обладает *антигипоксическими свойствами* и *умеренным противосудорожным действием*. Ноотропное действие обусловлено ***улучшением метаболических процессов в нервной клетке*** — препарат повышает синтез ФЛ и белков, активирует аденилатциклазу, повышает уровень АТФ, улучшает усвоение глюкозы мозгом, увеличивает микроциркуляцию, не вызывая сосудорасширяющего действия.

Пирацетам применяют:

- при деменции (слабоумии), развившейся вследствие нарушения мозгового кровообращения и дегенеративных поражений головного мозга (атеросклероз сосудов мозга, постинсультный период, черепно-мозговые травмы);
- при других заболеваниях, сопровождающихся ухудшением памяти и концентрации внимания;
- при хроническом алкоголизме для снятия абстинентного синдрома;

- в комплексной терапии эпилепсии;
- при умственной отсталости у детей.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон▲) — комбинированный препарат ноотропных средств с витаминами. Представляет собой молекулу ГАМК, соединенную с никотиновой кислотой.

Введение никотиновой кислоты в комплекс позволяет получить вазодилатирующий эффект, улучшить мозговое кровообращение и доставку ГАМК в мозг. Кроме того, никотиновая кислота обладает гиполипидемическим действием, что может оказывать положительное действие при атеросклерозе сосудов мозга.

Гопантеновая кислота (Пантогам▲) и **пиритинол** (пиридитол®, энцефабол▲), обладают антигипоксическим действием, оказывают благоприятное влияние на метаболические процессы в тканях мозга, имеют широкое терапевтическое действие. Пиритинол представляет собой остатки двух молекул пиридоксола, соединенные между собой дисульфидным мостиком, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам с гиперчувствительностью к пиридоксину.

Глава 15

Аналептики

Аналептические средства (аналептики) — группа лекарственных средств, оказывающих активирующее действие посредством стимуляции жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательного и сосудодвигательного). Препараты с аналептическим эффектом имеют различную тропность к отдельным структурам ЦНС.

К аналептикам относят:

- никетамид (Кордиамин▲);
- бемегрид;
- камфору;
- кофеин;
- стрихнин.

Кофеин влияет преимущественно ***на кору головного мозга***, поэтому применяется и как аналептик, и как психостимулирующее средство. Стрихнин (алкалоид из семян чилибухи *Strychnos nux vomica*), кроме ***центров продолговатого мозга***, воздействует также ***на спинной мозг***. В настоящее время имеет ограниченное применение.

Бемегрид — препарат прямого действия, который применяют при легкой степени отравления барбитуратами, снотворными наркотического типа действия, некоторыми средствами для наркоза. При тяжелых отравлениях барбитуратами бемегрид противопоказан.

Сульфокамфокаин▲ представляет собой комплексное соединение, (сульфокамфорная кислота + прокаин).

Механизм действия аналогичен таковому у камфоры, однако в отличие от нее Сульфокамфокаин▲ растворим в воде, быстро всасывается при подкожном и внутримышечном введении, при этом не вызывает образования инфильтратов.

Кофеина-бензоат натрия▲ по фармакологическим свойствам и показаниям аналогичен кофеину, но лучше растворим в воде и быстрее выводится из организма.

Никетамид (Кордиамин▲) — 25% раствор диэтиламида никотиновой кислоты. Относится к аналептикам смешанного типа действия (прямого и рефлекторного одновременно). С одной стороны, ника-

тамид оказывает аналептическое действие, непосредственно возбуждая дыхательный и сосудодвигательный центры (особенно при их сниженном тонусе). С другой стороны, его аналептическое действие дополняется рефлекторным — с хеморецепторов каротидных клубочков.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава 16

Средства, влияющие на систему органов дыхания

Группы лекарственных препаратов, влияющие на систему органов дыхания:

- стимуляторы дыхания;
- отхаркивающие средства;
- противокашлевые средства;
- бронхолитические средства;
- препараты сурфактантов.

Эти препараты применяются в пульмонологии при различных заболеваниях системы органов дыхания, которые могут сопровождаться кашлем (бронхит, пневмония, трахеит, плеврит и др.), бронхоспазмом (бронхиальная астма и др.), угнетением дыхания и респираторным дистресс-синдромом.

Основные показания к применению средств, влияющих на органы дыхания:

- угнетение дыхания (применяют стимуляторы дыхания и антагонисты средств, угнетающих дыхание);
- кашель (применяют отхаркивающие и противокашлевые средства);
- бронхиальная астма (применяют бронхолитики, средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием);
- дыхательная недостаточность и дистресс-синдром (применяют препараты сурфактантов).

Гладкие мышцы бронхов и бронхиальные железы получают парасимпатическую эфферентную иннервацию из центра блуждающего нерва через $м_3$-холинорецепторы. Кроме того, на гладких мышцах бронхов расположены внесинаптические неиннервируемые β_2-адренорецепторы, которые стимулируются циркулирующим в крови адреналином.

Секреторные клетки слизистой оболочки дыхательных путей имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию.

Регуляция тонуса *сосудов бронхов* осуществляется симпатическими волокнами через α_1- и β_2-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов.

Афферентные импульсы от органов дыхания поступают в ЦНС по чувствительным волокнам блуждающего и языкоглоточного нервов.

16.1. СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

Стимуляторы дыхания — группа средств, применяемых при угнетении дыхания.

По механизму действия стимуляторы дыхания можно разделить на три группы:

- препараты центрального действия — бемегрид, кофеин (см. гл. 15 «Аналептики»);
- препараты рефлекторного действия — цитизин (см. п. 6.1, подраздел «Холиномиметики»);
- препараты смешанного типа действия — никетамид (кордиамин▲) (см. гл. 15 «Аналептики»).

Стимуляторы дыхания ***применяют редко***. При гипоксических состояниях обычно используют вспомогательную или искусственную вентиляцию легких.

Нарушение дыхания может быть обусловлено передозировкой препаратов, угнетающих функции ЦНС (опиоидных аналгетиков, барбитуратов и агонистов бензодиазепиновых рецепторов).

Опиоидные (наркотические) аналгетики, стимулируя μ-опиоидные рецепторы нейронов дыхательного центра, подавляют его активность и таким образом угнетают дыхание. В данном случае для восстановления дыхания применяют специфические антагонисты μ-опиоидных рецепторов налоксон (вводят внутривенно, действует до 1 ч) и налтрексон (можно принимать внутрь, действует до 36 ч).

В случае отравления бензодиазепинами для восстановления дыхания применяют антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил (анексат▲). Он эффективен и при передозировке золпидема (небензодиазепиновый агонист бензодиазепиновых рецепторов). Препарат вводят внутривенно капельно.

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Стимуляторы дыхания центрального типа действия ***непосредственно стимулируют дыхательный центр***. Эти соединения (**никетамид, бемегрид, кофеин**) называют аналептиками. Они уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств и средств для наркоза. Аналептики применяют при легких степенях отравления снотворными средствами наркотического типа действия, а также для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде.

Препараты вводят внутривенно или внутримышечно. *Однако при тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр, аналептики противопоказаны*, поскольку в этом случае они дыхание

не восстанавливают, а повышают потребность тканей мозга в кислороде, что усиливает гипоксию.

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ РЕФЛЕКТОРНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

Рефлекторная стимуляция дыхания наблюдается при действии н-холиномиметика **цитизина**. Она обусловлена активацией н-холинорецепторов каротидных клубочков и усилением афферентной импульсации к дыхательному центру продолговатого мозга. *Такой способ стимуляции дыхания эффективен только при сохранении возбудимости дыхательного центра* (например, при асфиксии новорожденных и отравлении угарным газом). В настоящее время в качестве стимулятора дыхания цитизин не применяется. Используется для облегчения отвыкания от курения.

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ СМЕШАННОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ

В качестве стимулятора дыхания смешанного типа действия применяют **карбоген** (смесь 5–7% углекислого газа и 93–95% кислорода). Препарат, кроме непосредственного влияния на дыхательный центр, оказывает стимулирующее воздействие на хеморецепторы каротидных клубочков. Карбоген вводят ингаляционно, стимулирующее действие на дыхание развивается в течение 5–6 мин. Эффект карбогена обусловлен содержащимся в нем углекислым газом.

16.2. ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА



Палата была невелика и состояла только из трех кроватей. Одна кровать стояла пустой, другая была занята Пашкой, а на третьей сидел какой-то старик с кислыми глазами, который все время кашлял и плевал в кружку.
А.П. Чехов. «Беглец»

Кашель — защитный рефлекс, возникающий в ответ на раздражение слизистой оболочки дыхательных путей. При кашле из дыхательных путей удаляется раздражающий агент — мокрота (избыточный секрет бронхиальных желез) или инородное тело.

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся повышенной секрецией бронхиальных желез (бронхит, трахеит), кашель *способствует дренированию бронхов* (см. в эпиграфе: «...кашлял и плевал в кружку») и ускоряет процесс выздоровления. Такой кашель называется влажным (продуктивным).

Однако при некоторых заболеваниях (хронические воспалительные заболевания, плеврит, злокачественные новообразования) кашель *не выполняет защитных функций и изнуряет больного*, возникая в ночное время. Такой кашель называется сухим (непродуктивным).

При влажном и сухом кашле следует назначать разные группы веществ. О квалификации врача или провизора легко судить по тому, задает ли он пациенту, жалующемуся на кашель, встречный вопрос: «А какой у вас кашель — влажный или сухой?»

При сухом (непродуктивном) кашле целесообразно назначение *противокашлевых средств* — веществ, которые, действуя на разные звенья кашлевого рефлекса, уменьшают частоту и интенсивность кашля.

При влажном (продуктивном) кашле целесообразно не подавлять кашлевой рефлекс, а назначать средства, облегчающие отделение мокроты (отхаркивающих средств).

Отхаркивающие средства — препараты, облегчающие отделение мокроты.

По механизму действия отхаркивающие средства делят на:

- средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез и подвижность мерцательного эпителия (секретомоторные средства):
  - отхаркивающие средства рефлекторного действия;
  - отхаркивающие средства прямого действия;
- муколитические средства (средства, разжижающие мокроту).

СЕКРЕТОМОТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Отхаркивающие средства рефлекторного действия назначают внутрь. Они раздражают рецепторы желудка и рефлекторно:

- стимулируют секрецию бронхиальных желез (при этом мокрота становится менее вязкой);
- повышают активность мерцательного эпителия дыхательных путей (движения ресничек эпителия способствуют удалению мокроты);
- стимулируют сокращения гладких мышц бронхиол, что также способствует удалению мокроты из дыхательных путей.

В высоких дозах отхаркивающие средства рефлекторного действия *могут вызывать рвоту*.

Из отхаркивающих средств рефлекторного действия в медицинской практике применяют:

- настой термопсиса ланцетного травы (мышатника);
- экстракт термопсиса ланцетного травы;
- алтея лекарственного корней настой и экстракт;
- Мукалтин▲ (алтея лекарственного травы экстракт);
- препараты корня солодки (лакричный корень);
- препараты корня ипекакуаны;
- препараты плодов аниса (например, Нашатырно-анисовые капли▲).

Анисовое масло▲ выделяется бронхиальными железами и за счет этого оказывает также прямое отхаркивающее действие.

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Муколитические средства делают мокроту более жидкой, менее вязкой и таким образом способствуют более легкому ее отделению.

Ацетилцистеин (АЦЦ▲) — эффективный муколитический препарат, производное аминокислоты цистеина, от которой отличается тем, что один водород аминогруппы замещен остатком уксусной кислоты (N-ацетил-L-цистеин).

Муколитическое действие ацетилцистеина обусловлено несколькими механизмами:

- содержит в структуре сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов мокроты, вызывая их деполимеризацию. Это приводит к снижению вязкости и адгезивности (липкости) мокроты;
- стимулирует секрецию мукозных клеток, секрет которых лизирует фибрин, что также способствует разжижению мокроты;
- увеличивает объем секреции мокроты, что приводит к уменьшению вязкости и облегчает отделение мокроты;
- подавляет образование свободных радикалов, уменьшая воспалительную реакцию в бронхах.

Ацетилцистеин стимулирует образование глутатиона, поэтому обладает детоксицирующим действием.

Карбоцистеин (Флуифорт▲, Бронхобос▲) по структуре и действию сходен с ацетилцистеином (представляет собой S-карбоксиметилцистеин). Карбоцистеин применяют по тем же показаниям, что и ацетилцистеин, назначают внутрь.

Амброксол (Амбробене▲, Амброгексал▲, Лазолван▲, Халиксол▲) оказывает муколитическое действие за счет изменения структуры мукополисахаридов мокроты и увеличения секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие). Кроме того, препарат стимулирует дви-

гательную активность мерцательного эпителия. Одна из особенностей действия амброксола — его способность стимулировать образование и уменьшать распад эндогенных сурфактантов, что, в свою очередь, изменяет реологические свойства мокроты и облегчает ее отделение.

При введении препарата внутрь эффект развивается через 30 мин и продолжается 10—12 ч.

Амброксол *применяют при* остром и хроническом бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни. Имеются указания, что амброксол может использоваться для стимуляции образования сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных и недоношенных детей.

В качестве *побочных эффектов* может вызывать тошноту, рвоту, кишечные расстройства.

Бромгексин (Солвин▲) по химической структуре и фармакологическому действию сходен с амброксолом. В результате метаболизма в организме из бромгексина образуется амброксол, оказывающий *муколитическое* и *отхаркивающее* действие. Кроме того, у бромгексина присутствует собственное *противокашлевое* действие.

Применяют бромгексин при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся затруднением отделения вязкой мокроты — бронхитах и трахеобронхитах (в том числе осложненных бронхоэктазами), пневмонии, бронхиальной астме.

Назначают внутрь в таблетках или растворах, в тяжелых случаях — внутривенно.

Препарат хорошо переносится. В отдельных случаях развиваются аллергические реакции (кожная сыпь, ринит и др.). При длительном приеме возможны диспепсические расстройства.

В качестве муколитических средств иногда используют ферментные препараты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеазу, дорназу-альфа и др.). Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи в белковых молекулах.

Рибонуклеаза и **дезоксирибонуклеаза**® (дорназа-альфа) вызывают деполимеризацию молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК) и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Выпускают рекомбинантный препарат α-дезоксирибонуклеазы (α-ДНКазы) — Пульмозим▲. Ферментные препараты применяют ингаляционно.

16.3. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Противокашлевые средства — средства, подавляющие кашлевой рефлекс.

По локализации и механизму действия различают:

- противокашлевые средства центрального действия:
  - средства с наркотическим (опиоидным) действием — кодеин;
  - ненаркотические (неопиоидные) средства — глауцин, окселадин;
- противокашлевые средства периферического действия:
  - преноксдиазин.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Противокашлевые средства с наркотическим типом действия

Механизм противокашлевого действия кодеина и этилморфина обусловлен ***снижением возбудимости центра кашлевого рефлекса и дыхательного центра*** за счет стимуляции опиоидных рецепторов в продолговатом мозге. При этом прямой корреляции между способностью препаратов угнетать дыхание и кашлевой центр не отмечают.

Стимуляция опиоидных рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной системах мозга приводит к развитию эйфории и последующему возникновению лекарственной зависимости (см. гл. 13 «Аналгезирующие средства»). Именно потому что кодеин обладает наркогенным потенциалом, отпуск препарата регламентирован.

Кодеин — алкалоид опия, по структуре — метилморфин. Обладает выраженным противокашлевым и аналгезирующим действием. Выпускают в виде кодеина основания и в виде кодеина фосфата.

Кодеин применяют в составе комбинированных препаратов.

- Таблетки терпинкод* (кодеин и отхаркивающие средства — натрия гидрокарбонат и терпингидрат).
- Микстура Бехтерева (настой травы горицвета, натрия бромид и кодеин) и др.

В терапевтических дозах кодеин практически не угнетает дыхательный центр, или это действие слабо выражено.

При систематическом применении препарат может вызвать констипацию (запор).

При длительном использовании кодеина развиваются привыкание и лекарственная зависимость.

Противокашлевые препараты ненаркотического действия

Препараты ненаркотического действия (глауцин, окселадин) ***непосредственно угнетают центр кашлевого рефлекса***. При этом они в меньшей степени угнетают дыхание, не активируют опиоидергическую систему мозга и не вызывают лекарственную зависимость.

Глауцин — препарат растительного происхождения (алкалоид мачка желтого). Блокирует центральные звенья кашлевого рефлекса. Хорошо всасывается при приеме внутрь, эффект возникает через 30 мин и длится около 8 ч.

Среди *побочных эффектов* возможны гипотензия, головокружение и тошнота.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Преноксдиазин (Либексин*) — противокашлевое средство периферического действия. Оказывает ***местноанестезирующее действие на слизистую оболочку бронхов, препятствуя возникновению кашлевого рефлекса***. Препарат практически не влияет на ЦНС, обладает некоторым бронхолитическим и противовоспалительным эффектом. Применяют внутрь, противокашлевой эффект продолжается 3–4 ч.

В качестве *побочных эффектов* может вызывать онемение языка, ощущение сухости во рту, диарею.

16.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ



Не успела Мьетта выйти из комнаты, как начался приступ. Нос у нее заострился, со лба струился пот. Мне никогда не приходилось видеть приступ астмы, зрелище оказалось ужасным — живое существо не может вздохнуть. Говорить она не могла: уставив глаза в одну точку прямо перед собой, запрокинув голову, с мокрым от пота лицом, она кашляла и задыхалась.

Вскоре я заметил, что ей труднее дается выдох, чем вдох. Кашляла сухим кашлем, вся содрогалась от него, теряя силы, а откашляться не могла.

Р. Мерль. «Мальвиль»

Бронхиальная астма — инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся периодически возникающими приступами бронхоспазма и хроническим воспалительным процессом в стенке бронхов.

Хроническое воспаление приводит к повреждению эпителия дыхательных путей и развитию гиперреактивности бронхов. В результате увеличивается чувствительность бронхов к стимулирующим факторам (вдыханию холодного воздуха, воздействию аллергенов). К наиболее распространенным в окружающей среде аллергенам относят пыльцу

растений, домашнюю пыль, химические вещества (сернистый газ), инфекционные агенты, пищевые аллергены и т.д. Их воздействие приводит к возникновению бронхоспазма, проявляющегося в виде характерных приступов удушья — экспираторной одышки (затрудненного выдоха).

В развитии бронхиальной астмы значительную роль играют аллергический и аутоиммунный процессы.

Аллергический компонент заболевания развивается по механизму реакции гиперчувствительности немедленного типа. Антигены при попадании в организм поглощаются макрофагами, что вызывает ряд последовательных реакций, которые приводят к активации пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе иммуноглобулины Е (IgE), (рис. 16.1).

Антитела циркулируют в системном кровотоке и при повторном попадании в организм того же антигена связывают его и выводят из организма.

Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов регулируется интерлейкинами (ИЛ), которые вырабатываются сенсибилизированными макрофагами и регуляторными Т-лимфоцитами (Т-хелперами). Т-хелперы выделяют различные ИЛ, в том числе ИЛ-3, увеличивающий клон тучных клеток, ИЛ-5, увеличивающий клон эозинофилов, и др. ИЛ-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов (и, следовательно, продукцию IgE). Кроме того, ИЛ-4 вызывает сенсибилизацию тучных клеток и базофилов, т.е. экспрессию в их мембранах рецепторов к IgE (см. рис. 16.1).

Эти рецепторы называют Fcε-рецепторами. Различают высокоаффинные FcεRI и низкоаффинные FcεRII. IgE связываются с высокоаффинными рецепторами FcεRI.

При взаимодействии антигена с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, происходит дегрануляция тучных клеток, из них выделяются биологически активные вещества.

- Во-первых, вещества с бронхоконстрикторными свойствами (вызывающие бронхоспазм):
  - цистеиниловые лейкотриены (Lt) LtC_4, LtD_4, LtE_4 (медленно реагирующая субстанция анафилаксии);
  - фактор активации тромбоцитов;
  - гистамин и др.
- Во-вторых, вещества с хематоксическими свойствами, вызывающие эозинофильную инфильтрацию бронхов:
  - LtB_4;
  - фактор активации тромбоцитов.

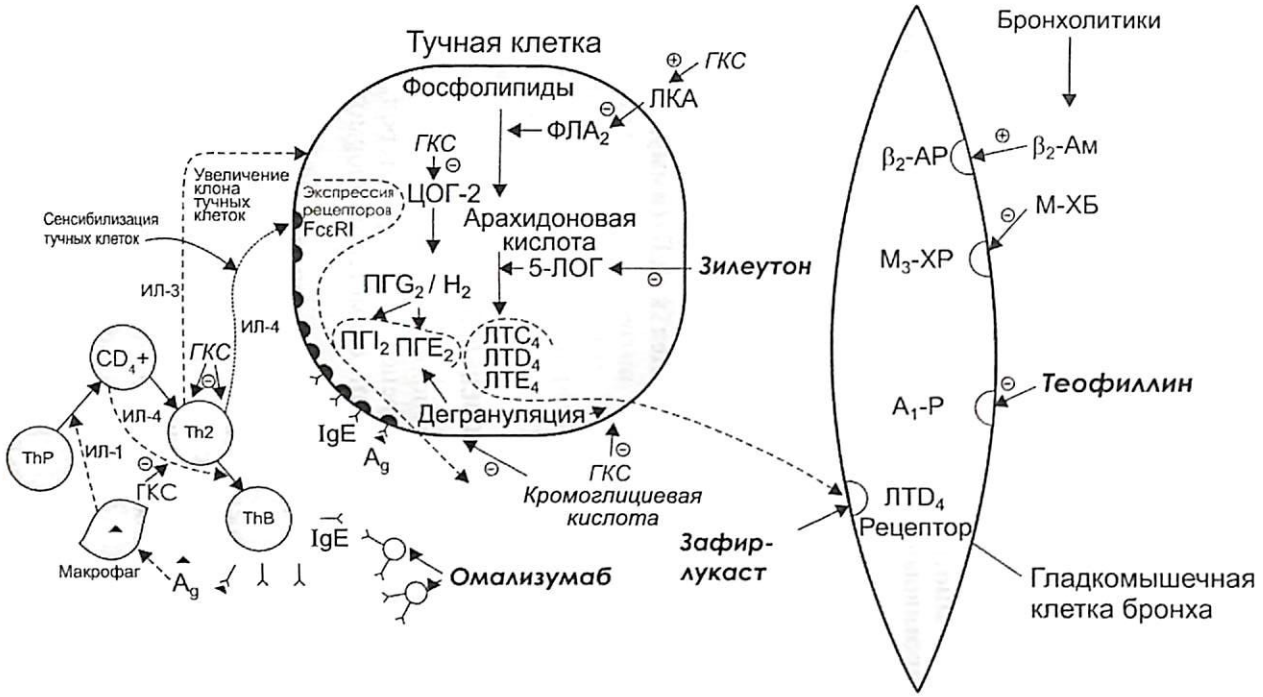

Рис. 16.1. Механизмы действия средств, применяемых при бронхиальной астме

- В-третьих, вещества с проаллергическими и провоспалительными свойствами:
  - простагландины E_2, I_2, D_2;
  - гистамин;
  - брадикинин;
  - лейкотриены.

Выделяют несколько групп лекарственных средств, применяемых при бронхиальной астме.

- Бронхолитические средства:
  - средства, стимулирующие β_2-адренорецепторы;
  - средства, блокирующие м-холинорецепторы;
  - спазмолитики миотропного действия.
- Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием:
  - препараты ГК;
  - стабилизаторы мембран тучных клеток;
- Средства с антилейкотриеновым действием:
  - блокаторы лейкотриеновых рецепторов;
  - ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы);
  - препараты моноклональных антител к IgE (иммунодепрессанты).

БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Средства, стимулирующие β_2-адренорецепторы

В качестве бронхолитиков можно использовать:

- селективные агонисты β_2-адренорецепторов (фенотерол, сальбутамол, тербуталин, гексопреналин, салметерол, формотерол и кленбутерол);
- неселективные агонисты β_1- и β_2-адренорецепторов (изопреналин).

Среди бронхолитических препаратов группа веществ селективного действия используется наиболее часто.

β_2-Адреномиметики имеют ряд положительных качеств:

- удобны в применении (вводят ингаляционно);
- имеют короткий латентный период (несколько минут) и высокую эффективность;
- препятствуют дегрануляции тучных клеток;
- способствуют отделению мокроты (увеличивают мукоцилиарный клиренс).

Высокая эффективность β_2-адреномиметиков при экспираторной одышке связана с тем, что они *способны расширять мелкие бронхи*. Плотность β_2-адренорецепторов тем выше, чем дистальнее бронх, следовательно, максимальную плотность β_2-адренорецепторов наблюдают в мелких бронхах и бронхиолах.

Кроме бронхолитического действия, β_2-адреномиметики *препятствуют дегрануляции тучных клеток*. Это связано со снижением концентрации ионов кальция в тучных клетках (за счет повышения концентрации цАМФ в результате активации аденилатциклазы).

Приступ бронхиальной астмы обычно заканчивается отхождением вязкой мокроты. β_2-Адреномиметики *облегчают отделение мокроты*. Это связано с устранением антигензависимого подавления мукоцилиарного транспорта и увеличением объема секреции вследствие расширения сосудов слизистой оболочки.

Сальбутамол (Вентолин▲), **фенотерол** (Беротек▲), **тербуталин**, **гексопреналин** действуют от 4 до 6 ч. Бронхолитическое действие развивается быстро (латентный период 2–5 мин) и достигает максимума через 40–60 мин. Эти препараты можно использовать ***для купирования и профилактики бронхоспазма***.

Кленбутерол, **формотерол** (Форадил▲), **салметерол** действуют продолжительно (около 12 ч). Основное показание к их применению — ***профилактика бронхоспазма***. Формотерол обладает коротким латентным периодом (1–2 мин). Использовать эти препараты для купирования бронхоспазма нерационально, поскольку ввиду большой продолжительности действия существует риск кумуляции, что может привести к передозировке.

Наряду с бронхолитическим действием все перечисленные препараты оказывают также *токолитическое действие* (см. гл. 26 «Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия»).

Побочные эффекты:

- снижение АД;
- тахикардия;
- мышечный тремор;
- отек слизистой оболочки бронхов;
- потливость;
- тошнота, рвота.

Средства, блокирующие м-холинорецепторы

По эффективности бронхолитического действия при бронхиальной астме м-холиноблокаторы уступают β_2-адреномиметикам. Распределение м-холинорецепторов в бронхиальном дереве таково, что чем дистальнее расположен бронх, тем меньше в нем

м-холинорецепторов (таким образом, м-холиноблокаторы устраняют спазм не столько мелких, сколько крупных бронхов).

Однако м-холиноблокаторы ***более эффективны при хроническом обструктивном синдроме (ХОБЛ)***.

Ипратропия бромид (Атровент*, иправент®) имеет в структуре четвертичный атом азота и обладает низкой липофильностью, поэтому при ингаляционном применении практически не всасывается в системный кровоток. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции, достигает максимума через 1,5–2 ч и продолжается 5–6 ч.

Побочные эффекты: сухость во рту. Системных побочных (атропиноподобных) эффектов практически не вызывает.

Тиотропия бромид (Спирива*) отличается от ипратропия тем, что в большей степени блокирует постсинаптические $м_3$-холинорецепторы, чем пресинаптические $м_2$-холинорецепторы, и поэтому более эффективно снижает тонус бронхов. Тиотропия бромид оказывает более быстрое (максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч) и более продолжительное действие (около 12 ч), чем ипратропия бромид. Назначают ингаляционно 1 раз в сутки.

Бронхолитическим действием обладают все атропиноподобные средства, однако их применение в качестве бронхолитиков ограничено в связи с большим количеством побочных эффектов.

Спазмолитики миотропного действия

К бронхолитикам миотропного действия относят метилксантины — **теофиллин** и **аминофиллин**.

Теофиллин мало растворим в воде (1:180).

Аминофиллин (Эуфиллин*) представляет собой смесь 80% теофиллина и 20% этилендиамина, поэтому растворим в воде. Метилксантины как бронхолитические средства не уступают по эффективности β_2-адреномиметикам, но, в отличие от β_2-адреномиметиков, их не вводят ингаляционно.

Механизм бронхолитического действия метилксантинов связывают с ***блокадой аденозиновых A_1-рецепторов гладкомышечных клеток***, а также с ***неизбирательным ингибированием фосфодиэстеразы*** (III и IV типа). Угнетение фосфодиэстеразы в гладкомышечных клетках бронхов (фосфодиэстераза IV) приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция. В результате в клетках уменьшается активность киназы легких цепей миозина и нарушается взаимодействие актина и миозина, что приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическому действию).

Побочные эффекты:

- беспокойство;
- нарушение сна;
- тремор, головная боль (обусловлены блокадой аденозиновых рецепторов в ЦНС);
- тахикардия, аритмия (обусловлены блокадой аденозиновых рецепторов сердца и ингибированием фосфодиэстеразы III);
- тошнота, рвота, понос.

В настоящее время синтезированы избирательные ингибиторы фосфодиэстеразы IV **циломиласт**℞ (арифло℞), **рофлюмиласт**℞. Эти препараты обладают не только бронхолитическим действием. При их применении уменьшаются количество и активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов CD_8^+, уменьшаются пролиферация Т-хелперов CD_4^+ и синтез ими цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5), подавляются продукция фактора некроза опухолей (ФНО) моноцитами, а также синтез лейкотриенов. В результате уменьшается воспалительный процесс в стенке бронхов. Избирательные ингибиторы фосфодиэстеразы IV могут применять как в фармакотерапии бронхиальной астмы, так и в фармакотерапии хронических обструктивных болезней легких. Общая проблема разрабатываемых препаратов — высокая частота тошноты и рвоты, что способно значительно ограничить их клиническое применение.

СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Препараты глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды (ГК) имеют сложный механизм антиастматического действия, в котором можно выделить противовоспалительный, противоаллергический и иммуносупрессивный компоненты.

Противовоспалительное действие ГК реализуется через ряд механизмов:

- за счет экспрессии соответствующего гена ГК стимулируют продукцию липокортинов (естественных ингибиторов фосфолипазы A_2), что приводит к уменьшению синтеза в тучных клетках простагландинов, фактора активации тромбоцитов и лейкотриенов;
- за счет репрессии соответствующего гена препараты ГК подавляют синтез ЦОГ-2, что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления (см. рис. 16.1);

- ГК угнетают синтез молекул межклеточной адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления.

Все это приводит к уменьшению воспалительной реакции, препятствует развитию гиперреактивности бронхов и возникновению бронхоспазма.

Иммуносупрессивное действие препаратов ГК обусловлено угнетением продукции ИЛ (за счет репрессии соответствующих генов), в том числе ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-4 и др. В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и препятствуют образованию антител, в том числе IgE.

Противоаллергическое действие препаратов ГК обусловлено:

- уменьшением количества и снижением сенсибилизации тучных клеток (за счет уменьшения продукции ИЛ-3 и ИЛ-4);
- торможением биосинтеза в тучных клетках цистеиниловых лейкотриенов (за счет активации липокортина-1 и угнетения фосфолипазы A_2);
- стабилизацией мембран тучных клеток и торможением их дегрануляции (см. рис. 16.1).

Все это приводит к подавлению аллергической реакции немедленного типа.

ГК также сенсибилизируют β_2-адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину и поэтому усиливают бронхолитическое действие адреналина.

ГК для резорбтивного действия (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и т.д.) высокоэффективны при бронхиальной астме. Однако большое количество возникающих при этом побочных эффектов ограничивает их применение.

Поэтому на практике применяются препараты ГК для ингаляционного введения — **беклометазон**, **флутиказон** и **будесонид**. Эти препараты практически не всасываются в системный кровоток, поэтому не вызывают побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием.

Антиастматическое действие ГК *нарастает постепенно при их регулярном применении.* Используют препараты обычно для систематического лечения. В последние годы ингаляционные ГК стали выпускаться в порошковых (не содержащих фреона) дозированных аэрозолях, активируемых вдохом.

Беклометазон (беклазон®, Бекотид▲) выпускают в ингаляторах различных модификаций. Применяют преимущественно для профилактики приступов бронхоспазма. Препарат эффективен только при регулярном применении. Эффект развивается постепенно и достигает

максимума на 5—7-е сутки от начала использования. Обладает выраженным противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действием. Может применяться *при аллергическом рините* (беконазе®).

Будесонид (пульмикорт турбухалер®), в отличие от беклометазона, имеет более продолжительное действие, поэтому при бронхиальной астме его применяют 1—2 раза в сутки.

Местные побочные эффекты такие же, как у беклометазона. Кроме того, могут наблюдаться побочные эффекты со стороны ЦНС в виде депрессии, нервозности, возбудимости.

Флутиказон применяют при бронхиальной астме (дозированный аэрозоль Фликсотид▲), при аллергическом рините (спрей для носа Фликсоназе▲), при заболеваниях кожи (мазь и крем Кутивейт▲). По свойствам и фармакокинетике сходен с будесонидом.

Циклесонид — эстерифицированный стероид, не содержащий галогенов, пролекарство. Действующее вещество — дезизобутирилциклесонид образуется только после попадания циклесонида в дыхательные пути, где он преобразуется эстеразами. Применяют 1 раз в сутки, хорошо переносится. В меньшей степени, чем флутиказон, подавляет синтез эндогенных ГК.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

К препаратам этой группы относятся кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен.

Кромоглициевая кислота (Кромогексал▲, Кромоглин▲) стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствуя входу в них ионов кальция. В связи с этим уменьшается дегрануляция сенсибилизированных тучных клеток (прекращается высвобождение лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления). Очевидно, что препараты кромоглициевой кислоты ***эффективны как средство профилактики, но не купирования бронхоспазма.***

Поскольку кромоглициевая кислота не всасывается в системный кровоток, ее препараты практически не оказывают системных побочных эффектов.

Недокромил (Тайлед Минт▲) выпускают в виде кальциевой и динатриевой соли (недокромил натрий). По свойствам сходен с кромоглициевой кислотой, но отличается химической структурой. ***Используют как средство профилактики, но не купирования бронхоспазма.***

Кетотифен (Задитен▲) применяется внутрь, имеет свойства стабилизатора мембран тучных клеток и блокатора гистаминовых H_1-рецепторов.

Побочные эффекты: седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

СРЕДСТВА С АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Бронхоспазм, вызываемый цистеиниловыми лейкотриенами LTC_4, LTD_4 и LTE_4 (ранее именуемые *медленно реагирующей субстанцией анафилаксии*), является результатом стимуляции специфических лейкотриеновых рецепторов бронхиол (LTD_4-рецепторы).

Устраняют бронхоконстрикторное действие лейкотриенов ***конкурентные блокаторы лейкотриеновых рецепторов*** (см. рис. 16.1). К таким препаратам относят зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст℘.

Зафирлукаст (Аколат▲) не только устраняет бронхоспазм, вызываемый цистеиниловыми лейкотриенами (LTC_4, LTD_4, LTE_4), но и оказывает противовоспалительное действие, уменьшая проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов.

Действие препарата развивается медленно (около суток), поэтому зафирлукаст ***применяют для профилактики приступов*** при длительном лечении бронхиальной астмы. Препарат применяют также *при аллергическом рините*.

Монтелукаст (Сингуляр▲) — избирательный антагонист LTD_4-рецепторов. В отличие от зафирлукаста не ингибирует микросомальные ферменты печени (не изменяет продолжительность действия других лекарственных веществ).

Ингибиторы синтеза лейкотриенов

Зилеутон℘ избирательно угнетает 5-липоксигеназу, препятствуя биосинтезу лейкотриенов (см. рис. 16.1). Применяют внутрь, препарат быстро всасывается из кишечника. Механизм действия зилеутона℘ определяет основную сферу его применения — ***профилактику приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и профилактику бронхоспазма, вызванного применением нестероидных противовоспалительных средств*** (НПВС). Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (особенно ацетилсалициловая кислота) могут спровоцировать бронхоспазм вследствие «субстратного шунтирования» арахидоновой кислоты —

накапливающаяся при угнетении ЦОГ арахидоновая кислота расходуется на биосинтез лейкотриенов, которые и вызывают бронхоспазм.

Побочные эффекты: лихорадка, миалгия, диспепсия, головокружение.

Препараты моноклональных антител к IgE

Омализумаб (Ксолар*) — препарат рекомбинантных человеческих моноклональных антител к IgE. Омализумаб связывается с циркулирующими в плазме крови IgE и уменьшает их количество, тем самым препятствуя связыванию IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI на мембранах тучных клеток.

Кроме того, при регулярном применении омализумаба количество FcεRI в мембранах тучных клеток уменьшается. Вероятно, это вторичная реакция на уменьшение количества IgE в плазме крови. Омализумаб не связывается с уже фиксированными к тучным клеткам антителами и не вызывает агглютинацию тучных клеток. При использовании препарата урежаются приступы бронхиальной астмы и восстанавливается чувствительность к ингаляционным ГК (что особенно ценно при развитии резистентности к ГК).

Препарат вводят подкожно в дозе 150–375 мг 1 раз в 2–4 нед.

В качестве *побочных эффектов* наблюдаются инфекции верхних дыхательных путей (в том числе вирусные) и осложнения в местах инъекций (покраснение, боль, зуд). Возможны также головная боль и аллергические реакции.

16.5. ПРЕПАРАТЫ СУРФАКТАНТОВ

Препараты сурфактантов — лекарственные средства, временно замещающие природный сурфактант при нарушениях его образования.

Эндогенный сурфактант — поверхностно-активное вещество, синтезирующееся в альвеолярных клетках и в виде тонкого слоя выстилающее внутреннюю поверхность легких. Легочный сурфактант не позволяет альвеолам спадаться, обладает защитными свойствами в отношении альвеолярных клеток, а также регулирует реологические свойства бронхолегочного секрета и облегчает отделение мокроты. Нарушение биосинтеза сурфактанта может наблюдаться у взрослых при различных бронхолегочных заболеваниях. У новорожденных проявляется респираторным дистресс-синдромом.

Основное показание к применению препаратов сурфактантов — ***респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей.***

Проактант альфа (Куросурф*) — препарат сурфактанта, содержащий фосфолипидные фракции: фосфатидилхолин и низкомолекулярные гидрофобные протеины (1%), выделенные из легочной ткани свиней. Применяют при респираторном дистресс-синдроме, связанном с дефицитом сурфактанта у новорожденных (недоношенных) детей (с массой тела не менее 700 г). Применение препарата рассчитано на восстановление адекватного дыхания и допускается *только в клинических условиях* (учитывая необходимость искусственной вентиляции легких и мониторирования).

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Группа лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему, фармакологически весьма неоднородна:

- средства, применяемые при сердечных аритмиях;
- средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения;
- средства, применяемые при артериальной гипертензии;
- средства, применяемые при артериальной гипотензии;
- средства, применяемые при сердечной недостаточности.

Глава 17
Антиаритмические средства



Клинический случай

Александр Р., гидробиолог, обратился к участковому терапевту с жалобами на возникшее накануне во время работы с аквариумными животными предобморочное состояние. Это состояние развилось внезапно и впервые.

При осмотре: кожные покровы чистые, отеков нет. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. АД — 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 72 в минуту.

В проводимых ранее анализах крови уровень холестерина составлял 6,9–7,4 ммоль/л. По рекомендации кардиолога Александру было проведено холтер-мониторирование ЭКГ в течение суток. При анализе записи обнаружен эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии в течение 22 с.

Диагноз: ишемическая болезнь сердца, аритмический вариант.

Назначено лечение:

- утром — эзетимиб в дозе 10 мг;
- 1 раз в сутки — амиодарон в дозе 200 мг;
- на ночь — Тромбо-АСС• по 100 мг и розувастатин в дозе 20 мг.

В результате проводимой терапии уровень холестерина снизился и составил 3,6 ммоль/л.

На фоне терапии амиодароном в течение 6 мес наблюдения эпизоды желудочковой аритмии не повторялись.

Противоаритмические (антиаритмические) средства — клинико-фармакологическая группа препаратов, применяемых при нарушениях сердечного ритма и воздействующих непосредственно на сердце или на его иннервацию.

Кардиомиоциты как основной структурный элемент сердца подразделяют на ***типичные*** **(*рабочие*, *сократительные*)** и ***атипичные***. Первые содержат сократительные белки (актин и миозин), благодаря которым осуществляется насосная функция органа.

Проводимостью и автоматизмом (способностью к самопроизвольной генерации импульса) обладают и рабочие клетки, однако это — основные функции атипичных кардиомиоцитов, не содержащих сократительных белков и образующих проводящую систему сердца (рис. 17.1).

Проводящая система состоит из:

- синусового (синоатриального) узла;
- межузловых (интернодальных) проводящих пучков;

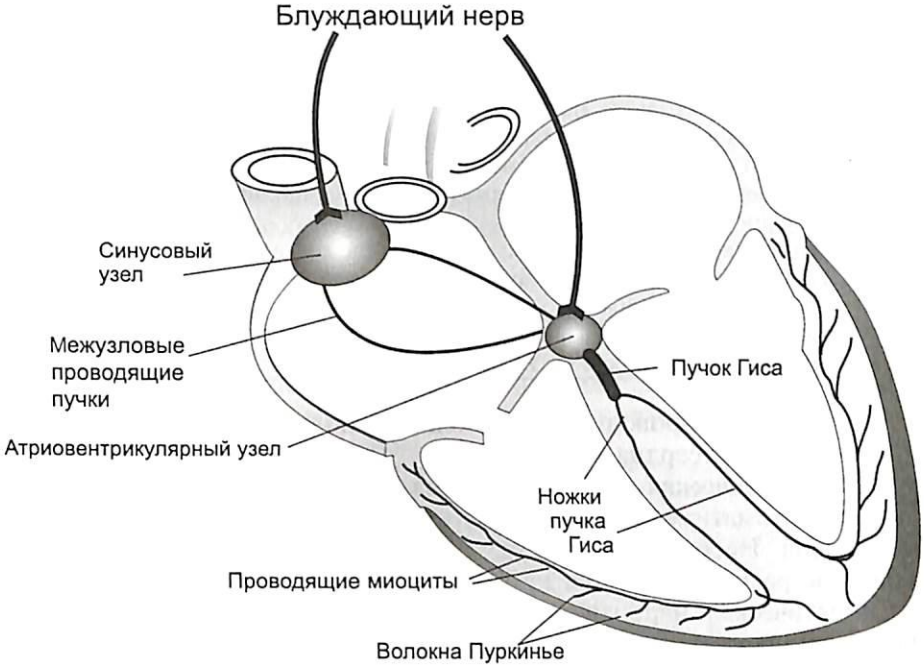

Рис. 17.1. Проводящая система сердца

- атриовентрикулярного соединения (атриовентрикулярного узла);
- атриовентрикулярного пучка (пучка Гиса);
- волокон Пуркинье.

Основная функция проводящей системы — поддержание нормального ритма сердечных сокращений.



Синусовый узел генерирует импульсы с частотой 70–80 в минуту. Это наиболее высокие значения во всей проводящей системе. Нижерасположенные элементы проводящей системы генерируют импульсы с меньшей частотой, и их импульсация подавляется («обнуляется») ритмом синусового узла, поэтому именно он определяет частоту сердечных сокращений и выполняет функцию водителя ритма (***pacemaker***), а генерируемые им импульсы проводятся по проводящей системе к рабочим кардиомиоцитам желудочков.

Атриовентрикулярный узел находится в задней части стенки правого предсердия, непосредственно позади трехстворчатого клапана. Его уровень автоматизма достигает 40–60 импульсов в минуту и в норме подавляется синусовым узлом.

Необходимо подчеркнуть, что оба узла проводящей системы находятся в стенках предсердий, отделенных от желудочков непроводящей фиброзной тканью, препятствующей ретроградному проведению возбуждения во время систолы. Через эту фиброзную преграду из предсердий в желудочки проходят тонкие прободающие волокна атриовентрикулярного пучка. Таким образом, все соединение функционирует как фильтр, передающий возбуждение только в одну сторону и ограничивающий проведение лишних импульсов с высокоавтоматичных тканей предсердий на желудочки.

Атриовентрикулярный пучок (пучок Гиса) расположен в межжелудочковой перегородке. Он обладает ***наиболее высокой проводимостью*** (*1,5–5 м/с*). Пучок Гиса делится на две ножки (правую и левую), проходящие субэндокардиально. От них отходят волокна Пуркинье, располагающиеся в толще стенок желудочков и контактирующие там с рабочими кардиомиоцитами.

Автоматизм и проводимость находятся под контролем эфферентной иннервации сердца.

Парасимпатическая нервная **система** оказывает **подавляющее** влияние на автоматизм и проводимость за счет стимуляции $м_2$-холинорецепторов. Необходимо отметить, что холинергическая иннервация сердца не распространяется на желудочки.

Симпатическая нервная **система повышает автоматизм и проводимость** за счет стимуляции β_1-адренорецепторов. Адренергические волокна иннервируют как саму проводящую систему, так и сократительные кардиомиоциты, а следовательно, регулируют и проводимость, и автоматизм, и сократимость.

К сердечным аритмиям приводят нарушения автоматизма и проводимости.

Причинами этих нарушений могут быть:

- гипоксические явления (в результате ухудшения коронарного кровотока);
- нарушения метаболических процессов в сердце;
- изменения нейроэндокринной регуляции вследствие различных заболеваний (тиреотоксикоз, пороки сердца, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Кроме того, некоторые группы ЛВ способны повышать автоматизм и изменять проводимость, способствуя тем самым развитию аритмий (оказывать проаритмическое, или аритмогенное, действие). К таким препаратам относят адренергические, кардиотонические и даже антиаритмические средства.

Классификация аритмий

- По локализации:
  - наджелудочковые (суправентрикулярные);
  - желудочковые (вентрикулярные).

- По влиянию на частоту сердечных сокращений:
  - брадисистолические — снижающие частоту сердечных сокращений;
  - тахисистолические — повышающие частоту сердечных сокращений.
- По механизму развития:
  - блокады — развиваются в результате снижения проводимости;
  - экстрасистолии — развиваются в результате повышения автоматизма;
  - аритмии повторного входа («*re-entry*-аритмии») — развиваются в результате нарушения проводимости.

Блокады проводящей системы обычно протекают в ***брадиаритмической форме***, экстрасистолии и аритмии повторного входа — в ***тахиаритмической форме*** (их часто объединяют в группу «экстрасистолии и тахиаритмии»).



Для выяснения причин возникновения аритмий и понимания механизмов действия антиаритмических средств необходимо рассмотреть некоторые вопросы электрофизиологии миокарда.

Действие противоаритмических средств изучают на модели потенциала действия волокна Пуркинье. Механизм его генерации представлен на рис. 17.2.

Потенциал покоя на мембране волокна Пуркинье составляет −90 мВ (рис. 17.2, а). Однако он самопроизвольно увеличивается во время спонтанной медленной диастолической деполяризации (фаза 4). Эта фаза обусловлена медленным входом ионов Na^+ и выходом ионов K^+. Ее продолжительность прямо влияет на время генерации очередного импульса, что отражает автоматизм волокна Пуркинье — чем длительнее 4 фаза, тем ниже уровень автоматизма.

В результате спонтанной диастолической деполяризации заряд на мембране достигает порогового значения −60 мВ. В этот момент открываются потенциалзависимые натриевые каналы (рис. 17.2, б) и возникает лавинообразный вход ионов Na^+ в клетку. Заряд на мембране при этом мгновенно увеличивается до +35 мВ, возникает быстрая деполяризация мембраны (фаза 0). Продолжительность этой фазы отражает проводимость волокна (чем она короче, тем выше проводимость).

Во время фазы 0 (при уровне заряда на мембране −40 мВ) открываются потенциалзависимые кальциевые каналы (рис. 17.2, в), обеспечивающие вход ионов Ca^{2+}. Эти каналы функционируют примерно в три раза медленнее натриевых. Благодаря этому ток ионов Ca^{2+} образует фазу «плато» (фаза 2) потенциала действия.

Потенциалзависимые калиевые каналы открываются при достижении электроположительных значений заряда на мембране (рис. 17.2, г). Через них ионы K^+ выходят из кардиомиоцитов во время инициальной (фаза 1) и окончательной (фаза 3) реполяризации.

Фаза 1 непродолжительна, поскольку повышение заряда, вызываемое выходом ионов K^+, нивелируется противотоком ионов Ca^{2+}. Во время окончательной реполяризации кальциевые и натриевые каналы уже закрыты, поэтому она достигается только за счет тока ионов K^+.

В ходе фазы 3 заряд на мембране возвращается к исходному уровню потенциала покоя (−90 мВ).

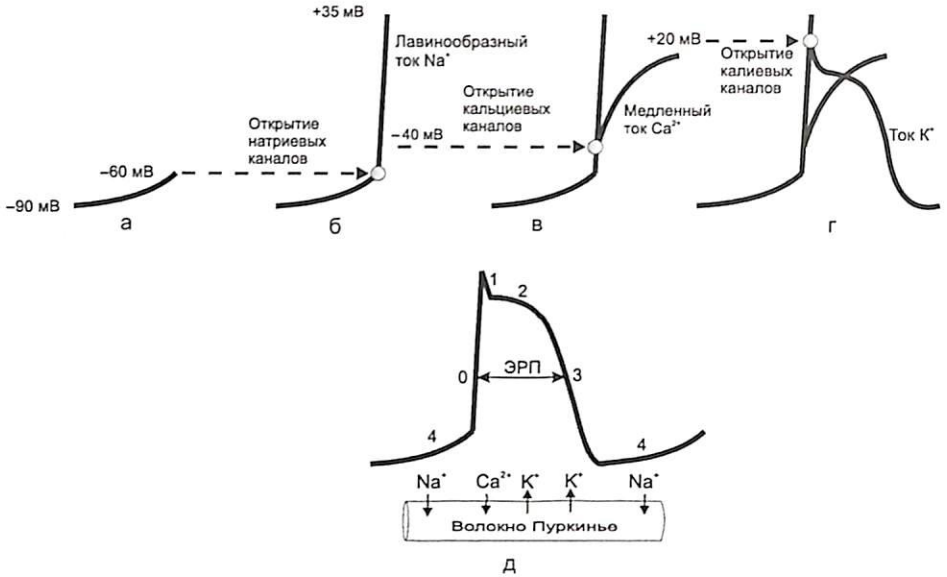

Рис. 17.2. Механизм возникновения потенциала действия волокна Пуркинье. Пояснения в тексте

Смена фаз потенциала действия волокна Пуркинье представлена на рис. 17.2, д.

Фаза 0 — быстрая деполяризация (вход ионов Na^+), отражает функцию проводимости.

Фаза 1 — ранняя реполяризация (выход ионов K^+ из клетки).

Фаза 2 — «плато» (вход ионов Ca^{2+}).

Фаза 3 — окончательная реполяризация (выход ионов K^+).

Фаза 4 — спонтанная медленная диастолическая деполяризация (вход ионов Na^+ и K^+), отражает функцию автоматизма.

Общая продолжительность потенциала действия около 1 с. При этом половина времени приходится на фазу 4. В фазы 0, 1 и 2 волокно Пуркинье пребывает в состоянии возбуждения и абсолютной рефрактерности (невозбудимости).

В третью фазу абсолютная рефрактерность сменяется относительной (способностью генерировать внеочередной импульс в ответ на пришедшее извне раздражение). Этот период обозначают как эффективный рефрактерный период (ЭРП). Обычно ЭРП занимает 2/3 окончательной реполяризации, поэтому чем фаза 3 продолжительнее, тем длительнее ЭРП и, соответственно, меньше риск возникновения потенциала действия в ответ на внеочередную стимуляцию.

Электрофизиологические механизмы генерации потенциала действия в узлах проводящей системы существенно отличаются от таковых в волокнах Пуркинье (рис. 17.3).

Синусовый и атриовентрикулярный узлы генерируют кальциевые потенциалы действия. Потенциал покоя пейсмекерных клеток синусового узла составляет −55 мВ. При этом большинство натриевых каналов находится в инактивированном состоянии, а фаза 4 и фаза 0 обусловлены током ионов Ca^{2+}. Однако их проникновение в клетки инициируется входящим током ионов Na^{+} через специфические If-каналы. Это дает основание считать, что If-каналы имеют основополагающее значение для нормального автоматизма синусового узла.

Основными способами терапии при экстрасистолиях и тахиаритмиях считают:

- угнетение автоматизма;
- угнетение проводимости;
- пролонгирование ЭРП.

Первый способ целесообразен при экстрасистолах (внеочередных сокращениях желудочков). Они возникают в результате несвоевременной и эктопической генерации импульса. Повышенное содержание калия в тканях, гипоксия и другие факторы приводят к увеличению уровня автоматизма волокон Пуркинье и сократительных кардиомиоцитов. Формируется эктопический очаг, генерирующий внеочередные импульсы, которые могут распространяться на миокард желудочков и вызывать экстрасистолию. Применение препаратов, пролонгирующих фазу 4, приводит к уменьшению автоматизма и подавлению активности таких очагов.

Угнетение проводимости целесообразно при аритмиях повторного входа (*re-entry*-аритмиях), которые возникают в результате неполных блокад в системе Гис—Пуркинье (рис. 17.4).

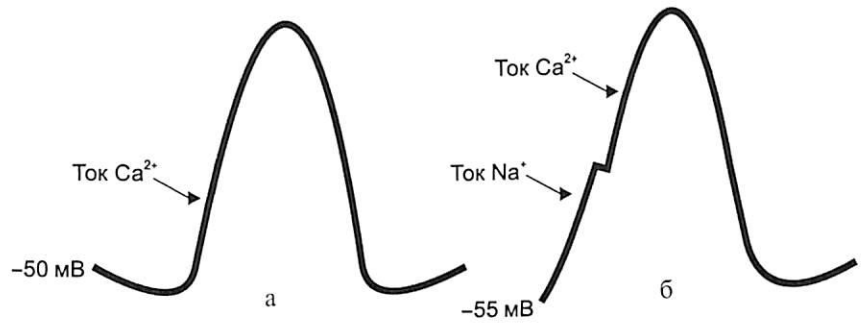

Рис. 17.3. Потенциалы действия водителей ритма (пояснения в тексте): а — синусового узла; б — атривентрикулярного узла

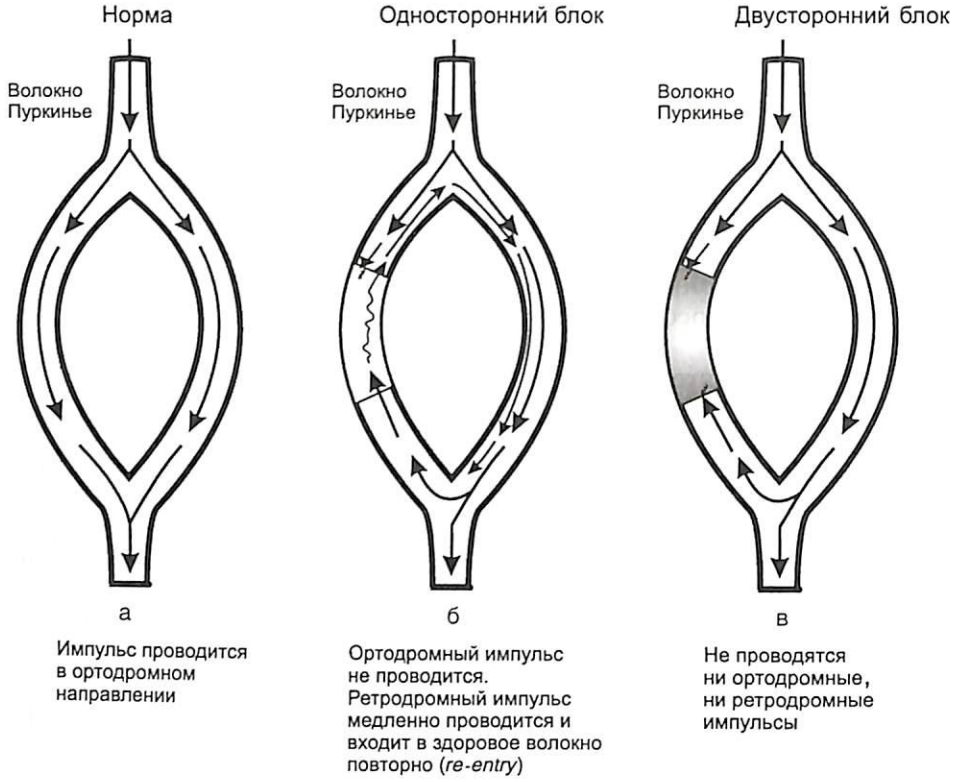

Рис. 17.4. Механизм возникновения *re-entry*-аритмий. Пояснения в тексте

В норме импульс проходит по волокнам с одинаковой скоростью (рис. 17.4, а). Однако если из-за вышеперечисленных патологических факторов одно из них находится в рефрактерном состоянии, то оно неспособно к проведению ортодромного импульса, направленного от узла на периферию. В то же время потенциал действия, прошедший по неповрежденному волокну, может возвратиться антидромно в поврежденное, которое к этому моменту теряет рефрактерность и способно к проведению. Возникает так называемый ***односторонний блок***. В этом случае антидромный импульс повторно входит в неповрежденное волокно, становясь внеочередным (рис. 17.4, б).

При применении средств, угнетающих проводимость, односторонний блок в пораженном волокне превращается в двусторонний (полный). Волокно теряет способность проводить не только ортодромные,

но и ретроградные импульсы. В результате повторный вход внеочередных импульсов прекращается (рис. 17.4, в).

По механизму *re-entry* возникают не только желудочковые аритмии (рис. 17.5).

Так, синдром преждевременного возбуждения желудочков представляет собой упорядоченную циркуляцию возбуждения между камерами сердца (рис. 17.5, а). Если атриальные и вентрикулярные отделы соединены дополнительным проводящим пучком, то ортодромный импульс, пройдя вниз по звеньям проводящей системы, затем ретроградно возвращается и становится внеочередным.

Кроме того, по принципу упорядоченной циркуляции возбуждения возникает трепетание предсердий (рис. 17.5, б). В этом случае они сокращаются по очереди. Фибрилляция предсердий возникает по принципу беспорядочной циркуляции возбуждения (рис. 17.5, в).

Пролонгирование ЭРП целесообразно при экстрасистолиях и тахиаритмиях любой локализации. Применение средств, увеличивающих фазу 3, снижает риск генерации желудочками внеочередного импульса в ответ на несвоевременную стимуляцию.

В соответствии с вышеописанным электрофизиологическим механизмом возникновения потенциала действия волокна Пуркинье можно заключить, что:

- пролонгирование фазы 0 достигается путем блокады натриевых каналов;
- пролонгирование фазы 3 достигается путем блокады калиевых каналов;

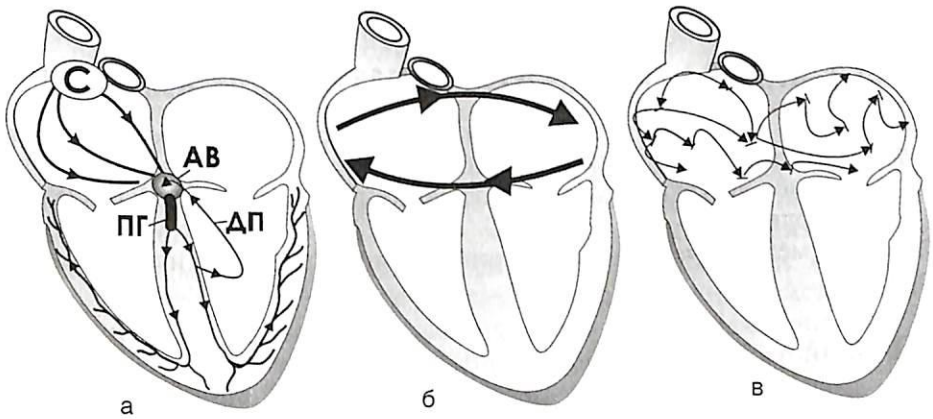

Рис. 17.5. Разные варианты *re-entry*-аритмий (а–в): С — синусовый узел; АВ — атриовентрикулярный узел; ПГ — пучок Гиса; ДП — дополнительный проводящий пучок

- пролонгирование фазы 4 достигается путем блокады как натриевых, так и калиевых каналов.

Кроме того, снижение уровня автоматизма, проводимости и увеличение ЭРП возникает при блокаде β_1-адренорецепторов.

Необходимо также особо подчеркнуть, что *угнетение сократимости не приводит к противоаритмическому эффекту и считается побочным действием антиаритмических средств.*

Противоаритмические средства классифицируют по применению и механизмам действия.

- Средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии:
  - I класс — блокаторы натриевых каналов;
  - II класс — β-адреноблокаторы;
  - III класс — блокаторы калиевых каналов;
  - IV класс — блокаторы кальциевых каналов;
  - аденозин;
  - сердечные гликозиды;
  - препараты калия и магния.
- Средства, применяемые при блокадах и брадиаритмиях:
  - м-холиноблокаторы;
  - β-адреномиметики.

Разделение антиаритмических средств на 4 класса по механизму действия впервые предложил Vaughan Williams в 1970 г. В несколько модифицированном виде им пользуются до сих пор. Кроме этих четырех классов, при некоторых видах наджелудочковых тахиаритмий эффективны сердечные гликозиды и аденозин, а при экстрасистолиях, связанных с гипокалиемией, — препараты калия и магния.

17.1. КЛАСС I — БЛОКАТОРЫ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Прежнее название этой группы препаратов — ***мембраностабилизирующие средства*** (средства, стабилизирующие потенциал покоя). В настоящее время блокаторы натриевых каналов принято разделять на три подкласса — IA, IB и IC. Между ними существует ряд различий в механизме действия, применении и влиянии на параметры сердца.

КЛАСС IA

К этому классу противоаритмических препаратов относят хинидин и хинидиноподобные средства (прокаинамид и дизопирамид).

Эти ЛВ блокируют как натриевые, так и калиевые каналы и тем самым пролонгируют фазы 0, 3 и 4 потенциала действия (рис. 17.6). Это приводит к снижению автоматизма, проводимости и увеличению ЭРП.

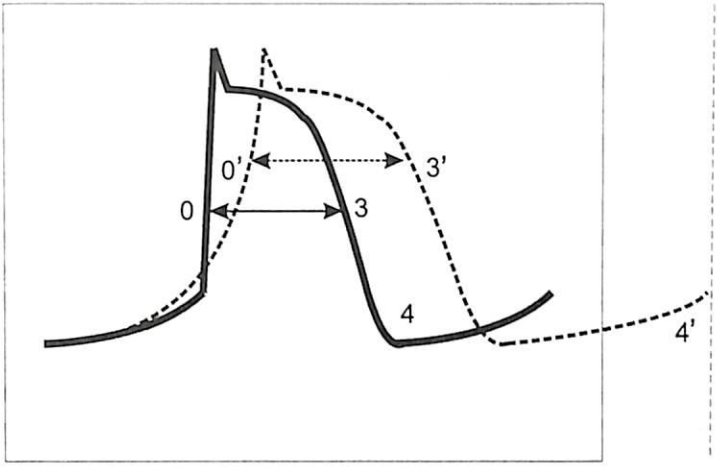

Рис. 17.6. Влияние хинидина на потенциал действия волокна Пуркинье

Хинидиноподобные средства действуют на все отделы сердца, поэтому они ***эффективны как при желудочковых, так и при суправентрикулярных экстрасистолиях и тахиаритмиях.***

Общие побочные эффекты этой группы препаратов:

- снижение сократимости миокарда;
- снижение атриовентрикулярной проводимости;
- снижение АД;
- ваголитическое (м-холиноблокирующее) и проаритмическое (аритмогенное) действие.

Аритмогенное действие обусловлено несколькими причинами.

Пролонгирование потенциала действия повышает риск появления ранней последеполяризации, которая, в свою очередь, приводит к возникновению аритмии *torsades de pointes* («пируэтной тахикардии»). Это форма желудочковой тахикардии, характеризующаяся полиморфными комплексами, изменяющими направление и амплитуду относительно изолинии. М-холиноблокирующее действие хинидиноподобных средств повышает уровень автоматизма синусового узла, облегчая тем самым проведение импульсов через атриовентрикулярное соединение и усиливая аритмию желудочков.

Угнетение проводимости при *re-entry*-аритмиях может привести к циркуляции возбуждения по более коротким траекториям, что, в свою очередь, способствует учащению повторного входа и усилению аритмии.

Хинидин (хинипэк®) — алкалоид коры хинного дерева (правовращающий изомер хинина). В медицинской практике препарат используют в виде Хинидина сульфата▲.

Хинидин:

- снижает автоматизм, проводимость и увеличивает ЭРП кардиомиоцитов желудочков;
- подавляет автоматизм водителей ритма (в большей степени атриовентрикулярного и в меньшей — синусового узла);
- умеренно снижает скорость проведения возбуждения по атриовентрикулярному узлу и сократимость миокарда (в терапевтических дозах);
- оказывает ваголитическое действие, угнетая передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце, и таким образом вызывает повышение уровня автоматизма синоатриального узла и умеренную тахикардию;
- расширяет периферические сосуды (блокирует α-адренорецепторы), тем самым вызывая умеренное снижение АД.

Хинидин *эффективен при* желудочковых и наджелудочковых нарушениях сердечного ритма. Его назначают при постоянной и пароксизмальной формах мерцательной аритмии предсердий, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии.

Побочные эффекты хинидина: снижение сократимости миокарда, артериальная гипотензия, атриовентрикулярный блок; тошнота, рвота, диарея; головокружение, звон в ушах, нарушения слуха, зрения; тромбоцитопения.

В 5% случаев хинидин оказывает аритмогенное действие, приводя к возникновению желудочковых нарушений ритма типа «пируэт».

Прокаинамид (Новокаинамид▲), в отличие от хинидина, меньше влияет на сократимость миокарда, не обладает α-адреноблокирующими свойствами.

Прокаинамид *применяют при* желудочковых и наджелудочковых тахиаритмиях, экстрасистолии. Препарат назначают не только внутрь, но и парентерально (внутримышечно, внутривенно). Внутривенное введение показано при необходимости быстрого противоаритмического действия. Прокаинамид может снижать АД за счет ганглиоблокирующих свойств.

КЛАСС IB

Препараты этого класса имеют ряд существенных различий.

Это селективные блокаторы натриевых каналов, пролонгирующие только фазы 0 и 4. Они угнетают проводимость и автоматизм воло-

кон Пуркинье. Препараты класса IB блокируют натриевые каналы в инактивированном состоянии и имеют скорость ассоциации/диссоциации менее 1 с, что не превышает продолжительности нормального потенциала действия. Таким образом, не урежая сердечного ритма, они препятствуют генерации и проведению внеочередных импульсов.

Препараты класса IB не блокируют калиевые каналы и не пролонгируют реполяризацию. Напротив, при их применении отмечено некоторое укорочение фазы 3 и соответственно ЭРП.

Препараты класса IB не изменяют ток кальция (ни прямо, ни опосредованно). Поэтому они воздействуют только на желудочки, не влияя на водители ритма, и не снижают сократимость миокарда. Это обусловливает ***применение данных препаратов только при желудочковых экстрасистолиях***.

Лидокаин (ксикаин®), блокируя натриевые каналы клеточных мембран, оказывает местноанестезирующее и противоаритмическое действие. Он уменьшает проводимость и автоматизм волокон Пуркинье, подавляя эктопические очаги в желудочках. Его считают препаратом выбора при желудочковых аритмиях, возникающих после инфаркта миокарда. Это обусловлено тем, что, оказывая противоаритмическое действие, лидокаин не влияет на сократимость, которая в этом случае обычно снижена.

Препарат вводят внутривенно капельно, так как при приеме внутрь он обладает низкой биодоступностью.

Препарат легко переносится, но возможны *побочные эффекты*:

- нарушения со стороны ЦНС (сонливость, спутанность сознания, судорожные реакции);
- артериальная гипотензия;
- снижение атриовентрикулярной проводимости.

Фенитоин (Дифенин®) первоначально применяли в качестве противоэпилептического средства. Позже у него было обнаружено антиаритмическое действие. Фенитоин считают препаратом выбора при желудочковых аритмиях, вызванных сердечными гликозидами. Это связано с тем, что, оказывая антиаритмическое действие, он не уменьшает положительный инотропный эффект данных кардиотонических средств.

Из побочных эффектов отмечают:

- атаксию;
- нистагм;
- диплопию;
- гиперпластический гингивит (гиперплазию десен).

КЛАСС IC

Как и препараты класса IA, эти вещества действуют и на желудочки, и на водители ритма. Однако ***применяют их только при вентрикулярных аритмиях, угрожающих жизни и резистентных (устойчивых) к другим противоаритмическим средствам***. Такая специфическая ниша препаратов класса IC обусловлена их выраженной проаритмической активностью. Кроме того, отдельные представители этой группы могут выраженно угнетать сократимость и атриовентрикулярную проводимость.

Пропафенон блокирует натриевые и в некоторой степени кальциевые каналы, а также обладает незначительной β-адреноблокирующей активностью. Препарат применяют при желудочковых аритмиях в случае неэффективности других антиаритмических средств. Вводят внутрь и внутривенно.

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота, запор, сухость во рту;
- нарушение сна;
- брадикардия;
- бронхоспазм;
- выраженное аритмогенное действие.

Флекаинид℗ выраженно угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье, незначительно снижает уровень автоматизма синусного узла, практически не увеличивает ЭРП в желудочках и мало влияет на сократимость миокарда. Препарат применяют в форме флекаинида ацетата *при вентрикулярных аритмиях в случае неэффективности других антиаритмических средств.*

Побочные эффекты:

- проаритмическое действие (отмечают в 5–15% случаев);
- тошнота;
- головная боль, головокружение;
- нарушение зрения.

Морацизин (этмозин®) — производное фенотиазина, препарат смешанного типа действия, обладает свойствами блокаторов натриевых каналов всех трех классов (IC, IB, IA). Он угнетает проводимость в атриовентрикулярном узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье, мало влияет на автоматизм синусового узла и сократимость миокарда. Морацизин *эффективен при желудочковых и наджелудочковых нарушениях ритма.* Однако из-за выраженного аритмогенного действия его применяют только при вентрикулярных аритмиях, рефрактерных к другим лекарственным средствам.

Побочные эффекты:

- проаритмическое действие;
- головная боль;

- повышенная утомляемость и слабость;
- диарея и др.

Этацизин▲ близок по химическому строению к морацизину. Он блокирует не только натриевые, но и кальциевые каналы. Применяют аналогично морацизину, назначают внутрь и внутривенно. Побочные эффекты более выражены и проявляются чаще (в особенности при внутривенном введении).

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин▲) замедляет скорость проведения импульсов по предсердиям и системе Гис–Пуркинье, не влияя на проведение по атриовентрикулярному узлу. Влияние на функцию синусового узла выражено незначительно. Препарат не обладает заметным отрицательным инотропным действием, не вызывает артериальной гипотензии. Легко всасывается при приеме внутрь, но подвергается интенсивной пресистемной биотрансформации, в связи с чем биодоступность равна 39%. При приеме внутрь $T_{1/2}$ составляет 1–1,2 ч. Максимальный антиаритмический эффект препарата наблюдается при приеме внутрь через 4–5 ч.

Применяется при наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, пароксизмах мерцания и трепетания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта, пароксизмальной желудочковой тахикардии, аритмии на фоне инфаркта миокарда.

Побочные эффекты:

- проаритмическое действие;
- головная боль, головокружение, диплопия, обусловленные проникновением препарата через ГЭБ.

17.2. КЛАСС II — β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β-Адренорецепторы локализованы как в водителях ритма, так и в рабочих кардиомиоцитах желудочков. При их блокаде снижаются проводимость, автоматизм, возбудимость и увеличивается ЭРП во всех отделах сердца. В связи с этим β-адреноблокаторы ***эффективны как при желудочковых, так и при наджелудочковых тахиаритмиях.***

В качестве противоаритмических средств применяют кардиоселективные (атенолол, метопролол) и неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол).

К *побочным эффектам* этих средств относят:

- атриовентрикулярный блок;
- снижение сократимости миокарда;
- брадикардию.

Для пропранолола характерен также спазм бронхов и периферических сосудов (см. п. 7.2, статья «β-Адреноблокаторы»).

17.3. КЛАСС III — БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы калиевых каналов — средства, пролонгирующие реполяризацию и, следовательно, увеличивающие продолжительность потенциала действия. Эта группа веществ очень неоднородна. Традиционно к ней относят амиодарон и соталол. Амиодарон — препарат с многокомпонентным механизмом антиаритмического действия, включающим в том числе блокаду калиевых каналов. Соталол — блокатор калиевых каналов и β-адренорецепторов. Кроме того, в настоящее время существуют средства, избирательно блокирующие калиевые каналы, — нибентан[®], ибутилид и дофетилид[®].

Амиодарон (Кардиодарон[▲], Кордарон[▲]) обладает смешанным механизмом противоаритмического действия (сочетает свойства I, II, III и IV классов антиаритмических средств).

Препарат:

- блокирует калиевые каналы волокон Пуркинье, тем самым увеличивая ЭРП и пролонгируя фазу 3 потенциала действия;
- блокирует натриевые каналы волокон Пуркинье, уменьшая таким образом проводимость и автоматизм желудочков (из-за увеличения фаз 0 и 4);
- блокирует кальциевые каналы, снижая уровень автоматизма и проводимости в узлах проводящей системы;
- обладает неконкурентным β-адреноблокирующим действием;
- угнетает аденилатциклазу;
- является антагонистом глюкагоновых рецепторов миокарда.

Амиодарон воздействует на все отделы сердца, поэтому он *эффективен как при желудочковых, так и при суправентрикулярных тахиаритмиях и экстрасистолии*.

При приеме внутрь препарат всасывается медленно и не полностью (степень всасывания варьирует от 20 до 50%). Связывается с белками плазмы на 96%. Терапевтический эффект при приеме внутрь развивается *медленно*, для достижения максимальной эффективности требуется несколько недель. Метаболизируется в печени с образованием *активного метаболита* N-дезэтиламиодарона. *Выводится очень медленно*, главным образом через кишечник. Период полуэлиминации составляет 10–50 сут. Из-за продолжительной циркуляции амиодарона в системном кровотоке он кумулирует (накапливается в тканях) и может откладываться в виде кристаллов в роговице.

Наряду с противоаритмическим эффектом препарат обладает также ***антиангинальным действием***. Он уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет блокады β_1-адренорецепторов сердца, а также повышает доставку кислорода к миокарду за счет расширения коронарных сосудов в результате блокады α-адренорецепторов и кальциевых каналов.

К *побочным эффектам* амиодарона относят следующие:

- снижение силы сердечных сокращений (в результате блокады кальциевых каналов сократительных кардиомиоцитов), уменьшение атриовентрикулярной проводимости, брадикардию, гипотензию;
- проаритмическое действие препарата (однако он реже, чем хинидиноподобные средства, вызывает аритмию типа «пируэт»);
- нарушения функции щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз), а также струмогенное (зобогенное) действие препарата. Это обусловлено тем, что амиодарон содержит в структуре йод и воздействует на рецепторы тиреоидных гормонов в ядре клеток;
- фиброзный пневмонит, часто приводящий к летальному исходу.

При длительном применении препарата также возможно:

- возникновение обменных нарушений (отложение липофусцина в роговице и коже, что придает последней серо-голубой оттенок);
- появление фотосенсибилизации;
- угнетение микросомальных ферментов печени;
- появление неврологических нарушений (тремор, атаксия, парестезии).

Соталол (соталекс®) сочетает в себе свойства II и III классов противоаритмических средств:

- блокирует калиевые каналы, что ведет к пролонгированию реполяризации и увеличению ЭРП;
- блокирует β-адренорецепторы, тем самым угнетая автоматизм синоатриального узла и проводимость в атриовентрикулярном соединении и других отделах проводящей системы.

Поскольку соталол оказывает влияние на все отделы сердца, он *эффективен как при желудочковых, так и при наджелудочковых тахиаритмиях и экстрасистолии*. Препарат вводят внутрь и внутривенно. При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ — биодоступность составляет 90—100%, однако снижается при приеме препарата вместе с молочными продуктами.

Побочные эффекты соталола связаны с неселективной блокадой β-адренорецепторов (см. п. 7.2, подраздел «Адреноблокаторы»).

Бретилия тозилат (орнид®) — четвертичное аммониевое соединение, обладающее симпатолитическими свойствами. Увеличивает продолжительность потенциала действия и удлиняет ЭРП. Применяют

при желудочковых аритмиях, резистентных к другим антиаритмическим средствам.

В последние годы в медицинской практике появились блокаторы калиевых каналов избирательного действия нибентан®, ибутилид, и дофетилид®. Эти препараты оказались эффективными ***только при наджелудочковых тахиаритмиях***, что обусловлено морфофункциональной особенностью волокон атриовентрикулярного пучка. Их мембраны содержат большое количество калиевых каналов, поэтому фаза 3 потенциала действия значительно короче, чем в других отделах. Короткий период рефрактерности кардиомиоцитов пучка Гиса определяет высокий уровень проводимости. Избирательная блокада калиевых каналов ибутилидом или нибентаном® в первую очередь увеличивает ЭРП атриовентрикулярного пучка, и внеочередные импульсы с предсердий перестают проходить на желудочки.

Ибутилид (по некоторым данным) обладает также способностью блокировать натриевые каналы, что ведет к увеличению фазы 0 и снижению проводимости.

Дозы препаратов подбирают индивидуально с учетом массы тела пациента. Существенным недостатком этих средств считают их ***высокую проаритмическую активность***. Поэтому данные препараты применяют только в условиях стационара при обязательном постоянном контроле показаний электрокардиограммы (ЭКГ). В РЗЛС РФ в настоящее время не зарегистрированы.

17.4. КЛАСС IV — БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Эта группа препаратов очень неоднородна, поскольку существует несколько типов кальциевых каналов (L, T и др.). В сердце и кровеносных сосудах локализованы преимущественно кальциевые каналы L-типа. Их чувствительность к веществам разного химического строения неодинакова. Поэтому блокаторы кальциевых каналов классифицируют на следующие группы:

- селективные блокаторы кальциевых каналов I класса (фенилалкиламины — верапамил). Эти препараты в большей степени блокируют кальциевые каналы L-типа кардиомиоцитов;
- селективные блокаторы кальциевых каналов II класса (дигидропиридины — нифедипин, амлодипин, лацидипин). Эти препараты в основном блокируют кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов;
- селективные блокаторы кальциевых каналов III класса (бензотиазепины — дилтиазем). Они в равной степени блокируют кальциевые каналы L-типа в сердце и сосудах;

- блокаторы кальциевых каналов IV класса с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга (циннаризин);
- блокаторы кальциевых каналов V класса (фенилалкиламин — преniламин);
- блокаторы кальциевых каналов VI класса (мибефрадил). Эти препараты блокируют преимущественно кальциевые каналы Т-типа.

В качестве противоаритмических средств применяют верапамил, реже дилтиазем.

Препараты этой группы эффективны ***только при наджелудочковых аритмиях***. Это связано с тем, что водители ритма генерируют кальциевые потенциалы действия. В связи с этим блокада кальциевых каналов приводит к снижению автоматизма и проводимости преимущественно в узлах проводящей системы. Блокада же кальциевых каналов кардиомиоцитов желудочков вызывает *уменьшение сократимости, что считают побочным эффектом данных препаратов*. Кроме того, представители этой группы воздействуют на ангиомиоциты, в результате чего расширяются кровеносные сосуды и возникает гипотензия.

Верапамил (Изоптин▲, Финоптин▲) относят к группе фенилалкиламинов. При приеме внутрь хорошо всасывается (степень абсорбции 90–92%). Максимальный эффект отмечают через 1,5–2 ч.

Побочные эффекты верапамила, связанные с блокадой кальциевых каналов:

- ослабление и урежение сокращений сердца;
- снижение атриовентрикулярной проводимости (вплоть до полного атриовентрикулярного блока);
- артериальная гипотензия.

Кроме того, возможны констипация, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Дилтиазем (Кардил▲) относят к группе бензотиазепинов. При приеме внутрь хорошо всасывается (степень абсорбции до 90%). Действие препарата развивается быстро — через 30 мин после приема. Дилтиазем ацетилируется и выводится через кишечник как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов.

Побочные эффекты дилтиазема, как правило, обусловлены его сосудорасширяющим действием:

- головная боль;
- головокружение;
- рефлекторная тахикардия;
- отеки;
- мышечная слабость.

17.5. ДРУГИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТАХИАРИТМИЯХ И ЭКСТРАСИСТОЛИИ

Аденозина фосфат — естественный нуклеозид, агонист аденозиновых рецепторов. Быстро захватывается кардиомиоцитами, поэтому обладает чрезвычайно коротким периодом полуэлиминации ($T_{1/2}$ — 10 с) и невысокой продолжительностью действия (около 1 мин). Вводят внутривенно болюсно.

В качестве противоаритмического средства применяется ***только при наджелудочковых тахиаритмиях*** (например, при синдроме преждевременного возбуждения желудочков).

Антиаритмическое действие обусловлено способностью аденозина вызывать ***непродолжительную атриовентрикулярную блокаду, приводящую к прекращению циркуляции возбуждения между желудочками и предсердиями по механизму re-entry***. Кроме того, стимуляция A1-рецепторов приводит к угнетению автоматизма синусного узла, увеличению ЭРП атриовентрикулярного соединения и снижению сократимости миокарда. Последнее в виде кратковременной асистолии относят к побочным эффектам препарата. Кроме того, аденозин может вызывать нарушения дыхания (диспноэ).

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Противоаритмическим действием обладает препарат наперстянки дигоксин. Его назначают в основном ***при тахисистолической форме мерцательной аритмии***.

Мерцание предсердий обусловлено повышением их автоматизма и беспорядочной циркуляцией возбуждения (см. рис. 17.5, в). Частота их сокращений достигает 300 в минуту. При этом естественная проводимость атриовентрикулярного соединения позволяет пропустить только каждый 2-й или каждый 4-й импульс. Частота сокращения желудочков в такой ситуации составляет 150 (тахисистолическая форма мерцательной аритмии) или 75 (нормосистолическая форма) ударов в минуту соответственно.

Дигоксин снижает атриовентрикулярную проводимость — обладает *отрицательным дромотропным эффектом*. При этом даже неполная блокада (переход от тахисистолической формы мерцательной аритмии к нормосистолической) способна нормализовать частоту сокращения желудочков. Если дигоксин вызывает полную поперечную блокаду, мерцание предсердий переходит в трепетание, а желудочки начинают сокращаться в автономном (идиовентрикулярном) ритме. Роль такого

водителя ритма берет на себя группа кардиомиоцитов пучка Гиса. Она генерирует импульсы с частотой 40–60 в минуту. Сокращения желудочков урежаются, но при этом становятся более скоординированными, что положительно сказывается на гемодинамике.

ПРЕПАРАТЫ КАЛИЯ И МАГНИЯ

Калия хлорид, наиболее эффективный в виде поляризующих смесей, а также калия и магния аспарагинат (Панангин▲ и Аспаркам▲), используют только при тахиаритмиях и экстрасистолии, обусловленных сниженной концентрацией этих ионов в крови. Вводят внутрь или внутривенно.

Побочные эффекты: парестезии, диспепсия, атриовентрикулярный блок.

Магния сульфат применяют для купирования аритмий типа «пируэт». Вводят внутривенно.

Глава 18

Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения



Клинический случай

Пациентка 74 лет обратилась к кардиологу с жалобами на боль в верхней части груди и межлопаточной области, возникающую при спокойной ходьбе на расстоянии более 200 м, купирующуюся после прекращения ходьбы в течение нескольких минут. Эта боль появилась примерно 6 мес назад, однако первоначально пациентка не обращала на нее внимания, связывая с холодной погодой.

При осмотре: кожные покровы чистые, отеков нет. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. АД — 130/90 мм рт.ст., ЧСС — 84 в минуту.

В проводимых ранее анализах крови уровень холестерина составлял 6,9–7,4 ммоль/л.

Диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, 2 функциональный класс.

Назначено лечение:

- утром: изосорбида мононитрат в дозе 50 мг;
  метопролол по 25 мг 2 раза в сутки;
- на ночь: Тромбо АСС• в дозе 100 мг и розувастатин в дозе 20 мг.

Через 10 дней на приеме жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное, АД — 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 62 в минуту.

Через 2 мес уровень холестерина снизился до 5,0 ммоль/л.

Недостаточность коронарного кровообращения (коронарная недостаточность) возникает в результате сужения просвета коронарных сосудов.

Сужение просвета сосудов может возникнуть:

- вследствие окклюзии атеросклеротическими бляшками, образованием тромбов в области бляшек;
- в результате коронароспазма (что выявляют гораздо реже).

Патологическое состояние, обусловленное коронарной недостаточностью, обозначают термином **«ишемическая болезнь сердца»**. Ее основные клинические формы — **хроническая** (проявляется стенокардией) и **острая** (проявляется инфарктом миокарда).

Кровоснабжение миокарда обеспечивают **коронарные (венечные) артерии**. Их устья расположены в аорте непосредственно над створками аортального клапана. Каждая из коронарных артерий делится на две ветви — ***субэндокардиальную*** (проходит между эндокардом и миокардом) и ***субэпикардиальную*** (проходит между эпикардом и миокардом) (рис. 18.1). Обе системы (субэпикардиальная и субэндокардиальная) сообщаются друг с другом через коллатеральные сосуды. Такое коллатеральное сообщение служит для локального перераспределения коронарного кровотока и способно (до некоторой степени) компенсировать возникающую ишемию.

Коронарный кровоток возможен в период диастолы. Во время систолы он невозможен, поскольку устья коронарных артерий закрыты створками аортального клапана, а сами коронарные сосуды сдавлены сокращающимся миокардом.

При достаточном коронарном кровотоке доставка кислорода к сердцу всегда адекватна потребности миокарда в кислороде. Потребность сердца в кислороде — вариабельный параметр (так, при физической или психоэмоциональной нагрузке она возрастает, в состоянии покоя и положении лежа — снижается). Адекватность доставки кислорода потребностям миокарда обусловлена взаимосвязанной регуляцией работы сердца и тонуса коронарных сосудов.

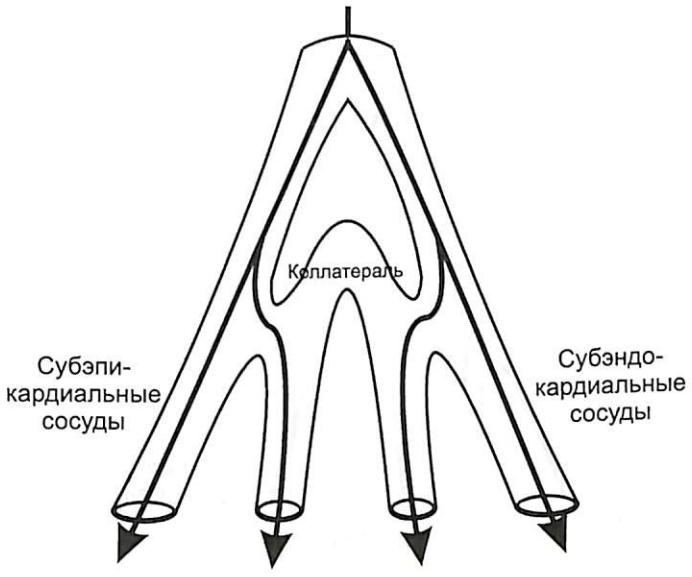

Рис. 18.1. Схема коронарного кровообращения. Направление тока крови (указано стрелками). Пояснения в тексте

При увеличении работы сердца интенсифицируется метаболизм АТФ. Если оксигенация кардиомиоцитов достаточна, АТФ ресинтезируется. Если кровоток недостаточен, вместо ресинтеза АТФ происходит дальнейший метаболизм циклических аденозиновых нуклеотидов до аденозиндифосфата (АДФ), АМФ и аденозина. Продукты распада АТФ накапливаются в миокарде (особенно в зоне ишемии) и расширяют коронарные сосуды за счет стимуляции пуриновых рецепторов, что приводит к восстановлению адекватной доставки кислорода. Кроме того, за счет стимуляции A_1-рецепторов аденозин снижает сократимость миокарда и проводимость.

Таким образом, в норме доставка кислорода всегда адекватна потребности, поскольку вещества, регулирующие как потребность, так и доставку, — последовательные звенья одной и той же метаболической цепи и вырабатываются в эквивалентных количествах.

При коронарной недостаточности (например, при стенозирующем атеросклерозе) просвет коронарного сосуда сужен атеросклеротической бляшкой (рис. 18.2). Доставка кислорода к тканям ниже места окклюзии затруднена. В результате локальной ишемии ниже атеросклеротической бляшки накапливаются метаболиты АТФ (аденозин и АДФ), расширяющие коронарные сосуды за счет активации пуриновых рецепторов. Таким образом, ниже места окклюзии в условиях гипоксии коронарные сосуды расширены максимально, а доставка

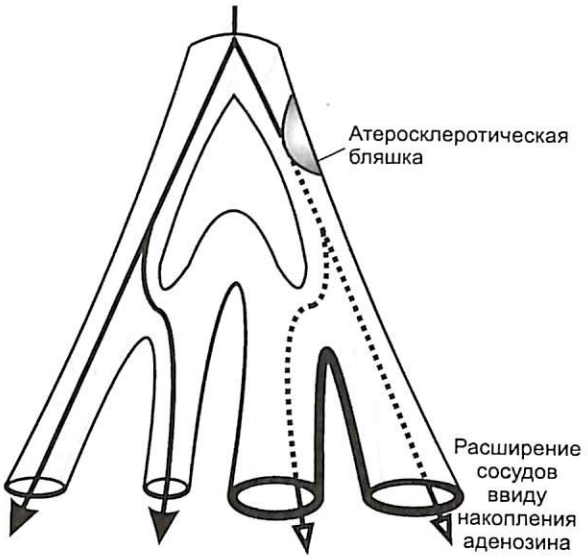

Рис. 18.2. Нарушение коронарного кровотока при стенозирующем атеросклерозе. Направление тока крови (стрелки)

кислорода к миокарду недостаточна (ввиду механического препятствия). В результате дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой может возникнуть приступ стенокардии напряжения. Боль возникает в результате локальной стимуляции ванилоидных рецепторов протонами, образующимися при ишемии.

18.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СТЕНОКАРДИИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)



Эта ночь бесконечна была,
Я не смел, я боялся уснуть:
Два мучительно-черных крыла
Тяжело мне ложились на грудь.
И.Ф. Анненский

Стенокардия (от лат. *angina pectoris* — грудная жаба) проявляется приступами загрудинных болей сжимающего характера, локализованных за грудиной и иррадиирующих в левую лопатку и руку.

Болевой синдром представляет собой приступ ишемической боли и возникает как следствие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Причина дисбаланса в том, что доставка неадекватна потребности. На основании этого выделяют следующие формы стенокардии.

- **Стенокардия напряжения** (стабильная стенокардия, классическая стенокардия). Недостаточное поступление кислорода к тканям сердца обусловлено стенозирующим атеросклерозом коронарных сосудов (см. рис. 18.2). Приступы стенокардии возникают во время физического или эмоционального напряжения, когда повышена потребность миокарда в кислороде, а пораженные атеросклерозом сосуды не могут адекватно расшириться и обеспечить необходимую доставку кислорода. При этой форме стенокардии целесообразно ***применение веществ, уменьшающих потребность миокарда в кислороде***.
- **Вазоспастическая стенокардия** (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала). Дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода обусловлен спазмом коронарных артерий. Коронароспазм (и соответственно приступ стенокардии) возникает спонтанно, без очевидных провоцирующих факторов

(при обычной физической нагрузке, в покое и даже во сне). Возможной причиной коронароспазма считают снижение синтеза эндотелиального релаксирующего фактора. Вазоспастическая стенокардия встречается реже, чем стенокардия напряжения (составляет не более 1% всех случаев стенокардии). При этой форме целесообразно ***применение средств, расширяющих коронарные сосуды.***

- **Нестабильная стенокардия**, при которой ишемия миокарда обусловлена массированным тромбообразованием в коронарных сосудах. Приступ стенокардитической боли возникает в покое и плохо купируется антиангинальными препаратами. Нестабильную стенокардию расценивают как предынфарктное состояние, которое требует назначения средств, препятствующих тромбообразованию (антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики — см. гл. 24 «Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование»).

Лекарственные средства, применяемые при стенокардии, обозначают как **антиангинальные** средства и классифицируют в соответствии с механизмом их влияния на дисбаланс потребности и доставки.

- Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода к миокарду:
  - органические нитраты;
  - блокаторы кальциевых каналов;
  - активаторы калиевых каналов;
  - разные средства.
- Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде:
  - β-адреноблокаторы;
  - брадикардитические средства.
- Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду:
  - коронарорасширяющие средства миотропного действия;
  - коронарорасширяющие средства рефлекторного действия.

Антиангинальные средства применяют как ***для купирования приступов*** (при возникшем приступе с целью его прекращения), так и ***для систематического лечения*** (в период между приступами с целью профилактики).

Кроме антиангинальных средств, в лечении стенокардии применяют ***другие группы препаратов*** (антиагреганты, гиполипидемические средства, ангиопротекторы). Одна из новых, широко применяемых при стенокардии групп — средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии (кардиопротекторные средства).

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ И ПОВЫШАЮЩИЕ ДОСТАВКУ КИСЛОРОДА

Органические нитраты



Антиангинальное действие органических нитратов, в том числе нитроглицерина, было обнаружено в 1867 г. английским врачом сэром Томасом Брантоном. Однако, говоря о нитроглицерине, нельзя не упомянуть имя Альфреда Нобеля. А. Нобель, сын инженера, интересующегося взрывчатыми веществами, в Париже встретил молодого химика Асканио Собреро, который приготовил крайне взрывоопасную жидкость — нитроглицерин. Собреро считал свое детище бесполезным, поскольку оно было крайне небезопасным для практического применения, а его пары вызывали сильную головную боль. Однако А. Нобель был уверен, что сможет сделать нитроглицерин безопаснее. После многочисленных экспериментов и незапланированных взрывов (в результате одного из них погиб брат А. Нобеля) в 1866 г. был запатентован динамит (сорбент, пропитанный нитроглицерином). Много позже у А. Нобеля была диагностирована стенокардия, и в 1890 г. ему был прописан нитроглицерин (тринитрин). Впрочем, А. Нобель не верил в эффективность этого препарата и считал, что врачи назначают его только для успокоения пациентов.

В настоящее время группа ЛВ представлена препаратами нитроглицерина и органическими нитратами другой структуры. Нитроглицерин рассматривают как эталонное средство в группе органических нитратов. Его препараты широко применяют как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии.

Препараты нитроглицерина

Нитроглицерин (нитроглицерол, глицерилтринитрат) — бесцветная маслянистая жидкость, плохо растворимая в воде и хорошо растворимая в спирте, эфире, хлороформе.

При сублингвальном введении нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, его действие развивается уже через 1–2 мин и продолжается около 30 мин ($T_{1/2}$ составляет 1–4 мин). При таком пути введения нитроглицерин попадает в системный кровоток, минуя печень, и поэтому не подвергается пресистемному метаболизму.

В случае приема внутрь при первом прохождении через печень инактивируется 40% нитроглицерина.

Ввиду указанных фармакокинетических особенностей сублингвально препараты нитроглицерина вводят ***для купирования приступов стенокардии***.

С этой целью используют:

- **капсулы** с 1% масляным раствором нитроглицерина в дозе 0,0005 и 0,001 г;
- **таблетки** нитроглицерина по 0,0005 г;
- **аэрозоль** для сублингвального применения, 1 доза которого содержит 0,0004 г нитроглицерина (нитроспрей-ICN® и др.);
- **1% спиртовой раствор** нитроглицерина (применяют по 1–2 капли на сахар).

С целью увеличения продолжительности действия созданы пролонгированные формы нитроглицерина, которые применяют для систематического лечения стенокардии. В этом случае препарат используют в межприступный период с целью предупреждения (профилактики) приступов.

К таким формам относят:

- микроинкапсулированные таблетки;
- мазь;
- трансдермальные системы.

К таблетированным формам нитроглицерина относят нитрогранулонг®, Нитронг форте▲, сустак форте® и др.

При приеме микроинкапсулированных таблеток действие нитроглицерина начинается через 10–20 мин и продолжается порядка 6 ч. Поскольку при приеме внутрь нитроглицерин подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, микроинкапсулированные таблетки содержат *более высокие дозы ЛВ, чем препараты для сублингвального введения* (не менее 0,005 г).

При применении дозированной 2% мази нитроглицерина (нитромазь, нитробид® и др.) нитроглицерин всасывается через кожу и начинает действовать через 30–40 мин. Продолжительность действия — до 5 ч.

Трансдермальная терапевтическая система представляет собой специальный пластырь (нитроперкутен ТТС®, депонит 10® и др.), который наклеивают на здоровый участок кожи на 10–12 ч (1 $см^2$ пластыря выделяет в сутки 0,0005 г нитроглицерина). При применении пластыря эффект развивается в среднем через 30 мин, *длительность сохранения эффекта зависит от срока пребывания пластыря на коже.*

Для купирования и профилактики приступов стенокардии можно применять **пленки для наклеивания на десну**, содержащие 0,001 и 0,002 г нитроглицерина (Тринитролонг▲). При трансбуккальном (как и при сублингвальном) применении, действие нитроглицери-

на начинается через 2 мин. При этом продолжительность действия Тринитролонга* — около 4 ч.

Механизм антиангинального действия нитроглицерина — одновременное ***уменьшение потребности миокарда в кислороде и увеличение доставки кислорода к миокарду.***

Уменьшение потребности миокарда в кислороде обусловлено *уменьшением работы сердца* за счет снижения нагрузки на миокард (т.е. связано с *экстракардиальными* влияниями нитроглицерина, поскольку непосредственно на сердце он не действует). Снижение нагрузки на сердце возникает вследствие того, что нитроглицерин уменьшает тонус сосудов. Известно, что нитроглицерин — донатор NO.

NO (эндотелиальный релаксирующий фактор) выделяют в системный кровоток эндотелиоциты капилляров, реагируя на гипоксию. Из крови он поступает в ангиомиоциты (гладкомышечные волокна как емкостных, так и резистивных сосудов), где, частично преобразуясь в S-нитрозотиолы, активирует цитозольную гуанилатциклазу, способствуя накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Это приводит к снижению содержания кальция в цитозоле гладкомышечных клеток и расслаблению ангиомиоцитов.

Высвобождаемый из нитроглицерина в системном кровотоке NO оказывает сосудорасширяющее (вазодилатирующее) действие.

В результате этого снижается тонус емкостных сосудов (вен), уменьшаются венозный возврат крови к сердцу и конечное диастолическое давление. Все перечисленное снижает преднагрузку на сердце.

Снижение тонуса резистивных сосудов (артерий) приводит к уменьшению ОПСС и АД и, как следствие, уменьшает постнагрузку на сердце.

Снижение пред- и постнагрузки на сердце приводит к уменьшению его потребности в кислороде.

Повышение доставки кислорода к миокарду происходит за счет нескольких механизмов.

- При применении нитроглицерина расширяются крупные коронарные сосуды и коллатерали, но не расширяются мелкие коронарные сосуды. Это приводит к перераспределению коронарного кровотока в пользу ишемизированного участка (рис. 18.3).
- Снижение венозного возврата уменьшает диастолическое напряжение стенки желудочков и экстравазальную компрессию субэндокардиальных сосудов.
- Нитроглицерин угнетает центральные звенья коронаросуживающих рефлексов.

Кроме антиангинального действия, нитроглицерин обладает **антиагрегантной активностью** и оказывает **спазмолитическое действие** на гладкие мышцы внутренних органов (снижает тонус бронхов, желчевыводящих путей, кишечника, мочеточников).

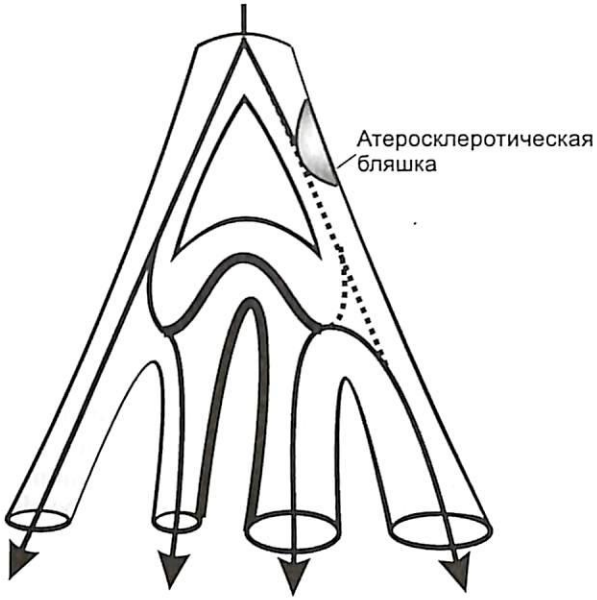

Рис. 18.3. Перераспределение коронарного кровотока при действии нитроглицерина

Наиболее типичные *побочные эффекты* нитроглицерина обусловлены его сосудорасширяющим действием — гипотензия (вплоть до коллапса), как следствие — рефлекторная тахикардия, сильная головная боль, головокружение. Возможны покраснение лица, ощущение жара.

Подобные явления особенно выражены при первых приемах нитроглицерина. Впоследствии их интенсивность снижается. Так, головная боль со временем прекращается, при этом антиангинальное действие нитроглицерина сохраняется.

При длительном непрерывном приеме нитроглицерина к нему развивается ***толерантность*** (привыкание) в виде уменьшения продолжительности и выраженности антиангинального действия. Развитие толерантности, по всей видимости, связано с истощением тиоловых соединений, которые участвуют в метаболизме нитроглицерина. Для восстановления чувствительности необходим 10–12-часовой интервал на протяжении суток, свободный от приема нитроглицерина.

При резком прекращении приема нитроглицерина возможно ***развитие синдрома отмены***, одно из проявлений которого — приступы стенокардии.

Нитроглицерин применяют не только при стенокардии. ***Внутривенное капельное введение нитроглицерина показано при инфаркте миокарда***. Кроме того, в качестве вазодилататора его применяют при острой сердечной недостаточности. Для подобного применения существует раствор нитроглицерина в ампулах.

Органические нитраты длительного действия

К ним относят **изосорбида динитрат** и **изосорбида мононитрат**.

Изосорбида динитрат (Нитросорбид▲, Изокет▲) и его пролонгированные формы (Кардикет▲) по действию сходны с нитроглицерином. Препарат эффективен как при сублингвальном применении, так и при приеме внутрь.

При сублингвальном введении действие развивается через 2–5 мин, биодоступность составляет 60%. Продолжительность действия — 1–2 ч (продолжительность действия таблеток для разжевывания от 15 мин до 2 ч).

При приеме внутрь действие развивается через 15–40 мин, биодоступность (ввиду пресистемного метаболизма) ниже, чем при сублингвальном введении и составляет 20%. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита изосорбида-5-мононитрата ($T_{1/2}$ составляет в среднем 2–4 ч). Продолжительность действия изосорбида динитрата при приеме обычных таблеток — 4–6 ч, при приеме пролонгированных таблеток — 8–12 ч.

По механизму антиангинального действия препарат сходен с нитроглицерином. Применяют изосорбида динитрат как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии. Возможно применение его при хронической сердечной недостаточности [в качестве вазодилататора при невозможности применения ингибиторов аденозинпревращающего фермента (АПФ)].

Побочные эффекты изосорбида динитрата сходны с побочными эффектами нитроглицерина, однако выражены в меньшей степени.

Кроме таблетированных форм выпускают также препараты изосорбида динитрата для внутривенного введения и накожного применения (трансдермальная терапевтическая система Нисоперкутен▲).

Изосорбида мононитрат (Моночинкве▲, оликард℗ и его пролонгированные формы Эфокс лонг▲, моночинкве ретард®, оликард ретард℗) представляет собой активный метаболит изосорбида динитрата (изосорбид-5-мононитрат).

Препарат подобен изосорбида динитрату, однако обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полувыведения. Антиангинальный эффект после приема изосорбида мононитрата внутрь сохраняется до 12 ч и более.

Изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат способны вызывать толерантность, а также перекрестную толерантность с препаратами нитроглицерина.

К ЛВ с нитратоподобным действием относят производное сиднонимина **молсидомин** (Корватон*, Сиднофарм*). Препарат применяют внутрь.

Молсидомин — пролекарство. В процессе метаболических изменений в печени он превращается в фармакологически активное соединение SIN-1, которое затем неэнзимным путем преобразуется в нестойкий метаболит SIN-1A, непосредственно выделяющий NO. Механизм антиангинального действия аналогичен таковому нитратов.

Применяют молсидомин для профилактики приступов стенокардии. Побочные эффекты такие же, как у нитратов, но менее выражены, толерантность развивается в меньшей степени.

Блокаторы кальциевых каналов

Общая классификация блокаторов кальциевых каналов представлена в предыдущей главе. ***При стенокардии применяют препараты первых трех классов*** (фенилалкиламины, дигидропиридины и бензотиазепины). Все три класса соединений избирательно блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа.

Потенциалзависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации клеточной мембраны. Они состоят из α_1-, α_2-, β- и γ-субъединиц. α_1-Субъединица — потенциалчувствительный сенсор, который может блокировать ЛВ.

Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа расположены в кардиомиоцитах и ангиомиоцитах (гладкомышечных клетках резистивных сосудов).

Кальциевые каналы сердца и сосудов проявляют неодинаковую чувствительность к фенилалкиламинам, дигидропиридинам и бензотиазепинам. Так, **фенилалкиламины** действуют главным образом *на сердце*, **дигидропиридины** — *на сосуды*, **бензотиазепины** — *и на сердце, и на сосуды.*

Все три группы блокаторов кальциевых каналов обладают **смешанным механизмом антиангинального действия** (уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают доставку кислорода к миокарду). Однако, поскольку разные препараты неодинаково действуют на сердце и сосуды, существуют некоторые различия в механизмах действия трех указанных групп блокаторов кальциевых каналов.

Верапамил (Изоптин▲) относят к группе фенилалкиламинов. Механизм антиангинального действия этого препарата включает следующие компоненты:

- блок кальциевых каналов **кардиомиоцитов** снижает силу и частоту сердечных сокращений, что приводит к уменьшению работы сердца и, следовательно, снижению потребности миокарда в кислороде;
- блок кальциевых каналов ангиомиоцитов **резистивных сосудов** приводит к расширению сосудов, уменьшению ОПСС и постнагрузки и, как следствие, снижению потребности миокарда в кислороде;
- блок кальциевых каналов **ангиомиоцитов коронарных сосудов** приводит к расширению коронарных сосудов и увеличению доставки кислорода к миокарду.

В качестве антиангинального средства верапамил эффективен при стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии. Кроме того, его применяют в качестве противоаритмического препарата при суправентрикулярных аритмиях (антиаритмическое средство IV класса).

Побочные эффекты:

- атриовентрикулярная блокада;
- чрезмерное ослабление сердечных сокращений;
- гипотензия;
- головокружение;
- тошнота, рвота.

Продолжительность действия препаратов (капсул и таблеток) с замедленным высвобождением верапамила —24 ч.

Дилтиазем (диазем®, Кардил▲) — производное бензотиазепина. Механизм антиангинального действия и показания к применению аналогичны таковым верапамила.

В качестве *побочных эффектов* вызывает гипотензию, тахикардию, головную боль, отеки, мышечные спазмы.

Нифедипин (Адалат▲, Коринфар▲, Кордафлекс▲) — производное дигидропиридина.

Механизм антиангинального действия дигидропиридинов (в том числе и нифедипина) отличается тем, что они не оказывают прямого влияния на сердце, их антиангинальное действие обусловлено влиянием на резистивные сосуды большого круга кровообращения и коронарные сосуды.

В качестве антиангинального препарата нифедипин эффективен при вазоспастической стенокардии и стенокардии напряжения. Кроме того, препарат применяют в качестве антигипертензивного средства.

Побочные эффекты:
- гипотензия;
- рефлекторная тахикардия;
- отеки лодыжек.

В настоящее время ***при лечении стенокардии предпочтение отдают дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов длительного действия***, при применении которых менее выражены гемодинамические и рефлекторные реакции, временно ухудшающие состояние больных. Кроме того, отсутствие необходимости в частом приеме препаратов позволяет повысить приверженность пациентов к лечению (комплаэнтность).

Амлодипин (Норваск®) — производное дигидропиридина. Характерная особенность препарата — длительный период полувыведения (35–50 ч). Это позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Механизм действия, применение и побочные эффекты сходны с таковыми у нифедипина.

Кроме органических нитратов и блокаторов кальциевых каналов, в группу антиангинальных средств, одновременно снижающих потребность миокарда в кислороде и повышающих доставку кислорода к миокарду, относят **амиодарон** и новый активатор калиевых каналов **никорандил**.

Фармакокинетика и фармакодинамика амиодарона подробно описаны в предыдущей главе. Амиодарон эффективен при стабильной и вазоспастической стенокардии. Его применяют в качестве антиангинального и противоаритмического средства (III класса), эффективного при тахиаритмиях и экстрасистолии любой локализации.

Никорандил активирует (открывает) калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов. При этом происходит гиперполяризация мембран ангиомиоцитов, что приводит к закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов и снижению входа Ca^{2+} в ангиомиоциты резистивных сосудов.

Кроме того, никорандил обладает нитратоподобным действием (увеличивает высвобождение NO). В результате снижается тонус артерий и вен, расширяются коронарные сосуды. Применяют при стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии, артериальной гипертензии.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ

В эту группу входят β-адреноблокаторы и брадикардитические (брадикардические) средства.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы — ***средства выбора при стенокардии напряжения***. Именно с них начинают лечение больных стабильной стенокардией. Механизм антиангинального действия основан на блокаде β_1-адренорецепторов сердца, что приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений, уменьшению работы сердца и потребности миокарда в кислороде. Описанный механизм характерен как для кардиоселективных β_1-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, бисопролол), так и для неселективных β_1-, β_2-адреноблокаторов (пропранолол) (см. п. 7.2, статья «β-Адреноблокаторы»).

Поскольку при блокаде β_2-адренорецепторов повышается тонус коронарных сосудов в здоровых участках миокарда, препараты неселективного действия (пропранолол) способны перераспределять коронарный кровоток в пользу ишемизированного участка. Просвет сосудов ниже бляшки не изменяется, и кровь поступает в ишемизированный участок. Кроме того, при длительном (не менее недели) применении β-адреноблокаторы снижают АД и уменьшают нагрузку на сердце, что также способствует уменьшению потребности миокарда в кислороде.

В качестве антиангинальных средств β-адреноблокаторы ***применяют при стенокардии напряжения с целью профилактики приступов***.

При вазоспастической стенокардии они ***противопоказаны***, поскольку могут повышать тонус коронарных сосудов.

Кроме того, β-адреноблокаторы применяют в качестве *антигипертензивных* и *противоаритмических* (класс II) средств, а также *при застойной хронической сердечной недостаточности* (II–III функциональные классы).

При применении β-адреноблокаторов в качестве антиангинальных средств наблюдаются следующие побочные эффекты:

- снижение атриовентрикулярной проводимости;
- чрезмерное снижение силы и частоты сердечных сокращений;
- артериальная гипотензия.

Для неселективных препаратов характерны бронхоспазм и спазм периферических сосудов (проявляется похолоданием конечностей, головной болью). При резком прекращении приема β-адреноблокаторов может возникнуть синдром отмены в виде учащения и усиления приступов стенокардии.

Небиволол (Небилет*) не только селективно блокирует β_1-адренорецепторы, но и увеличивает высвобождение NO клетками эндотелия с последующей вазодилатацией. Индекс блокирования β-адренорецепторов (β_1/β_2) у небиволола составляет 293 (у атенолола — 15, у пропранолола — 1,9). Препарат обладает длительным действием, назначается 1 раз в сутки.

Сходный режим дозирования (1 раз в сутки) имеет бисопролол (Конкор▲).

β-Адреноблокаторы часто комбинируют с нитратами. Такую комбинацию считают целесообразной, так как β-адреноблокаторы устраняют вызываемую нитратами рефлекторную тахикардию, а нитраты препятствуют вазоспастическому действию β-адреноблокаторов (в результате которого могут увеличиваться конечное диастолическое давление и объем левого желудочка).

Брадикардитические средства

К группе брадикардитических (брадикардических) средств относят **ивабрадин**, **алинидин**[р] и **фалипамил**[р]. Они ***угнетают автоматизм синусового узла***, в результате чего снижают частоту сердечных сокращений, не оказывая существенного влияния на сократимость миокарда (что ценно при лечении стенокардии у лиц с сердечной недостаточностью). ***В результате брадикардии уменьшается потребность миокарда в кислороде.***

Механизм брадикардитического действия **ивабрадина** (кораксана▲) основан на избирательной блокаде If-каналов клеток синусового узла, что приводит к пролонгированию спонтанной диастолической деполяризации и снижению автоматизма. Брадикардия, вызываемая препаратом, не сопровождается снижением проводимости (внутрипредсердной, предсердно-желудочковой, внутрижелудочковой) и сократимости желудочков. АД также не снижается. Удлинение диастолы увеличивает магистральный и коллатеральный кровоток.

Типичный *побочный эффект* — **фотопсии** (изменения световосприятия, проявляющиеся вспышками света в поле зрения), причина которых — блокада If-каналов в сосудах сетчатки. Фотопсии не приводят к морфологическим изменениям сосудов и, как правило, самопроизвольно прекращаются (в течение 2 мес) на фоне приема препарата.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ДОСТАВКУ КИСЛОРОДА К МИОКАРДУ



В 1992 г. фармацевтическая фирма Pfizer проводила клинические испытания нового потенциального антиангинального средства, блокатора фосфодиэстеразы типа V силденафила цитрата. Как антиангинальное средство препарат оказался неудачным. Однако при проведении клинических испытаний добровольцы обязаны были указывать все реакции в организме, даже незначительные или не связанные с сердцем. Многие испытуемые в замешательстве указали возросшую тенденцию

к эрекции. Это спасло препарат от забвения. Повторные клинические испытания силденафила, но уже с новой целью, прошли успешно. Через год после появления препарата на рынке его продажи превысили 1 млрд долларов.

Эта группа препаратов представлена коронарорасширяющими средствами миотропного и рефлекторного действия.

Дипиридамол (курантил®, персантин®) — производное пиримидина, коронарорасширяющее средство миотропного действия.

Коронарорасширяющий эффект дипиридамола основан на его способности ***повышать содержание аденозина в миокарде*** за счет угнетения его обратного захвата (кардиомиоцитами, эндотелиоцитами, эритроцитами) и ингибирования разрушающего аденозин фермента аденозиндезаминазы. Накапливающийся в результате действия дипиридамола аденозин, взаимодействуя с аденозиновыми рецепторами, расширяет коронарные сосуды и увеличивает доставку кислорода к миокарду.

Однако следует особо подчеркнуть, что в очагах ишемии концентрация аденозина и так достаточно высока, а коронарные сосуды ниже мест атеросклеротической окклюзии уже расширены максимально. Таким образом, дипиридамол способствует накоплению аденозина и расширению им коронарных сосудов главным образом в неишемизированных участках миокарда. При этом наблюдаются перераспределение коронарного кровотока в пользу неишемизированных участков и ухудшение кровоснабжения ишемизированных участков — **феномен «обкрадывания»** (рис. 18.4).

Ввиду указанных выше особенностей ***применение*** дипиридамола ***показано только при вазоспастической стенокардии.***

Способность дипиридамола ***вызывать феномен «обкрадывания» используют для диагностики скрытых форм коронарной недостаточности.*** С этой целью пациенту после приема дипиридамола проводят велоэргометрическую пробу с регистрацией ЭКГ. При наличии скрытого атеросклероза коронарных сосудов на ЭКГ при физической нагрузке выявляют признаки гипоксии миокарда (изменение высоты сегмента *ST*).

Кроме антиангинального действия, дипиридамол оказывает *умеренное антиагрегантное действие* [см. п. 24.1 «Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)»], что способствует улучшению микроциркуляции в миокарде и расценивается как положительное качество препарата.

Валидол▲ представляет собой 25–30% раствор ментола® в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Ментол раздражает рецепторы слизистой оболочки в подъязычной области, что вызывает рефлек-

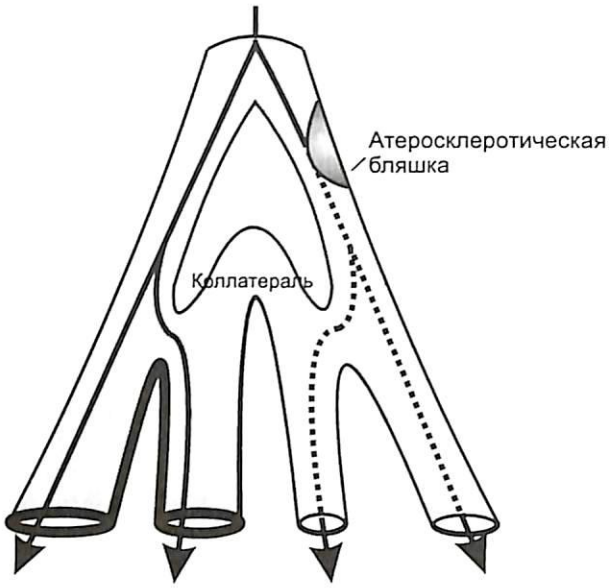

Рис. 18.4. Перераспределение коронарного кровотока при действии дипиридамола

торное расширение коронарных сосудов. При стенокардии препарат оказывает слабое и непостоянное действие. Применяют сублингвально для купирования приступов при легких и начальных формах стенокардии. Выпускают в растворе, капсулах или таблетках.

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Кардиопротекторные средства повышают устойчивость кардиомиоцитов к ишемии, нормализуя их энергетический баланс.

Ишемия вызывает в миокарде ряд метаболических изменений. Уменьшение количества АТФ приводит к нарушению функционирования АТФ-зависимых калиевых каналов и способствует нарушению трансмембранного транспорта калия, натрия и кальция.

Усиление анаэробного гликолиза и активация окисления жирных кислот приводит к ацидозу и накоплению свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое действие.

Триметазидин (предуктал®) оптимизирует нарушенный энергетический метаболизм кардиомиоцитов. Он подавляет β-окисление жир-

ных кислот в митохондриях за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы и сдвигает таким образом окислительные реакции в митохондриях в сторону окисления глюкозы. Нормализация окисления глюкозы обеспечивает более полноценный синтез АТФ и восстанавливает ее запасы. Вслед за этим нормализуются трансмембранные ионные токи и концентрация ионов K^+, уменьшается перегрузка кардиомиоцитов ионами Na^+ и Ca^{2+}, что положительно сказывается на сократимости миокарда. Активация аэробного гликолиза уменьшает явления ацидоза, а угнетение окисления жирных кислот — накопление свободных радикалов (цитопротекторное действие).

Кровоснабжение миокарда и общая гемодинамика не изменяются.

Применение триметазидина при стенокардии уменьшает частоту приступов, увеличивает толерантность к физической нагрузке и уменьшает потребление нитратов. Препарат хорошо переносится, побочные эффекты вызывает редко. Возможны расстройства функций ЖКТ.

В комплексной терапии стенокардии с целью профилактики ишемических осложнений (инфаркт миокарда) широко применяют **антиагреганты** (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел) и гиполипидемические средства из группы статинов (симвастатин, аторвастатин, правастатин, розувастатин).

18.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА



Клинический случай

Бригада скорой медицинской помощи прибыла по вызову к мужчине 48 лет, предъявляющему жалобы на интенсивные жгучие боли в груди, шее и нижней челюсти, развившиеся внезапно, после тяжелого психоэмоционального стресса, около 30 мин назад. Ранее пациент считал себя здоровым человеком; травм и операций в течение последнего года не было.

При осмотре кожные покровы бледные, липкий холодный пот, отеков нет. В легких хрипы не выслушиваются. Тоны сердца глухие, ритмичные, шумов нет. АД — 100/70 мм рт.ст., ЧСС — 88 в минуту.

ЭКГ — рис. 18.5.

Диагноз: острый инфаркт миокарда нижней стенки.

Срочно начато лечение:

- 1% раствор морфина в дозе 1,0 мл на 20,0 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно струйно;
- 15 мг алтеплазы внутривенно болюсно, затем — внутривенно инфузионно 100 мг за 90 мин;

- Фраксипарин* в дозе 0,6 — 2 раза в сутки подкожно;
- нитроглицерин внутривенно инфузионно через дозатор 30 мкг/мин.

Через 5 мин болевой синдром был полностью купирован, через 1 ч нормализовалась ЭКГ, сегмент *ST* снизился до изолинии.

В последующем — течение заболевания без осложнений.

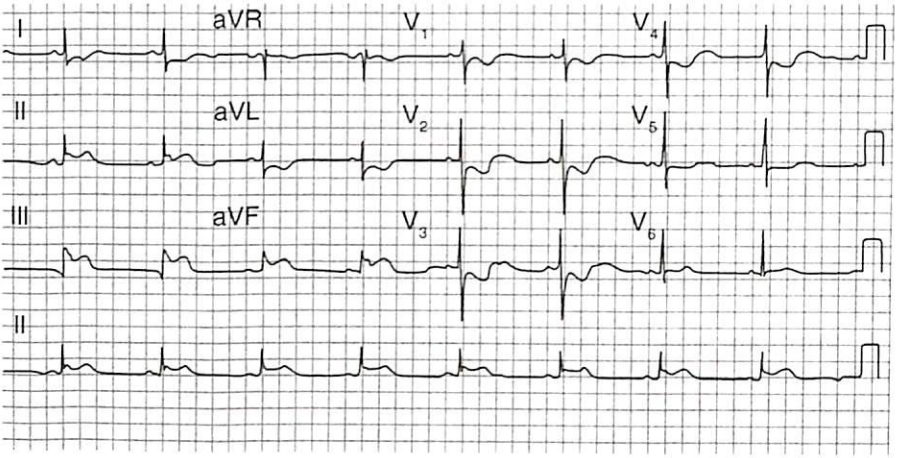

Рис. 18.5. Электрокардиограмма пациента

Инфаркт миокарда — форма ишемической болезни, обусловленная острым нарушением коронарного кровотока в результате тромбоза или тромбоэмболии коронарной артерии. При этом ниже места окклюзии возникает некроз (***ишемический инфаркт***).

Инфаркт миокарда может выступать как осложнение стенокардии или как первое проявление ишемической болезни сердца.

Основные задачи фармакотерапии в острый период инфаркта миокарда — уменьшение смертности и профилактика осложнений.

Для борьбы с **болевым синдромом** применяют: ***нейролептаналгезию*** (фентанил + дроперидол), ***опиоидные аналгетики*** (морфин и др.), ***Азота закись****.

Частое осложнение острого периода инфаркта миокарда — **желудочковые аритмии** (экстрасистолы, способные привести к фибрилляции с последующей асистолией). С целью их купирования применяют противоаритмическое средство класса IB — **лидокаин**, который устраняет экстрасистолы, не снижая сократительную активность желудочков.

Для гемодинамической разгрузки сердца и профилактики острой сердечной недостаточности внутривенно вводят **нитроглицерин**.

С первых часов острого периода инфаркта миокарда проводят **профилактику тромбообразования**. С этой целью применяют ***антиагреганты*** (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, тирофибан) и ***антикоагулянты*** прямого действия (Гепарин▲, Фраксипарин▲), которые впоследствии могут быть заменены антикоагулянтами непрямого действия (аценокумаролом, варфарином).

Для растворения свежих тромбов применяют ***фибринолитические средства*** (стрептокиназу, алтеплазу). Кроме того, могут применяться различные средства симптоматической терапии. Их подбор индивидуален в каждом конкретном случае.

Глава 19

Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)



Клинический случай

Больной 68 лет пришел на профилактический осмотр, жалоб не предъявляет. Три года назад перенес острую недостаточность мозгового кровообращения, в течение трех месяцев отмечен полный регресс неврологической симптоматики. От приема лекарственных препаратов отказывается, мотивируя это хорошим самочувствием.

Показатели АД — 180/100 мм рт.ст. На ЭКГ — синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка. Содержание холестерина в крови — 7,5 ммоль/л.

Диагноз: гипертоническая болезнь.

Больному было рекомендовано 2 раза в день (утром и вечером) контролировать АД и ЧСС и принимать лекарственные препараты по следующей схеме:

- утром — лизиноприл по 5 мг, индапамид (Арифон ретард▲) по 1,5 мг;
- вечером — амлодипин по 5 мг;
- на ночь — аторвастатин по 10 мг и Тромбо АСС▲ по 100 мг.

Через 2 нед при повторном осмотре: состояние больного удовлетворительное, показатели АД — в пределах 120–130/70–80 мм рт.ст., ЧСС — 60–70 в минуту. Через 1 мес содержание холестерина в крови снизилось до 4,6 ммоль/л.

Уровень АД — одна из важнейших констант в организме.

Его поддержание обеспечивают следующие факторы:

- сердечный выброс;
- ОПСС;
- объем циркулирующей крови (ОЦК).

При изменении одного из указанных факторов два других стремятся к компенсаторному изменению в противоположном направлении. Ключевое значение в координации этих изменений имеют **симпатоадреналовая** и **ренин-ангиотензиновая системы**.

В меньшей степени на уровень АД влияют также **вязкость и электролитный состав крови**.

В норме систолическое АД у человека составляет 120 мм рт.ст., диастолическое АД — 80 мм рт.ст.

Под **артериальной гипертензией** понимают устойчивое повышение систолического АД выше 140 мм рт.ст. и диастолического — выше 90 мм рт.ст. Артериальная гипертензия может быть **первичной** (эссенциальной) и **вторичной** (симптоматической).

Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь) регистрируется у 15–30% населения индустриально развитых регионов мира. Повышение АД при этом — основной симптом заболевания.

Вторичная гипертензия встречается при заболеваниях почек, феохромоцитоме, эндокринных расстройствах.

Гипертензия любого генеза приводит к гипертрофии левого желудочка, концентрическому отложению холестерина (ХС) в сосудах (коронарных, почечных, мозговых, сетчатки) и, таким образом, создает ***риск развития инфаркта миокарда и инсультов***.

Для снижения и поддержания АД на нормальном уровне применяют антигипертензивные средства. Их классифицируют в соответствии с основными принципами антигипертензивного действия.

- Антигипертензивные средства нейротропного действия:
  - средства, понижающие тонус вазомоторных центров;
  - ганглиоблокаторы;
  - симпатолитики;
  - адреноблокаторы.
- Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы:
  - средства, угнетающие секрецию ренина;
  - ингибиторы АПФ;
  - блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АТ-рецепторов) 1 типа.
- Антигипертензивные средства миотропного действия:
  - блокаторы кальциевых каналов;
  - активаторы калиевых каналов;
  - донаторы оксида азота (NO);
  - препараты различных фармакологических групп.
- Диуретики.

19.1. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Нейротропные антигипертензивные средства ***уменьшают активирующее влияние адренергической иннервации*** на сердечно-сосудистую систему.

Симпатическая нервная система оказывает стимулирующее действие на работу сердца и тонус кровеносных сосудов. За счет акти-

вации адренергической иннервации увеличивается работа сердца (эффект стимуляции β_1-адренорецепторов сократительных и атипичных кардиомиоцитов) и повышается ОПСС (эффект стимуляции α_1-адренорецепторов гладких мышц резистивных сосудов). Симпатическая нервная система оказывает автономное тоническое влияние и выступает как одно из эфферентных звеньев барорецепторного прессорно-депрессорного рефлекса.

Барорефлекс — один из важнейших компенсаторных факторов, поддерживающих АД в диапазоне нормальных значений. Однако при неконтролируемом повышении АД чувствительность барорецепторов быстро (в течение 1–2 сут) снижается. В этом случае повышенное давление начинает восприниматься барорецепторами как нормальное, а медикаментозное понижение АД до нормальных значений — как гипотензия. Это приводит к включению компенсаторных систем повышения АД (рефлекторная тахикардия, задержка воды в организме и др.), снижающих эффективность антигипертензивной терапии.

Поскольку симпатическая нервная система иннервирует как сердце, так и сосуды, большинство нейротропных средств ***снижают АД за счет одновременного уменьшения сердечного выброса и снижения ОПСС***. В результате, как правило, в качестве побочного действия эти препараты вызывают *задержку жидкости в организме* (попытка компенсации снижения давления).

По локализации действия нейротропные антигипертензивные средства подразделяют на:

- средства центрального действия;
- средства периферического действия.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ТОНУС ВАЗОМОТОРНЫХ ЦЕНТРОВ

Нейротропные антигипертензивные средства центрального действия понижают тонус вазомоторных центров.

К антигипертензивным средствам центрального действия относят метилдопу, клонидин, гуанфацин, моксонидин. Механизм действия этих препаратов сходен — они **снижают тонус вазомоторных центров за счет активации ядра солитарного тракта** (рис. 19.1).

Вазомоторный (сосудодвигательный) центр — сложное образование, находящееся в ростральных и вентролатеральных отделах продолговатого мозга. Он состоит из нескольких функциональных зон, среди которых следует отметить: ***вазоконстрикторную*** (С-1), ***кардиоакселерирующую*** и ***сенсорную***.

Вазоконстрикторная и **кардиоакселерирующая зоны** осуществляют симпатическую иннервацию сосудов и сердца соответственно.

Сенсорная зона представлена ядром солитарного тракта, которое собирает афферентную импульсацию от волокон блуждающего и языкоглоточного нервов. На телах нейронов ядра солитарного тракта обнаружены имидазолиновые I_1-рецепторы [их эндогенный лиганд — агмантин (декарбоксилированный аргинин)] и α_2-адренорецепторы.

Стимуляция I_1-рецепторов и α_2-адренорецепторов возбуждает ядро солитарного тракта и тормозные интернейроны, подавляющие активность вазоконстрикторной и кардиоакселерирующей зон вазомоторного центра. Таким образом, стимуляция ядра солитарного тракта приводит к подавлению тонуса симпатической иннервации сосудов и сердца.

Активация ядра солитарного тракта происходит с помощью различных механизмов (см. рис. 19.1).

Метилдопа в организме превращается в α-метилнорадреналин и стимулирует α_2-адренорецепторы. Клонидин и гуанфацин прямо стимулируют как α_2-адренорецепторы, так и имидазолиновые I_1-рецепторы. Моксонидин избирательно стимулирует имидазолиновые I_1-рецепторы ядра солитарного тракта.

Это приводит к угнетению вазомоторных центров, снижению импульсации адренергических волокон, иннервирующих кровеносные сосуды и сердце. Уменьшение тонуса сосудов снижает ОПСС, а уменьшение работы сердца — сердечный выброс.

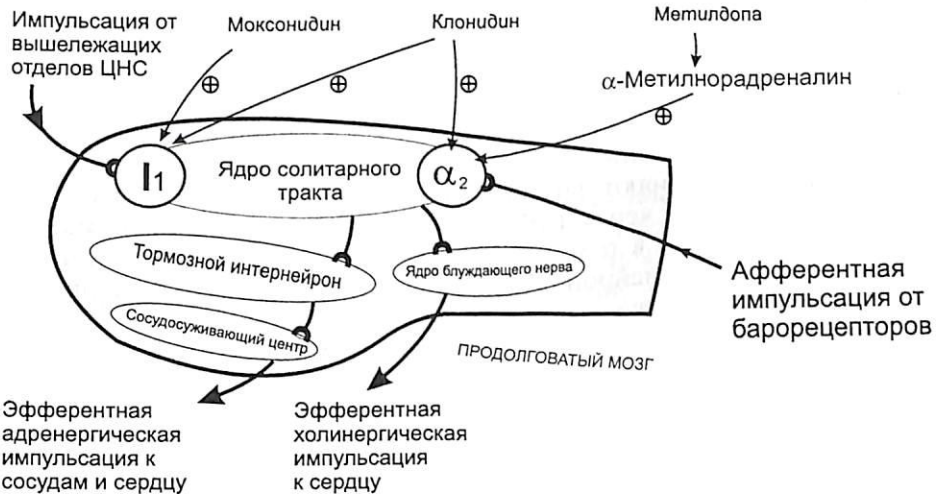

Рис. 19.1. Механизмы действия средств, снижающих тонус вазомоторных центров

Кроме того, уменьшение импульсации симпатических волокон снижает секрецию ренина.

Клонидин (Клофелин*) применяют как ***для систематического лечения*** артериальной гипертензии, так и ***для купирования гипертензивных кризов***.

Для систематического лечения артериальной гипертензии препарат назначают в таблетках внутрь 2 раза в сутки. Кроме того, применяют трансдермальную терапевтическую систему — полимерный пластырь с 7-дневной дозой препарата, который наклеивают 1 раз в неделю.

Для купирования гипертензивного криза клонидин назначают в таблетках под язык. Возможно также введение 0,01% раствора клонидина в вену, под кожу или в мышцу. Однако при внутривенном введении клонидин может вызвать кратковременное повышение давления за счет стимуляции α_2-адренорецепторов кровеносных сосудов.

Из *побочных эффектов* при систематическом применении клонидина отмечают сухость во рту, седативный эффект, депрессию, сонливость, головокружение, задержку натрия и воды, появление отеков, запор.

Клонидин потенцирует действие снотворных средств наркотического типа и этилового спирта, что может быть использовано в криминальных целях. При резком прекращении приема клонидина возникает **синдром отмены**, который выражается в развитии гипертензивного криза. Именно поэтому отмену препарата производят с постепенным снижением дозы в течение 7–10 сут.

Гуанфацин (Эстулик*) действует подобно клонидину, но более продолжительно (гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч). Препарат назначают 1 раз в сутки.

Побочные эффекты аналогичны таковым у клонидина. Седативный эффект у гуанфацина менее выражен, чем у клонидина, реже развивается и синдром отмены.

Метилдопу применяют внутрь, биодоступность — не более 50%. После прохождения через ГЭБ препарат превращается в α-метилдофамин, а затем — в α-метилнорадреналин, который стимулирует α_2-адренорецепторы нейронов ядра солитарного тракта. Это приводит к снижению тонуса сосудодвигательного центра и уменьшению ОПСС и сердечного выброса, а следовательно, и к снижению АД.

Антигипертензивный эффект метилдопы наступает через 3–5 ч после приема препарата и сохраняется в течение суток.

В качестве *побочных эффектов* отмечают седативное действие, сонливость, сухость во рту, ортостатическую гипотензию, задержку натрия и воды в организме, отеки, запор. Возможны также нарушение функции печени, паркинсонизм, лейкопения, гемолитическая анемия, нарушения половых функций и т.д.

Наряду с клонидином и гуанфацином, метилдопу относят к I поколению гипотензивных препаратов центрального действия. Присущие им побочные эффекты, трудности дозирования и развитие синдрома отмены ограничивают их применение. Является препаратом выбора при артериальной гипертензии у беременных.

Моксонидин (цинт®, Физиотенз▲) — производное имидазолина. Препарат применяют для систематического лечения артериальной гипертензии, при этом суточную дозу (0,4 мг) делят на два приема.

В качестве *побочных явлений* приема моксонидина отмечают седативное действие, слабость, утомляемость, сухость во рту, ангионевротический отек, синдром отмены. Однако эти эффекты выражены в значительно меньшей степени, чем при применении клонидина или гуанфацина. Это обусловлено большей избирательностью моксонидина к имидазолиновым I_1-рецепторам и относительно меньшим сродством к центральным α_2-адренорецепторам.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Антигипертензивное действие ганглиоблокаторов обусловлено блокадой н-холинорецепторов симпатических ганглиев. Это приводит к уменьшению тонуса артериальных сосудов и снижению АД, расширению вен и снижению венозного давления. Последнее может вызывать ортостатический коллапс и рефлекторную тахикардию.

Вместе с тем, не обладая избирательностью, ганглиоблокаторы блокируют также н-холинорецепторы парасимпатических ганглиев, что проявляется такими побочными эффектами, как паралич аккомодации, сухость во рту, атония кишечника и мочевого пузыря.

В настоящее время ганглиоблокаторы (несмотря на высокую эффективность) в значительной мере утратили значение как группа антигипертензивных средств.

Азаметония бромид (Пентамин▲) и **гексаметония бензосульфонат** применяют для купирования гипертензивных кризов (продолжительность действия 2,5—3 ч), триметафана камзилат℞ и трепирия йодид (гигроний℞) применяют для управляемой гипотензии (продолжительность действия 10—20 мин).

СИМПАТОЛИТИКИ

Антигипертензивное действие симпатолитиков (резерпин, гуанетидин) связано ***с истощением запасов норадреналина в окончаниях адренергических волокон***. В результате возникает симпатическая

«денервация» сердца и сосудов, что приводит к снижению сердечного выброса и ОПСС, а в конечном итоге — к понижению АД.

Антигипертензивное действие симпатолитиков развивается *постепенно* и достигает максимума через 1—2 нед.

Действие симпатолитических средств приводит к функциональному преобладанию парасимпатических влияний в ЖКТ (вследствие симпатической «денервации») и развитию побочных эффектов. В частности, увеличивается секреция пищеварительных желез и усиливается моторика, что проявляется диареей и обострением язвенной болезни.

Кроме того, симпатолитики могут вызывать заложенность носа и ортостатический коллапс (наиболее характерен для гуанетидина).

Резерпин, истощая запасы норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС, может вызывать сонливость, паркинсонизм и депрессию. В настоящее время резерпин применяют, главным образом, в составе комбинированных антигипертензивных средств: Адельфан-Эзидрекс*, Тризид К*.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

В качестве антигипертензивных средств применяют α-адреноблокаторы, β-адреноблокаторы и α-, β-адреноблокаторы.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы представлены:

- избирательными блокаторами β_1-адренорецепторов — атенолол, бетаксолол (Локрен*), бисопролол (Конкор*), небиволол (Небилет*), метопролол;
- неизбирательными блокаторами β_1-, β_2-адренорецепторов — пропранолол (Анаприлин*), надолол (коргард 80℞).

Механизмы антигипертензивного действия, общие для всех β-адреноблокаторов (рис. 19.2):

- блокада β_1-адренорецепторов сердца приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений, уменьшению сердечного выброса и снижению систолического давления;
- блокада β_1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек вызывает уменьшение выделения ренина и снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Уменьшение вазоконстрикторного действия ангиотензина II приводит к расширению кровеносных сосудов, уменьшению ОПСС и снижению диастолического давления;

- применение β-адреноблокаторов восстанавливает чувствительность барорецепторного депрессорного рефлекса.

Кроме того, блокада пресинаптических β_2-адренорецепторов уменьшает высвобождение норадреналина из окончаний симпатических волокон, приводит к уменьшению адренергического влияния на кровеносные сосуды.

В дополнение к этому пропранолол оказывает угнетающее действие на ЦНС, а небиволол стимулирует выделение NO эндотелием сосудов.

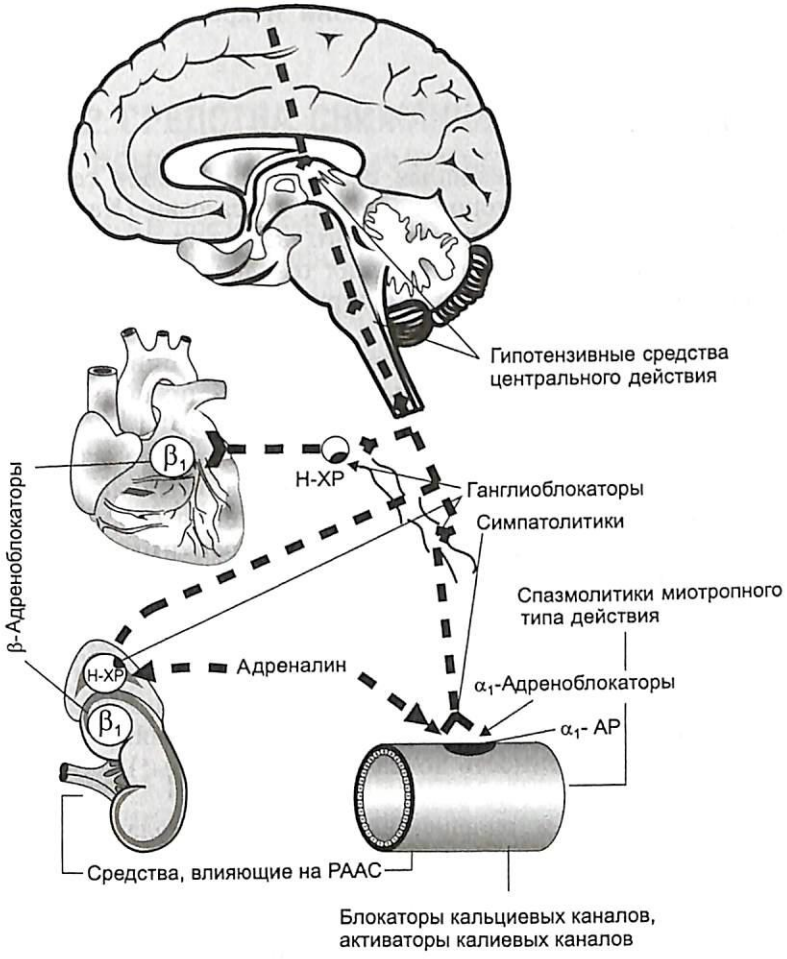

Рис. 19.2. Механизмы действия средств, регулирующих тонус сосудов и объем циркулирующей крови: РААС – ренин-ангиотензиновая система

α-, β-Адреноблокаторы

Карведилол (Дилатренд▲) неселективно блокирует β-адренорецепторы и селективно — α_1-адренорецепторы.

Блокада α_1-адренорецепторов снижает тонус кровеносных сосудов, а блокада β_1-адренорецепторов уменьшает секрецию ренина и работу сердца, поэтому АД снижается без выраженной рефлекторной тахикардии.

Карведилол, кроме антигипертензивного действия, обладает также антиоксидантной и гиполипидемической активностью. Его применяют внутрь при гипертонической болезни и хронической застойной сердечной недостаточности.

α-Адреноблокаторы

В качестве антигипертензивных средств применяют селективные блокаторы α_1-адренорецепторов **празозин**, **доксазозин** (Кардура▲), **теразозин**. Механизм антигипертензивного действия этих препаратов основан на блокаде постсинаптических α_1-адренорецепторов кровеносных сосудов и устранении стимулирующего влияния на их тонус нервной симпатической системы.

Расширение резистивных сосудов приводит к снижению ОПСС и АД, а расширение емкостных сосудов — к снижению венозного давления.

Антигипертензивное действие α-адреноблокаторов сопровождается побочными эффектами в виде рефлекторной тахикардии (рефлекс инициируется с барорецепторов), увеличения секреции ренина (в результате снижения перфузии почечной паренхимы) и ортостатической гипотензии (в результате расширения вен).

Ортостатическая (постуральная) гипотензия наиболее выражена при первых приемах препарата («феномен первой дозы») и наблюдается у 25% пациентов. В связи с этим прием празозина начинают с пороговых доз (по 1/2 таблетки на ночь), увеличивая количество в дальнейшем. Принимают препарат в вечернее время.

Отличительная особенность доксазозина (Кардуры▲) — длительное действие ($T_{1/2}$ — 22 ч).

Неселективные α_1- и α_2-адреноблокаторы **фентоламин** и **феноксибензамин**℘ для лечения эссенциальной гипертензии в настоящее время не применяют. Их антигипертензивное действие непродолжительно (лимитируется способностью блокировать пресинаптические α_2-адренорецепторы и увеличивать выделение норадреналина из адренергических окончаний) и сопровождается выраженной тахикардией

(как рефлекторной, так и развивающейся за счет блокады пресинаптических α_2-адренорецепторов).

Основная сфера применения фентоламина — ***диагностика и лечение вторичной артериальной гипертензии при феохромоцитоме*** (опухоль надпочечников, продуцирующая адреналин и норадреналин). Высокая эффективность фентоламина при феохромоцитоме обусловлена его способностью извращать прессорное действие адреналина — в условиях блокады постсинаптических α_1-адренорецепторов и внесинаптических α_2-адренорецепторов сосудов адреналин стимулирует β_2-адренорецепторы в сосудах, что приводит к их расширению и снижению АД.

19.2. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Эта группа ЛВ представлена:

- средствами, угнетающими секрецию ренина, — β-адреноблокаторами;
- средствами, нарушающими образование ангиотензина II, — ингибиторами АПФ и ингибиторами вазопептидаз;
- средствами, препятствующими действию ангиотензина II, — блокаторами AT_1-рецепторов.

Ренин-ангиотензиновая система (более полное название — ренин-ангиотензин-альдостероновая система) регулирует тонус резистивных сосудов и объем циркулирующей крови (а также ее электролитный состав).

Ренин — фермент, вырабатываемый юкстагломерулярными клетками почек (видоизмененными миоцитами вносящего сосуда). Попадая в системный кровоток, этот фермент переводит неактивный ангиотензиноген в ангиотензин I — предшественник ангиотензина II. Секреция ренина увеличивается при недостаточном кровотоке в почках или при стимуляции β_1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата.

Ангиотензин I в системном кровотоке контактирует с **АПФ** (кининаза-II, пептидилдипептидгидролаза). Этот фермент отщепляет от ангиотензина I два аминокислотных остатка, превращая его в октапептид — активный **ангиотензин II**.

Стимуляция ангиотензином II AT_1-рецепторов гладких мышц резистивных сосудов приводит к увеличению их тонуса, повышению ОПСС и увеличению АД. Стимуляция AT_1-рецепторов коры надпочечников увеличивает инкрецию минералокортикоида альдостерона.

Альдостерон стимулирует альдостероновые рецепторы главных клеток эпителия дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек, увеличивает количество натриевых каналов в апикальной мембране и таким образом стимулирует реабсорбцию ионов натрия и воды. Это приводит к ***увеличению объема внеклеточной жидкости и плазмы крови, а также повышению АД*** (подробнее см. с. 387).

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

К ингибиторам АПФ относятся:

- действующий непродолжительно (4–8 ч) каптоприл (Капотен▲);
- действующие длительно (более 24 ч) эналаприл (Ренитек▲, Энап▲, Эднит▲), лизиноприл (Скоприл▲) фозиноприл (Моноприл▲), периндоприл (Престариум А▲), рамиприл (Тритаце▲), трандолаприл.

Антигипертензивное действие этих препаратов обусловлено тем, что, ингибируя АПФ, они ***препятствуют образованию ангиотензина II*** из ангиотензина I. При этом количество ангиотензина II в крови уменьшается и ***снижается его вазоконстрикторное действие*** — кровеносные сосуды расширяются, снижаются ОПСС и АД. Кроме того, уменьшается опосредованная ангиотензином II секреция альдостерона. Это приводит к ***уменьшению задержки в организме натрия и воды***.

Не исключено, что определенный вклад в антигипертензивное действие ингибиторов АПФ могут вносить уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний симпатических волокон (его стимулирует ангиотензин II) и увеличение содержания брадикинина (АПФ его инактивирует). Накапливающийся брадикинин стимулирует β_2-кининовые рецепторы эндотелия сосудов, что приводит к быстрому высвобождению простациклина и других веществ, расслабляющих гладкие мышцы кровеносных сосудов.

Показания к применению ингибиторов АПФ — артериальная гипертензия (в особенности они эффективны при повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы) и хроническая застойная сердечная недостаточность.

К *побочным эффектам* ингибиторов АПФ относят артериальную и ортостатическую гипотензию, тахикардию, головокружение, которые обусловлены влиянием препаратов на гемодинамику, при продолжении лечения их интенсивность снижается.

Из наиболее типичных побочных эффектов ингибиторов АПФ следует упомянуть также сухой кашель и ангионевротический отек. Они обусловлены накоплением брадикинина, не прекращаются при продолжении лечения и служат основанием для отмены препарата.

Кашель, вызываемый ингибиторами АПФ, не купируется противокашлевыми средствами.

Каптоприл (Капотен▲) — первый введенный в клиническую практику ингибитор АПФ. Гипотензивный эффект развивается через 30–60 мин и сохраняется 4–8 ч. При применении каптоприла расширяются периферические артерии, отмечаются некоторое расширение вен, снижение ОПСС и АД, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце, улучшается кровообращение в малом круге и в почках.

Каптоприл *назначают при* артериальной гипертензии (в особенности он эффективен при повышенном содержании ренина) и хронической сердечной недостаточности.

Побочные эффекты — сухой кашель, ангионевротический отек (связаны с повышением уровня брадикинина), гиперкалиемия (обусловлена снижением уровня альдостерона), протеинурия, головная боль, головокружение, кожная сыпь.

Эналаприл (Ренитек▲, Энап▲) отличается от каптоприла большей продолжительностью действия. Хорошо всасывается при приеме внутрь (прием пищи не влияет на всасывание препарата). В ходе метаболических превращений эналаприл гидролизуется с образованием активного вещества — ***эналаприлата***, который ингибирует АПФ и оказывает продолжительное антигипертензивное действие (24 ч).

Побочные эффекты такие же, как у каптоприла, но отмечаются реже. Это связывают с отсутствием в структуре эналаприла сульфгидрильных групп.

Фозиноприл (Моноприл▲) — пролекарство, метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — ***фозиноприлата***, оказывающего пролонгированное действие (до 24 ч).

В ходе метаболических превращений **трандолаприла** (Гоптена▲) образуется активный метаболит ***трандолаприлат***. Отличительные особенности препарата — высокая продолжительность действия (эффект сохраняется до 48 ч) и высокая липофильность. В связи с этим трандолаприл и трандолаприлат легко преодолевают гистогематические барьеры и ингибируют АПФ не только в сосудистом русле, но и в тканях.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА (AT_1-РЕЦЕПТОРОВ)

В эту группу входят лозартан (Козаар▲), ирбесартан (Апровель▲), валсартан (Диован▲), эпросартан (Теветен▲), азилсартан.

Препараты этой группы отличаются от ингибиторов АПФ тем, что устраняют эффекты ангиотензина II вне зависимости от того, где он образовался.

Так, ангиотензин II может образовываться не только в сосудах под влиянием АПФ, но и в тканях под влиянием других ферментов. При этом в системный кровоток он выделяется в готовом виде. Блокада AT_1-рецепторов кровеносных сосудов препятствует вазоспастическому действию ангиотензина II, что приводит к снижению ОПСС и АД, а блокада AT_1-рецепторов коры надпочечников уменьшает выделение альдостерона. Кроме того, блокаторы AT_1-рецепторов устраняют и другие эффекты ангиотензина II.

Показания к применению блокаторов AT_1-рецепторов — артериальная гипертензия и застойная хроническая сердечная недостаточность. Препараты отличаются хорошей переносимостью.

Среди *побочных эффектов* отмечают головную боль, головокружение, слабость, ангионевротический отек.

Лозартан (Козаар*) — пролекарство. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, который в 10—40 раз активнее лозартана ($T_{1/2}$ лозартана — 1,5—2 ч, а его метаболита — 6—9 ч).

Лозартан — конкурентный антагонист, а его основной метаболит — неконкурентный антагонист AT_1-рецепторов. Применение препарата снижает тонус сосудов, ОПСС, АД и нагрузку на сердце, уменьшает секрецию альдостерона, увеличивает диурез (натрийуретический эффект). Отмечают также урикозурическое действие. Применяют внутрь 1 раз в сутки.

Побочные эффекты: головокружение, головная боль, утомляемость, ангионевротический отек.

Ирбесартан (Апровель*) — производное лозартана, способное в 2,5 раза прочнее связываться с AT_1-рецепторами. Эффективнее лозартана снижает АД, гипотензивный эффект сохраняется более 24 ч.

19.3. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Как указывалось выше, тонус периферических кровеносных сосудов — один из трех основных факторов, определяющих уровень АД.

Антигипертензивный эффект сосудорасширяющих средств миотропного действия обусловлен их ***спазмолитическим влиянием на гладкие мышцы сосудов***. Кровеносные сосуды расширяются, снижаются ОПСС и АД. При этом в качестве типичного побочного эффекта развивается *рефлекторная тахикардия* различной степени (рефлекс инициируется с барорецепторов дуги аорты и каротидного клубочка). Кроме того, снижение перфузии почечной паренхимы приводит к *увеличению секреции ренина* юкстагломерулярными клетками. При

длительном применении этих препаратов в организме задерживаются натрий и вода.

В норме **тонус кровеносных сосудов регулируется нервной и гуморальной системами**. Нейрональная регуляция осуществляется ***нервной симпатической системой*** (стимуляция постсинаптических α_1-адренорецепторов повышает тонус сосудов).

Гуморальная регуляция тонуса сосудов осуществляется ***разнообразными медиаторами*** — вазоспастическим действием обладают циркулирующие моноамины (адреналин, норадреналин), ангиотензин II, вазопрессин; понижают тонус сосудов эндотелиальный релаксирующий фактор (NO), натрийуретические пептиды (A, B и C) и др. (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Вазоактивные эндогенные вещества

Сосудосуживающие эндогенные вещества	Сосудорасширяющие эндогенные вещества
Адреналин	Эндотелиальный релаксирующий фактор (NO)
Норадреналин	Натрийуретические пептиды (A, B, C)
Вазопрессин	Ацетилхолин
Эндотелин	Брадикинин
Ангиотензин II	Гистамин
Нейропептид Y	Аденозин, АТФ
Простагландин $F_{2\alpha}$	Простациклин
Тромбоксан	Адреномедуллин

В зависимости от механизмов снижения тонуса сосудов различают следующие группы антигипертензивных средств миотропного действия:

- блокаторы кальциевых каналов;
- активаторы калиевых каналов;
- донаторы оксида азота (NO);
- прочие.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

В качестве антигипертензивных средств применяют ***селективные блокаторы кальциевых каналов II класса*** — призводные дигидропиридина.

К ним относят нифедипин, амлодипин (Норваск▲), фелодипин, нитрендипин, исрадипин, лацидипин (Лацип ил▲) и др.

Ионы кальция играют важную роль в регуляции тонуса сосудов. При деполяризации мембраны ангиомиоцитов ионизированный кальций поступает внутрь клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа. Внутри клетки кальций в комплексе с кальмодулином активирует киназу легких цепей миозина, что приводит к фосфорилированию легких цепей, взаимодействию актина с миозином и сокращению гладких мышц.

Блокаторы кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина избирательно блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. При этом нарушается вход ионов кальция внутрь клетки, что приводит к снижению тонуса сосудов, снижению ОПСС и АД.

Предпочтение отдают препаратам пролонгированного действия, поскольку при их применении наблюдаются продолжительное антигипертензивное действие и менее выраженные побочные эффекты со стороны гемодинамики.

Амлодипин (Норваск♠) применяют для систематического лечения артериальной гипертензии и при стенокардии. Препарат хорошо переносится, в качестве побочных эффектов отмечаются рефлекторная тахикардия, отеки лодыжек, головокружение, головная боль, сонливость, тошнота.

Аналогичными свойствами обладают **фелодипин** (Плендил♠) и **лацидипин** (Лаципил♠).

Нифедипин отличается быстрым и относительно непродолжительным (6–8 ч) антигипертензивным действием. При сублингвальном введении антигипертензивный эффект развивается уже через 15 мин. Именно поэтому короткодействующие формы нифедипина (Коринфар♠, Фенигидин♠) применяют сублингвально для купирования гипертензивных кризов. Для систематического лечения артериальной гипертензии рекомендуют пролонгированные формы нифедипина (Коринфар ретард♠, Кордипин ретард♠, кордафлекс ретард℞, адалат СЛ℗), которые назначают внутрь 2 раза в сутки.

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Активатор калиевых каналов — **миноксидил**.

Этот препарат способствует открытию калиевых каналов в мембранах ангиомиоцитов, что приводит к выходу ионов калия из клеток и развитию гиперполяризации мембраны. Гиперполяризация препятствует открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, вследствие чего уменьшается внутриклеточная концентрация ионов кальция. В результате снижаются тонус сосудов, ОПСС и АД.

Миноксидил эффективен при приеме внутрь, расширяет главным образом резистивные сосуды, антигипертензивный эффект сохраняется до 24 ч. Препарат *эффективен при тяжелых формах гипертензии, резистентных к другим антигипертензивным средствам.* Миноксидил назначают, как правило, в комбинации с β-адреноблокаторами и диуретиками.

Побочные эффекты — рефлекторная тахикардия, увеличение секреции ренина, задержка натрия и воды, головная боль. Кроме того, отмечается увеличение роста волос (гипертрихоз, гирсутизм). Последнее свойство препарата активно используется в медицинской практике. Так, в настоящее время препараты миноксидила (Регейн*) применяют не для лечения артериальной гипертензии, а для стимуляции роста волос при алопеции (облысении).

ДОНАТОРЫ ОКСИДА АЗОТА

Натрия нитропруссид по механизму сосудорасширяющего действия сходен с нитроглицерином. Высвобождающийся из препарата оксид азота (NO) проникает в гладкомышечные клетки сосудов, активирует цитозольную гуанилатциклазу и повышает содержание цГМФ, что приводит к снижению концентрации ионов кальция в клетке и снижению тонуса сосудов.

При применении препарата *расширяются как резистивные, так и емкостные сосуды.* Расширение резистивных сосудов (артерий) приводит к снижению ОПСС и АД, расширение емкостных сосудов (вен) приводит к снижению венозного давления, венозного возврата и уменьшению преднагрузки на сердце.

Продолжительность действия натрия нитропруссида при внутривенном введении не превышает 1—2 мин, в связи с чем его вводят капельно. *Применяют препарат для разгрузки сердца при острой сердечной недостаточности, для управляемой гипотензии при хирургических операциях и при гипертензивном кризе.* Выводится почками.

Побочные эффекты — рефлекторная тахикардия, головная боль, мышечные подергивания и др.

РАЗНЫЕ МИОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Механизм сосудорасширяющего действия **гидралазина** (апрессина®) неясен. Препарат расширяет преимущественно резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии) и поэтому снижает ОПСС и АД. Препарат принимают внутрь и вводят внутривенно.

Побочные эффекты: рефлекторная тахикардия, задержка натрия и воды, отеки, диарея, анорексия, тошнота, рвота, головная боль. При передозировке возможно развитие синдрома, подобного системной красной волчанке. Сходный с гидралазином дигидралазин входит в состав таблеток **Адельфан-Эзидрекс**▲ (гидрохлоротиазид + дигидралазин + резерпин).

Прямое миотропное действие на гладкие мышцы сосудов оказывают также **бендазол** (Дибазол▲) и **магния сульфат**. Препараты расширяют сосуды, снижают АД, но вызываемый ими гипотензивный эффект непродолжителен и выражен умеренно. Бендазол (Дибазол▲) применяют обычно в комбинации с другими антигипертензивными средствами, а сульфат магния используют для внутримышечного введения при гипертензивных кризах (при внутривенном введении препарата существует риск угнетения дыхательного центра).

В настоящее время ведутся активные поиски новых миотропных сосудорасширяющих средств. К перспективным препаратам относят **аналоги натрийуретических пептидов**, **антагонисты эндотелина** и **антагонисты вазопрессина**. В РФ препараты этих групп в настоящее время регистрацию не прошли и в клинической практике не применяются.

Натрийуретические пептиды вырабатываются в ответ на повышение АД или ОЦК. Предсердия вырабатывают ***натрийуретический пептид типа А***, желудочки — ***натрийуретический пептид типа В***, эндотелиоциты — ***натрийуретический пептид типа С***. Кроме натрийуретического действия указанные пептиды обладают сосудорасширяющим эффектом. При стимуляции специфических рецепторов типа А и В в гладкомышечных элементах сосудистой стенки увеличивается продукция цГМФ и тонус ангиомиоцитов уменьшается.

Незиритид℘ — препарат рекомбинантного натрийуретического пептида типа В. В настоящее время в РФ не зарегистрирован.

Незиритид℘ относят к сбалансированным артериовенозным вазодилататорам. Препарат связывается с рецепторами натрийуретического пептида (типа А и типа В) в эндотелиоцитах и ангиомиоцитах и расширяет как емкостные, так и резистивные сосуды. Это приводит к снижению пред- и постнагрузки на сердце.

Применение незиритида℘ не сопровождается существенной рефлекторной тахикардией и повышением уровня норадреналина. Кроме расширения сосудов большого круга кровообращения, низеритид расширяет коронарные сосуды и повышает диурез (оказывает натрийуретическое действие).

К антагонистам вазопрессина относят толваптан℘ и конивaптан℘.

Вазопрессин — гормон задней доли гипофиза. Стимулируя вазопрессиновые рецепторы (V-рецепторы) подтипа 1А ангиомиоцитов,

он вызывает вазоконстрикцию, стимулируя V-рецепторы подтипа 2 собирательных трубочек, — увеличивает реабсорбцию воды.

Конивaптан℗ неизбирательно блокирует V_{1A}-рецепторы и V_2-рецепторы вазопрессина. Толваптан℗ избирательно блокирует V_2-рецепторы. Оба препарата проходят III фазу клинических испытаний.

Тезозентан℗ блокирует рецепторы эндотелина (ЕТ-А и ЕТ-В) в ангиомиоцитах и эндотелиоцитах. Препарат вводят внутривенно. Тезозентан℗ характеризуется коротким периодом полувыведения, что обеспечивает легкую титрацию доз. Препарат также проходит III фазу клинических испытаний.

19.4. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА (ДИУРЕТИКИ)

В фармакотерапии артериальной гипертензии диуретики применяют как в качестве **монотерапии** для снижения АД, так и **в комбинации с другими антигипертензивными средствами**.

Антигипертензивное действие диуретиков обусловлено ***снижением ОЦК*** и ***сосудорасширяющим (вазодилатирующим) действием***. Сосудорасширяющее действие имеет определяющее значение.

Вазодилатация обусловлена способностью диуретиков выводить избыток натрия, что уменьшает «перегрузку» натрием ангиомиоцитов и снижает трансмембранный транспорт кальция. В результате устраняется гиперреактивность сосудистой стенки, сосуды расширяются, снижаются ОПСС и АД.

Комбинирование диуретиков с другими антигипертензивными средствами связано с тем, что практически все средства, снижающие АД, задерживают в организме воду и электролиты.



Задержка воды и электролитов в данном случае имеет компенсаторный характер и связана в первую очередь с действием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При медикаментозном понижении АД уменьшается почечный кровоток → увеличивается секреция ренина → активно образуется ангиотензин II → стимулирует AT_1-рецепторы надпочечников → увеличивается секреция альдостерона → в организме задерживаются натрий и вода.

Вторая система, приводящая к задержке воды, — **«система контроля объема»**. При медикаментозном снижении АД возбуждаются рецепторы, реагирующие на уменьшение давления («сенсоры низкого давления»), расположенные в предсердиях и легочных сосудах. Афферентные импульсы от них поступают через продолговатый мозг в гипоталамус и стимулируют инкрецию нейрогипофизом антидиуретического гормона вазопрессина, который способствует задержке воды и оказывает вазоспастическое действие. Одновременно снижается выделение натрийуретических пептидов типа А, В и С, что тормозит реабсорбцию натрия и воды и также оказывает вазоспастический эффект.

В фармакотерапии артериальной гипертензии часто используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики, антагонисты альдостерона.

Отличительная особенность **индапамида** (Арифон ретард▲, Индапа▲) — при приеме в дозе 2,5 мг в сутки он практически не оказывает диуретического действия, но вызывает снижение ОПСС и АД. Увеличение дозы препарата не приводит к усилению антигипертензивного действия, но способствует развитию диуретического эффекта.

Побочные эффекты: гипокалиемия и ортостатическая гипотензия.

При систематическом лечении артериальной гипертензии широко применяют тиазидный диуретик **гидрохлоротиазид** (дихлотиазид℗, Гипотиазид▲). Препарат часто сочетают с другими антигипертензивными средствами, он входит в состав комбинированных препаратов (Адельфан-Эзидрекс▲, Трирезид К▲).

Петлевой диуретик **фуросемид** (Лазикс▲) также может применяться для систематического лечения артериальной гипертензии. При внутривенном введении он быстро снижает АД, что обусловлено не диуретическим, а прямым венодилатирующим действием препарата.

Применение диуретиков в комплексной терапии артериальной гипертензии не только уменьшает задержку воды, вызываемую антигипертензивными средствами, но и повышает эффективность антигипертензивных препаратов (в немалой степени за счет нормализации электролитного баланса).

Главный побочный эффект петлевых, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков — ***способность вызывать гипокалиемию и гипомагниемию***, поэтому их часто применяют в комбинации с препаратами калия и магния или с калийно-магниевыми сберегающими диуретиками — триамтереном, антагонистом альдостерона спиронолактоном (Верошпироном▲, альдактоном℗).

Препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии являются ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы (небиволол и карведилол).

Глава 20

Средства, применяемые при сердечной недостаточности. Кардиотонические средства



Клинический случай

Пациентка 67 лет обратилась к участковому терапевту с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке (выполнение домашней работы), отеки голеней, слабость. Больная длительно страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами АД до 200/120 мм рт.ст., систематического лечения не получает.

При осмотре: тоны сердца ритмичные, шумов нет. АД — 170/100 мм рт.ст., ЧСС — 92 в минуту. В положении сидя в легких хрипы не выслушиваются, частота дыхания — 20 в минуту. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Определяются отеки стоп и нижней трети голеней.

На ЭКГ ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, признаки выраженной гипертрофии миокарда.

Диагноз: хроническая сердечная недостаточность.

Назначено лечение:

- утром: периндоприл в дозе 5 мг ежедневно и фуросемид по 40 мг натощак (через день);
- 2 раза в сутки: Верошпирон* по 0,025 г и метопролол по 50 мг;
- на ночь: Тромбо АСС* по 100 мг.

Через 2 нед состояние больной существенно улучшилось, одышка и отеки ног уменьшились, нормализовалось АД (120–130/80 мм рт.ст.), ЧСС — 68 в минуту.

Сердечная недостаточность обусловлена нарушением насосной функции сердца и ухудшением гемодинамики периферических органов и тканей, проявляющимися явлениями застоя. При этом недостаточность насосной функции сердца может быть результатом систолической или диастолической дисфункции.

Систолическая дисфункция (уменьшение фракции выброса левого желудочка) возникает в результате первичного уменьшения сократительной активности миокарда. Снижение сократимости при этом может быть обусловлено коронарогенными поражениями сердца (инфаркт миокарда, миокардиодистрофии), миокардитами, кардиомиопатиями.

Диастолическая дисфункция обусловлена вторичной перегрузкой миокарда (увеличением преднагрузки или постнагрузки на сердце) при относительно сохранной сократимости миокарда. Это возможно при клапанных пороках сердца, гипертонической болезни, артериовенозных шунтах.

Нарушение насосной функции сердца приводит к развитию острой или хронической сердечной недостаточности.

Острая сердечная недостаточность — тяжелое нарушение кровообращения с возможным отеком легких, которое требует быстрого терапевтического вмешательства.

Хроническая (застойная) сердечная недостаточность обычно характеризуется прогрессирующим течением, при котором усугубляются общие застойные явления, а также возникает изменение геометрии левого желудочка, обозначаемое термином «ремоделирование» — гипертрофия стенки, дилатация камеры, регургитация через митральный клапан (рис. 20.1). Ремоделирование, в свою очередь, приводит к еще большему увеличению гемодинамической нагрузки на миокард, еще большему снижению насосной функции сердца и дальнейшему нарастанию явлений застоя.

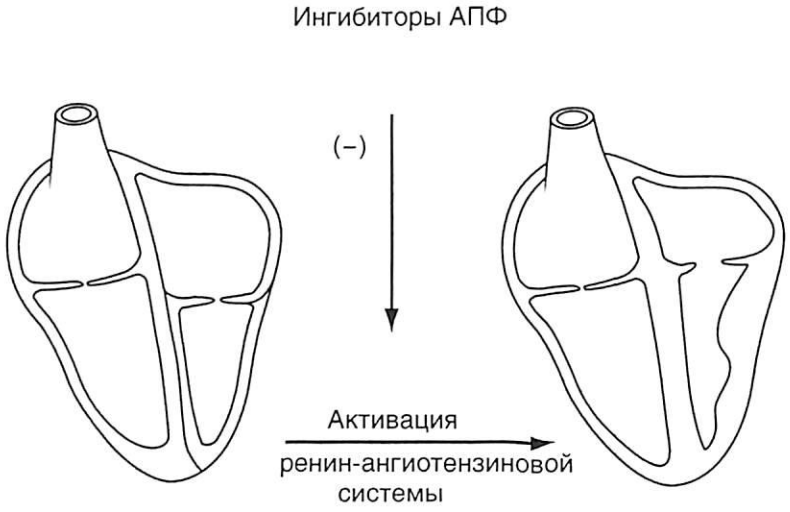

Рис. 20.1. Ремоделирование как следствие развития сердечной недостаточности и в результате возникновение диастолической дисфункции (в том числе митральной недостаточности)

20.1. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность может продолжаться годами, периодически проявляясь признаками острой недостаточности.

Для лечения сердечной недостаточности используют:

- ингибиторы АПФ;
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов;
- диуретики;
- β-адреноблокаторы;
- кардиотонические средства;
- вазодилататоры.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Ренин-ангиотензиновая система играет ключевую роль в прогрессировании сердечной недостаточности. Явления застоя приводят к ухудшению кровоснабжения органов и тканей (в том числе — почечной паренхимы), компенсаторно активируется выделение ренина юкстагломерулярными клетками, увеличивается содержание ангиотензина II в системном кровотоке. В результате повышается тонус артериальных и венозных сосудов и еще больше увеличивается нагрузка на сердце.

Постоянная перегрузка сердца ведет к нарушению биохимических процессов в миокарде и снижению его сократимости. Стимуляция β_1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата стимулирует секрецию ренина, а ангиотензины повышают тонус нервной симпатической системы, таким образом активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует симпатоадреналовую систему. Разорвать «порочный круг» взаимной активации двух систем, приводящей к прогрессированию сердечной недостаточности, можно, применяя средства, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему.

Ингибиторы АПФ назначают всем больным сердечной недостаточностью, связанной с систолической дисфункцией (фракция выброса ≤35–40%).

Наиболее часто назначают эналаприл и лизиноприл (возможно также применение фозиноприла и периндоприла). При этом следует учитывать, что ***симптоматический эффект ингибиторов АПФ проявляется медленно*** (иногда спустя несколько недель или месяцев). Эффективность этих препаратов при хронической застойной сер-

дечной недостаточности обусловлена тем, что ***они прерывают один из главных механизмов прогрессирования заболевания.***

Ингибируя АПФ, они нарушают образование ангиотензина II. Уменьшение воздействия ангиотензина II на сосуды приводит к снижению постнагрузки на сердце. Уменьшение воздействия ангиотензина II на надпочечники снижает явления вторичного гиперальдостеронизма, что способствует снижению преднагрузки на сердце. Уменьшение вторичной перегрузки сердца тормозит процесс ремоделирования и таким образом замедляет прогрессирование заболевания. Установлено, что применение ингибиторов АПФ уменьшает смертность больных с сердечной недостаточностью.

Сходные эффекты оказывают блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), которые также применяют при хронической сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности внутривенно капельно вводят высокоэффективные сосудорасширяющие вещества нитроглицерин, нитропруссид натрия.

ДИУРЕТИКИ

Сердечная недостаточность обычно сопровождается застойными явлениями, отеками, увеличением объема плазмы крови, что также создает дополнительную нагрузку на сердце. Для уменьшения этих явлений при сердечной недостаточности применяют диуретики, в частности гидрохлоротиазид и фуросемид.

Антагонист альдостерона спиронолактон традиционно относят к *медленнодействующим диуретикам* с низкой диуретической эффективностью. Однако в условиях вторичного гиперальдостеронизма при застойной хронической сердечной недостаточности этот препарат может действовать быстро и эффективно. Кроме того, ценное свойство спиронолактона — его ***калий-, магнийсберегающее действие.*** Как показали статистические исследования, применение спиронолактона снижает смертность и риск повторных госпитализаций.

В целом, порядок назначения диуретиков при застойной хронической сердечной недостаточности следующий. При значительной задержке жидкости назначают петлевой диуретик ***фуросемид в комбинации с антагонистом альдостерона спиронолактоном.*** Избыток жидкости эффективно выводится фуросемидом, несколько позже начинает проявляться диуретический эффект спиронолактона, после чего петлевой диуретик может быть отменен.

В отличие от ингибиторов АПФ, диуретики оказывают очень быстрый (в течение нескольких дней и даже часов) симптоматиче-

ский эффект. Они обеспечивают адекватный контроль водного баланса (выведение избытка воды приводит к снижению отеков и массы тела) и, кроме того, нормализуя электролитный баланс, создают предпосылки для успешного применения других групп ЛВ.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Применение β-адреноблокаторов при сердечной недостаточности может показаться парадоксальным, учитывая тот факт, что одно из свойств β-адреноблокаторов — отрицательный инотропный эффект. Однако статистические мультицентровые исследования показали, что применение β_1-адреноблокаторов метопролола и бисопролола, а также α-, β-адреноблокатора карведилола приводит к значительному снижению смертности и риска повторных госпитализаций больных с сердечной недостаточностью. Следует особо отметить, что β-адреноблокаторы *не применяют при выраженных признаках декомпенсации, а также при IV функциональном классе сердечной недостаточности.*

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Кардиотонические средства усиливают сокращения сердца.

Среди существующих в настоящее время кардиотонических средств можно выделить:

- препараты, увеличивающие сократимость миокарда за счет увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов (сердечные гликозиды, β_1-адреномиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа);
- препараты, увеличивающие сократимость миокарда за счет увеличения чувствительности тропонина к ингибирующему действию Ca^{2+}, — сенситизаторы кальция (левосимендан).

Сокращение миоцитов — результат взаимодействия сократительных белков — актина и миозина (рис. 20.2). Их ассоциации препятствует тропонин С. Ионы Ca^{2+} ингибируют тропониновый комплекс и тем самым увеличивают ассоциацию актина и миозина. Таким образом, сокращение кардиомиоцитов — кальцийзависимый процесс.

Движение ионов через клеточные мембраны происходит двумя основными способами: через ионные каналы (по электрохимическому градиенту) и посредством активного транспорта (симпорт или антипорт, вне зависимости от электрохимического градиента).

Ионы Ca^{2+} входят в кардиомиоциты через кальциевые каналы (рецепторзависимые или потенциалзависимые), а выводятся из кардиомиоцитов при помощи кальциево-натриевого антипорта (три иона

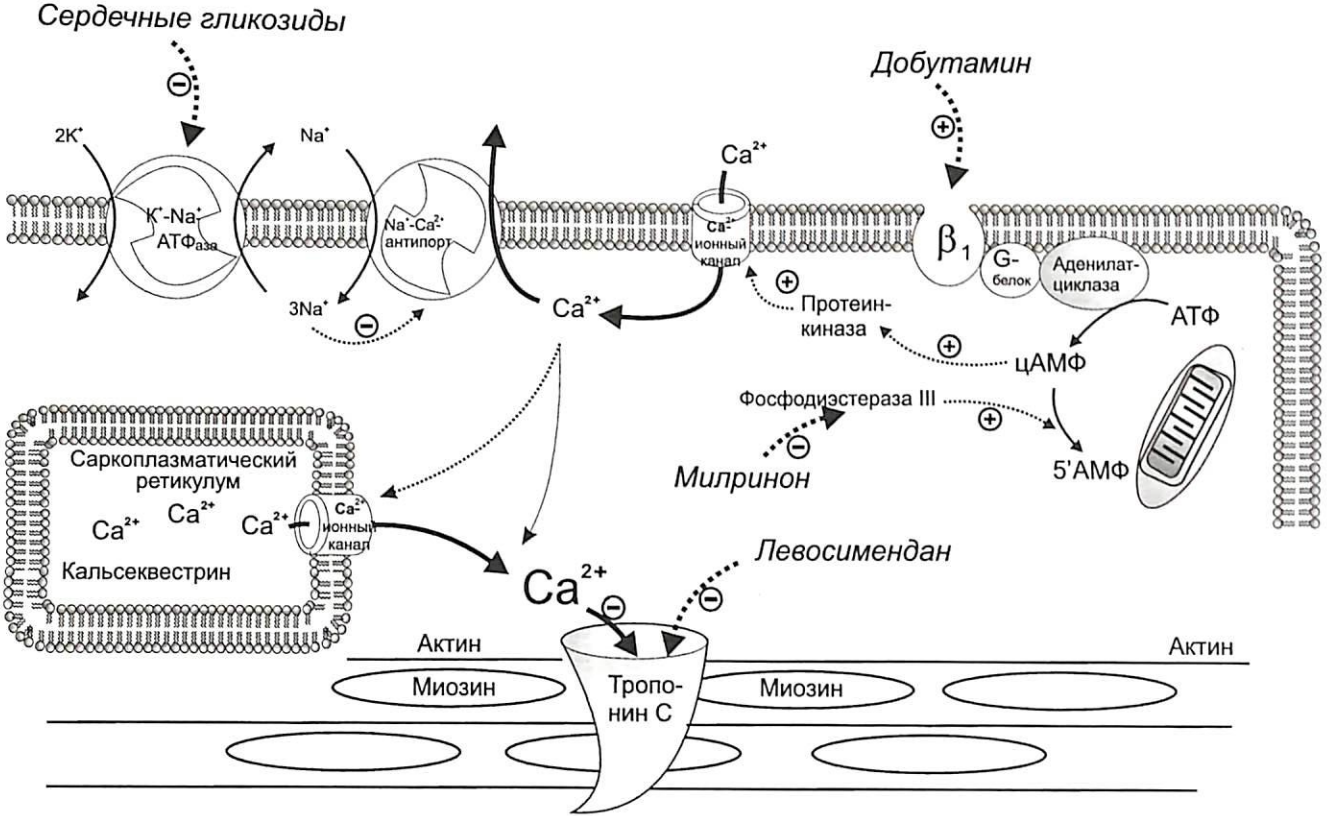

Рис. 20.2. Механизмы действия кардиотонических средств разных групп

Na^+ в обмен на один ион Ca^{2+}). В цитоплазме кардиомиоцитов кальций образует комплекс с кальмодулином.

Кроме того, при помощи АТФ-зависимого транспортера кальций проходит через мембрану саркоплазматического ретикулума, где депонируется (секвестрируется), связываясь с белком кальсеквестрином. Саркоплазматический ретикулум может секвестрировать значительные количества кальция.

Десеквестрация Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума происходит через так называемые рианодиновые рецепторы (кальциевые каналы мембраны саркоплазматического ретикулума). Этот процесс стимулируют поступающие извне ионы Ca^{2+}.

Процесс сокращения кардиомиоцитов происходит следующим образом. Деполяризация мембран кардиомиоцитов (открытие натриевых каналов и вход ионов Na^+ в клетку) инициирует открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Ионы Ca^{2+} входят из межклеточного пространства в кардиомиоциты и, стимулируя рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума, вызывают десеквестрацию депонированного Ca^{2+}.

В цитоплазме ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С тропонин-тропомиозинового комплекса и, изменяя конформацию этого комплекса, устраняют его тормозное влияние на взаимодействие актина и миозина. Ассоциация актина и миозина увеличивается, кардиомиоцит сокращается.

Кардиотонические средства традиционно подразделяют на две группы:

- сердечные гликозиды (кардиотонические средства гликозидной структуры);
- кардиотонические средства негликозидной структуры.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — вещества растительного происхождения, оказывающие кардиотоническое действие. Сердечные гликозиды содержатся в наперстянке, строфанте, ландыше и ряде других.

В настоящее время наиболее часто применяется гликозид наперстянки дигоксин. Реже используют другой гликозид наперстянки дигитоксин®, коргликон® (листьев ландыша гликозид) и уабаин (Строфантин-Г®), который выделен из африканской лианы — строфанта.

Действуя на сердце, сердечные гликозиды:

- усиливают сокращения;
- урежают сокращения;
- затрудняют атриовентрикулярную проводимость;

- повышают автоматизм волокон Пуркинье.

Усиление сокращений сердца (положительное инотропное действие) обусловлено ингибированием Na^+-, K^+-АТФазы — антипорта мембраны кардиомиоцитов, который способствует транспорту ионов Na^+ из клетки и ионов K^+ в клетку. В результате при действии сердечных гликозидов в кардиомиоцитах повышается содержание Na^+ и снижается содержание K^+.

В норме существует обмен внеклеточного Na^+ на внутриклеточный Ca^{2+} в соотношении 3:1. Повышение содержания в кардиомиоцитах ионов Na^+ препятствует выходу из клетки ионов Ca^{2+}, уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонин-тропомиозиновым комплексом и препятствуют его тормозному влиянию на взаимодействие актина и миозина.

Урежение сокращений сердца (отрицательное хронотропное действие) при использовании сердечных гликозидов обусловлено повышением тонуса блуждающего нерва, который оказывает тормозное влияние на автоматизм синоатриального узла.

С повышением тонуса блуждающего нерва связывают и затруднение атриовентрикулярной проводимости (отрицательное дромотропное действие).

Повышение автоматизма волокон Пуркинье обусловлено снижением концентрации K^+ и увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов.

При сердечной недостаточности сердечные гликозиды усиливают сокращения сердца и делают их более редкими (устраняют тахикардию). Ударный объем и сердечный выброс при этом увеличиваются, улучшается кровоснабжение органов и тканей, устраняются отеки.

Препараты сердечных гликозидов различают по путям введения, активности, скорости и длительности действия.

Дигитоксин℗ назначают внутрь. Действие развивается через 2–3 ч, максимальный эффект — через 8–12 ч, общая продолжительность действия — около 2 нед. При повторных назначениях препарата возможна материальная кумуляция.

Дигоксин эффективен как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении. В 1,5 раза превосходит по активности дигитоксин℗. При назначении внутрь действует через 1–2 ч, максимум эффекта наблюдается через 5–8 ч. Общая продолжительность действия — 2–4 сут. Препарат применяют при хронической и острой сердечной недостаточности, а также при суправентрикулярных тахиаритмиях (тахисистолической форме мерцательной аритмии).

Уабаин (Строфантин-Г▲) и коргликон® превосходят по активности препараты наперстянки. Однако при назначении внутрь они неэф-

фективны. Иногда их применяют при острой сердечной недостаточности; вводят внутривенно медленно в растворе глюкозы.

Токсическое действие сердечных гликозидов проявляется относительно часто, поскольку терапевтическая широта препаратов мала. При передозировке возможны тошнота, рвота, нарушения зрения, экстрасистолия, атриовентрикулярный блок. Указанные эффекты более выражены на фоне гипокалиемии и гипомагниемии, а также при повышении уровня кальция.

Наиболее эффективные средства при интоксикации гликозидами наперстянки — препараты антител к дигоксину. Fab-фрагменты этих поликлональных антител образуют с дигоксином комплексы (1:1), которые легко выводятся из организма.

Для устранения токсических эффектов сердечных гликозидов применяют также:

- препараты калия и магния (калия хлорид, Панангин▲, Аспаркам▲);
- эдетовую кислоту (динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты℘ — Na_2ЭДТА), которая связывает ионы Ca^{2+};
- Унитиол▲ (препятствует действию сердечных гликозидов на Na^+-, K^+-АТФазу).

Кардиотонические средства негликозидной структуры

Кардиотонические средства негликозидной структуры по механизму действия разделяют на следующие группы:

- вещества, стимулирующие β_1-адренорецепторы сердца;
- сенситизаторы кальция.

Вещества, стимулирующие β_1-адренорецепторы сердца

Добутамин — β_1-адреномиметик. При стимуляции β_1-адренорецепторов активируется аденилатциклаза, которая способствует образованию цАМФ. При участии цАМФ активируется протеинкиназа и происходит фосфорилирование кальциевых каналов в мембране кардиомиоцитов. Ионы Ca^{2+} поступают в кардиомиоциты, и кардиомиоциты сокращаются.

Добутамин усиливает и в меньшей степени учащает сокращения сердца. Применяют при острой сердечной недостаточности. Вводят внутривенно.

В качестве кардиотонического средства при острой сердечной недостаточности применяют также допамин (препарат дофамина), стимулирующий как β_1-адренорецепторы (что приводит к кардиотоническому действию), так и D-рецепторы (что приводит к расширению сосудов почек и брыжейки). Препарат вводят внутривенно капельно при кардиогенном шоке.

Выраженное кардиотоническое действие оказывает эпинефрин. Однако при застойной сердечной недостаточности он малопригоден, поскольку вызывает выраженную тахикардию и значительно повышает потребление сердцем кислорода.

Сенситайзеры кальция

Левосимендан отличается от описанных выше групп кардиотонических средств тем, что не увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и, таким образом, в меньшей степени способствует возникновению аритмий, обусловленных повышенным содержанием кальция в тканях и поздней постдеполяризацией. Левосимендан связывается с N-концевой частью тропонина С и повышает его аффинитет к ионам Ca^{2+}. Ингибирование тропонина С и увеличение сократительной активности миофиламентов происходят без увеличения концентрации кальция в кардиомиоцитах.

Взаимодействие левосимендана с тропонином С осуществляется только в период систолы. Таким образом, левосимендан, повышая интенсивность систолы, не препятствует полному расслаблению желудочков в диастолу. В связи с этим *потребность миокарда в кислороде при применении* левосимендана *возрастает в меньшей степени,* чем при применении других негликозидных кардиотоников. Кроме того, препарат *расширяет коронарные сосуды, тем самым увеличивая доставку кислорода к миокарду, и сосуды большого круга кровообращения, тем самым снижая нагрузку на сердце.*

20.2. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая сердечная недостаточность требует экстренных терапевтических мероприятий. При этом применяют средства, вводимые внутривенно, с быстрым и мощным действием.

Основные мероприятия при острой сердечной недостаточности:

- поддержание работы сердца;
- разгрузка кругов кровообращения;
- профилактика осложнений.

При острой сердечной недостаточности применяют:

- кардиотонические средства;
- вазодилататоры;
- диуретики;
- средства симптоматической терапии.

Из кардиотонических средств при острой сердечной недостаточности применяют быстродействующие негликозидные кардиотоники

(добутамин, левосимендан), а также сердечные гликозиды, вводимые внутривенно (дигоксин).

Если в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности применение вазодилататоров имеет второстепенное значение (сердце «разгружают», применяя ингибиторы АПФ), то при острой сердечной недостаточности, когда ингибиторы АПФ нецелесообразны ввиду длительного латентного периода действия, применение вазодилататоров имеет основополагающее значение.

При острой сердечной недостаточности применяют нитроглицерин и натрия нитропруссид. Оба препарата вводят внутривенно капельно. Они расширяют как емкостные сосуды (снижая преднагрузку), так и резистивные сосуды (снижая постнагрузку).

Основной недостаток донаторов NO — их способность вызывать толерантность. Кроме того, значительное расширение емкостных сосудов приводит к резкой гипотензии и рефлекторной тахикардии.

Ввиду того что вазодилататоры — одна из важнейших групп средств, применяемых при острой сердечной недостаточности, постоянно ведутся поиски новых препаратов этой группы.

Один из таких препаратов — незиритид[®] (препарат рекомбинантного натрийуретического пептида типа В). Он связывается с рецепторами (типа А и типа В) натрийуретического пептида в эндотелиоцитах и ангиомиоцитах и оказывает сосудорасширяющее действие. В России препарат в настоящее время не зарегистрирован и в клинической практике не применяется.

Из диуретиков при острой сердечной недостаточности наиболее часто используют фуросемид (***средство выбора при отеке легких***), поскольку он обладает быстрым и эффективным мочегонным действием. Быстрое выведение избытка воды приводит к снижению преднагрузки и уменьшению гидратации легочной паренхимы. Фуросемид обладает также прямым венодилатирующим действием, а расширение емкостных сосудов приводит к снижению преднагрузки на сердце. Кроме того, под действием фуросемида происходит снижение давления в легочных капиллярах и уменьшается транссудация.

Среди средств симптоматической терапии следует отметить противоаритмические препараты: морфин (уменьшает преднагрузку и давление в легочных капиллярах, устраняет перевозбуждение дыхательного центра, что важно при отеке легких), этанол (***при ингаляционном введении уменьшает вспенивание транссудата при отеке легких***).

Из немедикаментозных мероприятий проводят кислородотерапию (с целью коррекции гипоксемии).

Глава 21

Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения

Различают острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.

Острые нарушения мозгового кровообращения могут возникать вследствие спазма, тромбоза или эмболии сосудов мозга (***ишемический инсульт***), например, на фоне атеросклеротического поражения сосудов (особенно стеноза сонных и позвоночных артерий). Другая форма острого нарушения мозгового кровообращения — кровоизлияние в мозг (***геморрагический инсульт***) вследствие артериальной гипертензии, разрыва аневризмы и т.д. При продолжительной и выраженной ишемии развивается некроз ткани мозга.

Хронические нарушения мозгового кровообращения обычно связаны с возрастными изменениями, в том числе с атеросклерозом сосудов, артериальной гипертензией, нарушениями метаболических процессов в тканях мозга. При этом наблюдают двигательные нарушения, постепенное расстройство памяти, нарушения интеллекта и другие изменения в психической сфере.

Один из основных способов профилактики и лечения хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения — применение средств, которые ***расширяют сосуды мозга и увеличивают мозговой кровоток***, в меньшей степени влияя на системную гемодинамику. Эти препараты могут также использоваться для лечения остаточных явлений после перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (в основном после ишемических инсультов).

К таким препаратам относят:

- блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин);
- производные алкалоидов барвинка (винпоцетин);
- производные ГАМК (никотиноил гамма-аминомасляная кислота);
- некоторые производные алкалоидов спорыньи (ницерголин);
- производные никотиновой кислоты (ксантинола никотинат) и др.

Из этих препаратов преимущественное (более избирательное) действие на сосуды мозга оказывают нимодипин, винпоцетин и производные ГАМК.

Ницерголин, ксантинола никотинат, циннаризин расширяют не только сосуды головного мозга, но и периферические сосуды, поэтому ***их применяют также при нарушениях периферического кровообращения*** (болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия и др.).

Некоторые препараты могут улучшать мозговое кровообращение не только за счет расширения кровеносных сосудов, но и *за счет улучшения реологических свойств крови* (например, циннаризин, винпоцетин, пентоксифиллин и др.).

Глава 22
Средства, применяемые при атеросклерозе



Клинический случай

Николай М., 28 лет, менеджер сети ресторанов быстрого питания, обратился к врачу-терапевту в связи с появившимся в области угла правого глаза безболезненного уплотнения размером 3×7 мм. Обратиться к терапевту ему посоветовала подруга, врач-косметолог, которая сказала, что такие уплотнения, ксантомы, являются признаком нарушения липидного обмена и обусловлены отложением в коже эфиров холестерина. Николай М. серьезно отнесся к этому совету, поскольку его отец умер от инфаркта миокарда в возрасте 43 лет.

При объективном обследовании обращает внимание вес пациента — 96 кг при росте 175 см. В остальном отклонений от нормы при физикальном обследовании не выявлено.

В анализе крови: холестерин — 7,1 ммоль/л (норма — до 5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП — 5,8 ммоль/л (норма — 2,25–4,82 ммоль/л), холестерин ЛПВП — 0,52 (норма — 0,7–1,73 ммоль/л), триглицериды и холестерин ЛПОНП — в пределах нормы.

Врач объяснила Николаю, что у него семейная гиперхолестеринемия, причина которой — дефект гена, кодирующего синтез рецепторов ЛПНП, которые удаляют ЛПНП из крови. Этот дефект может передаваться от родителей к детям (что, по-видимому, отмечается в данном случае).

Пациенту было назначено лечение: аторвастатин в дозе по 10 мг на ночь, тромбоАСС — в дозе по 100 мг на ночь.

Через 1 мес уровень холестерина снизился до 4,9 ммоль/л, однако уровень ЛПВП оставался низким. Дополнительно был назначен эзетимиб в дозе 10 мг. Через месяц все показатели липидного обмена вернулись к норме. Николаю М. была рекомендована диета с высоким содержанием овощей и рыбы вместо употребляемой пищи с высоким содержанием животных жиров.

Атеросклероз — нарушение липидного обмена, характеризующееся отложением холестерина (ХС) и его эфиров в интиме сосудов в виде атеросклеротических бляшек.

Атеросклеротические изменения чаще всего отмечают ***в артериях крупного и среднего калибра*** (аорта, коронарные сосуды, сосуды головного мозга, реже — нижних конечностей). В результате регионарный кровоток существенно ухудшается. Атеросклероз приводит к раз-

витию ишемической болезни сердца, нарушениям мозгового кровообращения и другим осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 22.1).

ХС и триглицериды (ТГ) — важнейшие субъекты липидного обмена.

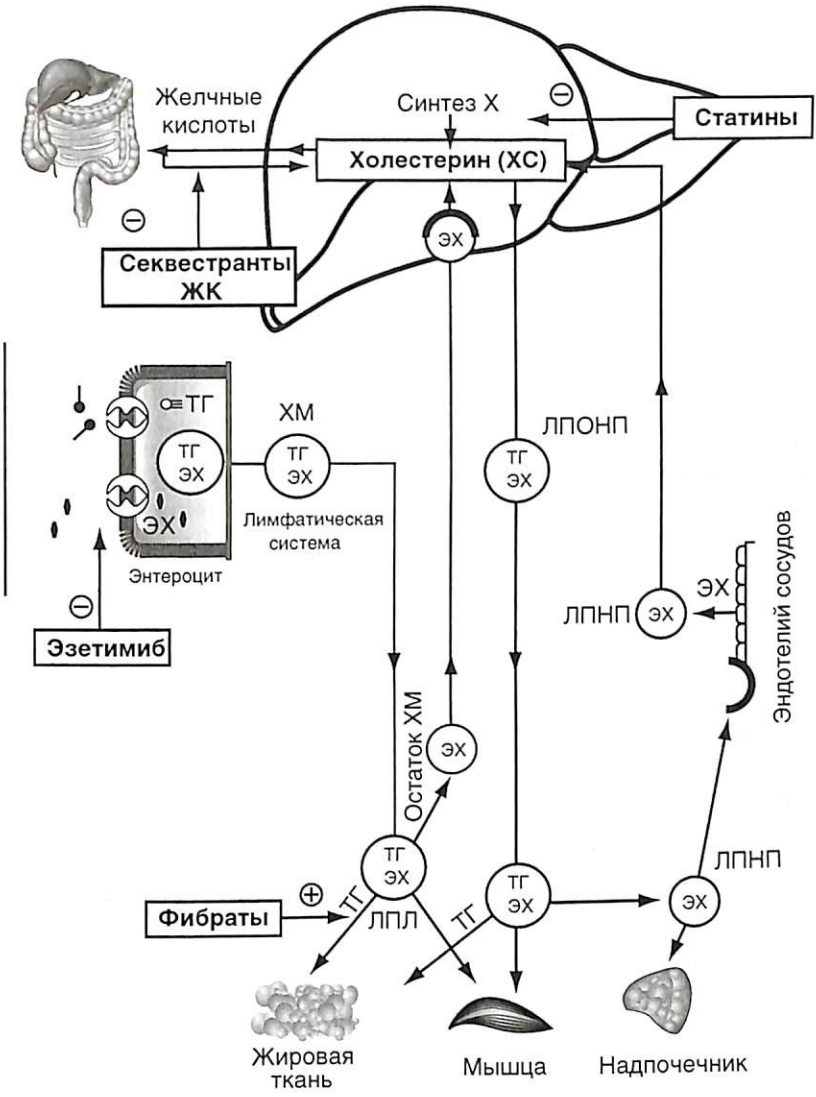

Рис. 22.1. Транспорт холестерина и триглицеридов в организме. Пояснения в тексте

ТГ — источник энергии, депонируются в адипоцитах.

ХС используется в организме при синтезе клеточных мембран, из него образуются стероидные гормоны и желчные кислоты, участвующие в эмульгировании и всасывании из кишечника алиментарных жиров.

Основной орган, регулирующий обмен ХС, — печень. Запасы аккумулируемого в печени ХС пополняются за счет:

- всасывания экзогенного (алиментарного) ХС из кишечника;
- синтеза ХС *de novo* в гепатоцитах;
- повторного всасывания из кишечника желчных кислот (энтерогепатическая циркуляция желчных кислот);
- захвата рецепторами гепатоцитов липопротеинов, содержащих ХС из плазмы крови.

Всасывание экзогенного ХС происходит в энтероцитах при помощи специальной транспортной системы NPC_1L_1 (белок, подобный белку Нимана–Пика C_1) (рис. 22.4).

Синтез ХС в печени осуществляется из ацетилкоэнзима А при участии фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы).

Захват ХС из плазмы крови происходит путем **рецепторзависимого эндоцитоза циркулирующих липопротеинов** (рис. 22.3). Этот процесс в мембранах гепатоцитов обеспечивают **липопротеиновые рецепторы**. Их плотность вариабельна и зависит от потребности гепатоцитов в ХС. При истощении депо ХС в печени плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах увеличивается, что активирует захват холестеринсодержащих липопротеинов из плазмы крови.



Высоколипофильные ХС и ТГ перемещаются в организме с помощью специальных транспортных структур — **липопротеинов**.

Существует несколько типов липопротеинов, которые имеют принципиально сходное строение (рис. 22.2), но обладают неодинаковыми свойствами (табл. 22.1).

Различия в свойствах липопротеинов в значительной степени определяются содержащимися на их поверхности опознавательными элементами — **аполипопротеинами** (Апо).

Хиломикроны (ХМ) транспортируют алиментарные ХС, ТГ из кишечника в лимфу, а затем с кровью — ***в печень***. Этот класс липопротеинов ***образуется в энтероцитах***.

ХС попадает в энтероциты с помощью транспортной системы NPC_1L_1 (см. рис. 22.4). Одновременно другая транспортная система захватывает в энтероциты алиментарные жирные кислоты, из которых образуются ТГ.

ТГ, ХС и их эфиры составляют основу формируемых в энтероцитах хиломикронов (ХМ). На поверхности этих ХМ находятся Апо В-48, Апо А, Апо Е и Апо СII, которые во многом определяют дальнейшую судьбу ХМ.

Поскольку ХМ содержат редуцированный Апо В-48, а не Апо В-100 (один из основных лигандов периферических липопротеиновых рецепторов), *они не захватываются липопротеиновыми рецепторами периферических тканей и поэтому* ***неатерогенны.*** Однако ХМ взаимодействуют с рецепторами клеток печени и захватываются гепатоцитами.

Содержащиеся на поверхности ХМ Апо СII активируют тканевую липопротеинлипазу мышечной и жировой ткани. В результате ХМ оставляют в этих тканях значительную часть ТГ. Остатки (ремнанты) ХМ после отдачи ТГ теряют сродство к Апо СII (этот аполипопротеин отсоединяется от ремнантов) и захватываются за счет Апо В-48 гепатоцитами путем рецепторзависимого эндоцитоза, а также за счет скавенджер-рецепторов.

В печени из ХМ высвобождаются ХС и ТГ, используемые для синтеза желчных кислот и ЛПОНП. **Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)** содержат Апо В-100 и могут захватываться липопротеиновыми рецепторами периферических тканей. Эти липопротеины выполняют *функцию транспорта ХС к тканям-потребителям* и ***обладают атерогенностью.***

ЛПОНП, содержащие на поверхности Апо СII, также активируют липопротеинлипазу в мышечной и жировой ткани, что приводит к переходу ТГ из ЛПОНП в указанные ткани и превращению ЛПОНП в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП). При этом, как и в случае с хиломикронами, потеря ТГ приводит к снижению сродства к СII.

Липопротеины промежуточной плотности, содержащие ХС и небольшие количества ТГ за счет Апо В-100 и Апо Е, легко захватываются печенью и периферическими тканями, поэтому *у здоровых людей в крови не определяются.* Кроме того, ЛППП преобразовываются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) путем отщепления Апо Е и остатков ТГ.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) доставляют ХС периферическим тканям, где он расходуется на построение клеточных мембран и синтез стероидных гормонов. Захват ЛПНП периферическими тканями происходит путем рецепторзависимого эндоцитоза, который активирует содержащийся в ЛПНП Апо В-100 (этим же обусловлена ***высокая атерогенность*** ЛПНП). Гепатоциты также могут поглощать ЛПНП в случае недостатка ХС.

Все классы липопротеинов, содержащие Апо В-100 и осуществляющие транспорт ХС от печени к периферическим тканям (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП), атерогенны.

После утилизации ХС периферическими тканями избыток его выводится на поверхность клеточных мембран. В плазме он соединяется с ФЛ, Апо А-1, Апо А-2, Апо Е и Апо С. Таким образом, формируются **липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** — транспортная система, осуществляющая транспорт избытка ХС от периферических тканей к печени. Этот класс липопротеинов содержит Апо Е и Апо СII, которые поглощаются печенью, пополняя депо свободного ХС. В то же время ЛПВП не содержат Апо В-100 и, таким образом, не захватываются периферическими тканями. Этими факторами объясняются так называемые ***антиатерогенные свойства*** ЛПВП.

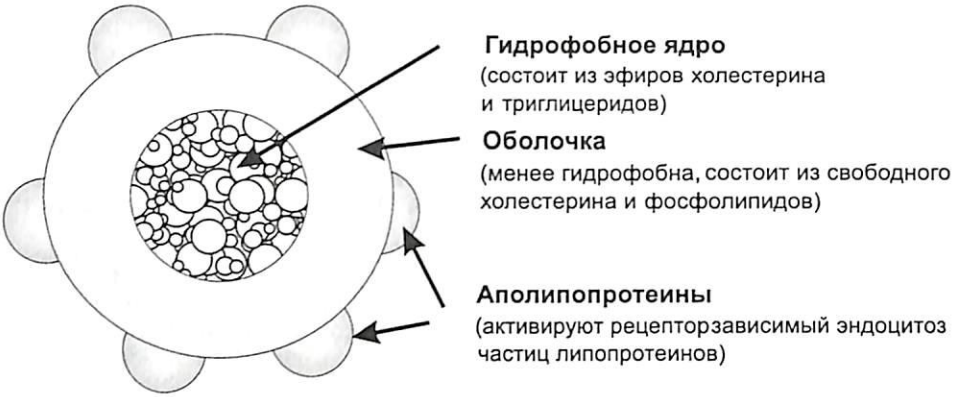

Рис. 22.2. Липопротеины низкой плотности

Таблица 22.1. Липопротеины плазмы крови

Липопротеины	Липидный состав, %	Липопротеины	Роль липопротеинов в организме
ХМ	ХС — 2–7 ТГ — 80–95 ФЛ — 3–9	Апо А Апо В-48 Апо СII Апо Е	Выполняют транспортные функции в отношении экзогенных ТГ и ХС. Под действием липопротеинлипазы жировой ткани и мышц ТГ ХМ распадаются, высвобождая жирные кислоты и глицерин. Часть ХМ, содержащая ХС, связывается с липопротеиновыми рецепторами печени и катаболизируется
ЛПОНП	ХС — 10–15 ТГ — 55 ФЛ — 10–20	Апо В-100 Апо Е Апо СII	Обладают атерогенной активностью. Включают в значительном количестве эндогенные ТГ, которые частично расщепляются под действием липопротеинлипазы жировой ткани и мышц, при этом происходит превращение ЛПОНП в ЛППП
ЛППП	ХС — 20–40 ТГ — 20–50 ФЛ — 15–25	Апо В-100 Апо Е	Нестойкие липопротеины подвергаются липолизу и быстро переходят в ЛПНП, обладают атерогенной активностью

Окончание табл. 22.1

Липопротеины	Липидный состав, %	Липопротеины	Роль липопротеинов в организме
ЛПНП	ХС — 55 ТГ — 5–15 ФЛ — 20–25	Апо А Апо В-100	Играют ведущую роль в развитии атеросклероза, так как ЛПНП служат основными переносчиками ХС из плазмы крови к периферическим тканям
ЛПВП	ХС — 15–25 ТГ — 5–10 ФЛ — 20–30	Апо А Апо А-1 меньше Апо С и Апо Е	Осуществляют обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень, где ХС катаболизируется, являются антиатерогенным фактором

В патогенезе атеросклероза важную роль играет нарушение баланса между доставкой липидов к периферическим тканям и возвратом излишков в печень. Часто отмечают одновременное снижение содержания ЛПВП и увеличение ЛПНП, в результате чего возникает **гиперлипопротеинемия** (повышение уровня липопротеинов в плазме крови).

Различают пять типов гиперлипопротеинемий, причем не все типы атерогенны (табл. 22.2).

Таблица 22.2. Характеристика гиперлипопротеинемий

Тип	Повышены	Атерогенность	Молекулярный дефект	Группа препаратов
I	Хиломикроны, ХС (+) ТГ (+++)	Отсутствует	Липопротеинлипаза; Апо С-2	–
IIa	ЛПНП, ХС (++)	Высокая	Рецептор ЛПНП Апо В-100	Статины + секвестранты
IIb	ЛПНП (+) ЛПОНП, ХС (++) ТГ (++)	Высокая	Неизвестен	Фибраты, статины, никотиновая кислота
III	β-ЛПОНП, ХС (++) ТГ (++)	Умеренная	Апо Е	Фибраты
IV	ЛПОНП, ХС (+) ТГ (++)	Умеренная	Неизвестен	Фибраты
V	ЛПВП	Отсутствует	Неизвестен	–

Накопление ЛПНП в сосудистой стенке запускает каскад событий, приводящих к формированию атеросклеротической бляшки. Однослойный эндотелий, покрывающий интиму сосудов, контактирует с кровью. Гиперлипидемия приводит к накоплению ЛПНП в интиме, где происходит их перекисное окисление. Модифицированные липопротеины инициируют воспалительный процесс, который, в свою очередь, стимулирует миграцию лейкоцитов из крови. Мононуклеарные фагоциты поглощают ЛПНП и превращаются в так называемые пенистые клетки, в цитоплазме которых находятся липопротеины. Пенистые клетки погибают, формируя некротический центр бляшки.

Основные группы средств, применяемых при атеросклерозе, воздействуют на разные этапы патогенеза заболевания.

- **Гиполипопротеинемические средства** снижают концентрацию атерогенных липопротеинов в плазме крови.
- **Антиоксиданты** уменьшают перекисное окисление (модификацию) липопротеинов, а также снижают образование свободных радикалов.
- **Ангиопротекторы** (эндотелиотропные средства) препятствуют повреждению интимы сосудов.

22.1. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гиполипидемические (антигиперлипопротеинемические) средства — вещества, снижающие содержание атерогенных липопротеинов в плазме крови. При этом, как правило, происходит компенсаторное увеличение в плазме крови уровня антиатерогенных ЛПВП.

К атерогенным липопротеинам относятся ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП. Путь метаболизма атерогенных липопротеинов следующий (см. рис. 22.3).

В печени из ТГ и ХС синтезируются ЛПОНП. Они выходят в системный кровоток и там, под действием эндотелиальной липопротеинлипазы, преобразуются в ЛППП, а затем в ЛПНП.

Ключевым фактором, приводящим к снижению концентрации всех трех классов атерогенных липопротеинов в плазме крови, является ***снижение запасов ХС в гепатоцитах***. В этом случае происходит увеличение плотности (экспрессия) липопротеиновых рецепторов и увеличение рецепторзависимого эндоцитоза липопротеинов из плазмы крови для пополнения запасов ХС в печени, а также снижение синтеза ЛПОНП. Конечным результатом этого становится уменьшение в плазме крови количества атерогенных липопротеинов.

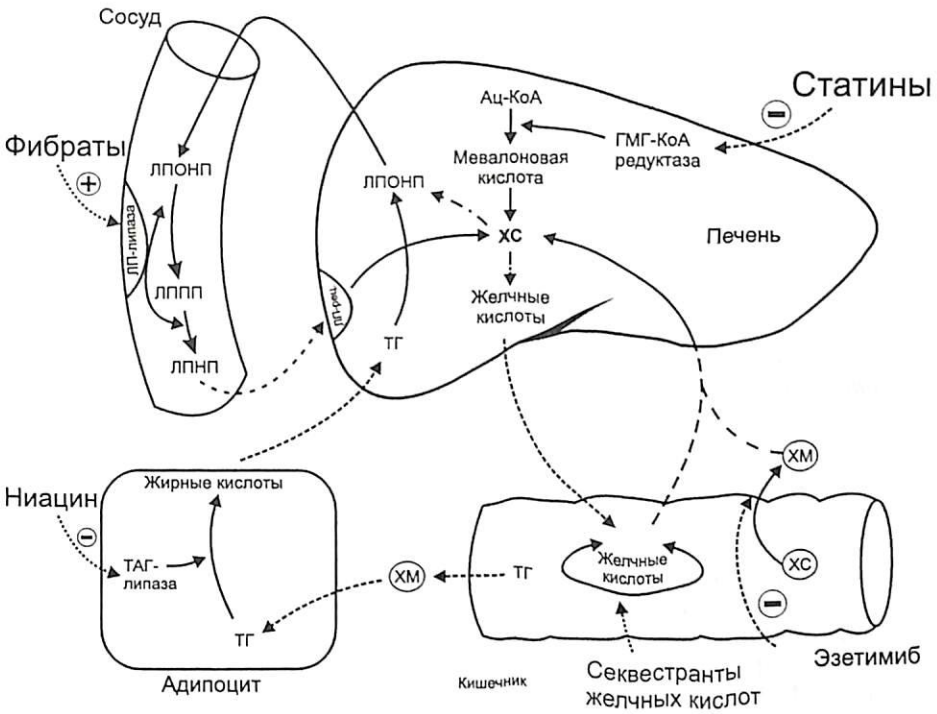

Рис. 22.3. Механизмы действия гиполипидемических средств

Гиполипидемические средства представлены следующими группами:

- средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике;
- секвестранты желчных кислот;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины, ингибиторы синтеза ХС);
- производные фиброевой кислоты (фибраты, активаторы липопротеинлипазы);
- препараты никотиновой кислоты (ингибиторы триглицеридлипазы).

В настоящее время наиболее широко применяются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) и средства, угнетающие всасывание ХС в кишечнике. Остальные группы гиполипидемических средств значительно уступают статинам по эффективности и безопасности, поэтому применяются гораздо реже.

ИНГИБИТОРЫ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГЛУТАРИЛ-КОЭНЗИМ А-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ)

Статины — это одна из наиболее эффективных групп гиполипидемических средств. К статинам относятся:

- ловастатин;
- симвастатин (Зокор*);
- правастатин;
- флувастатин (лескол®);
- аторвастатин (Липримар*, Аторис*);
- розувастатин.

Механизм гиполипидемического действия статинов заключается ***в блокаде синтеза ХС*** (см. рис. 22.2). Статины конкурентно обратимо ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу и таким образом угнетают синтез ХС на этапе образования мевалоновой кислоты. В результате этого уменьшаются запасы ХС в печени, что приводит к экспрессии ЛПНП-рецепторов на гепатоцитах и увеличению рецепторзависимого эндоцитоза атерогенных липопротеинов. Кроме того, уменьшаются образование в печени и выделение в кровь ЛПОНП. Увеличение захвата и уменьшение выделения печенью атерогенных липопротеинов приводят к снижению их концентрации в плазме крови (гиполипидемическому эффекту). При использовании статинов также повышается уровень ЛПВП в плазме крови.

В настоящее время считают, что антиатеросклеротическое действие статинов обусловлено не только их гиполипидемическим действием, но и рядом других, так называемых **плейотропных эффектов**.

К таким эффектам относят:

- восстановление функций эндотелия (препятствуют повреждающему действию окисленных ЛПНП на сосудистую стенку);
- сосудорасширяющее действие (экспрессия NO-синтетазы);
- антиишемическое действие (повышение толерантности к физической нагрузке);
- антитромбогенный эффект (снижение количества и уменьшение агрегации тромбоцитов, снижение концентрации тромбина, активация фибринолиза);
- уменьшение пролиферации гладких мышц кровеносных сосудов (вероятно, за счет угнетения ГМГ-КоА-редуктазы и уменьшения синтеза ХС в ангиомиоцитах);
- противовоспалительное действие.

Основным ***показанием к применению статинов служит гиперлипопротеинемия типов IIa и IIb***. Препараты назначают внутрь 1 раз в сутки на ночь. При комбинированном применении с секвестрантами желчных кислот статины назначают либо за 1 ч до, либо через 4 ч

после приема секвестранта. Статины назначают длительным курсом (несколько месяцев). Препараты относительно хорошо переносятся.

Побочные эффекты: диспепсические расстройства, бессонница, головная боль, эритема кожи, сыпь. Зависимый от дозы побочный эффект — гепатотоксичность (с повышением уровня трансаминаз или без него). Редко возникают, но наиболее тяжело протекают миопатия и рабдомиолиз.

Ловастатин получают из грибка *Aspergillus terreus*. Симвастатин и правастатин — полусинтетические препараты.

Ловастатин и **симвастатин** — пролекарства (неактивные лактоны, приобретающие фармакологическую активность в процессе гидролиза входящей в их структуру β-оксикислоты). Полусинтетический препарат **правастатин** и синтетический препарат **флувастатин** содержат в своей структуре оксикислоты и поэтому фармакологически активны в исходном состоянии.

Наиболее эффективные препараты группы статинов — **аторвастатин** и **розувастатин**. Эти препараты снижают в плазме крови уровень холестерина ЛПНП на 50%. Аторвастатин снижает уровень триглицеридов в плазме крови на 29% и повышает уровень ЛПВП на 6%. Розувастатин изменяет эти показатели на 18 и 8% соответственно.

Плейотропные эффекты аторвастатина и розувастатина:

- противоаритмическое действие и увеличение сердечного выброса (обусловлены улучшением коронарного кровообращения);
- противовоспалительное действие (проявляется снижением уровня С-реактивного белка);
- стабилизация и обратное развитие атеросклеротических бляшек;
- улучшение психического, физического самочувствия и качества жизни (обусловленное улучшением мозгового кровообращения).

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ

Эзетимиб избирательно угнетает всасывание ХС в кишечнике, при этом не влияя на всасывание других стероидов. Такая избирательность связана с особенностями транспорта ХС через кишечную стенку (см. рис. 22.4). Транспорт ХС в эпителиоциты осуществляется при участии специфического транспортера NPC_1L_1. Кроме того, в клетках эпителия кишечника существуют АТФ-связывающие кассетные переносчики $ABCG_5$ и $ABCG_8$, которые выводят стеролы (в том числе ХС) из эпителиоцитов в просвет кишечника. Эзетимиб угнетает NPC_1L_1

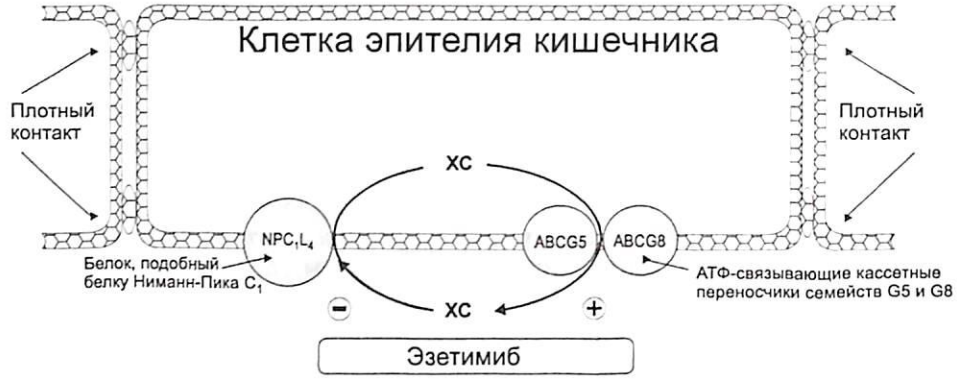

Рис. 22.4. Механизм действия эзетимиба

и активирует кассетные транспортеры, в результате всасывание ХС в кишечнике с последующим его включением в ХМ снижается.

При применении эзетимиба гиперхолестеринемия уменьшается на 18%. Наиболее эффективен эзетимиб в комбинации с симвастатином. Комбинированный препарат Инеджи* содержит 10 мг эзетимиба и 10, 20, 40 или 80 мг симвастатина.

Кроме гиполипидемического действия эзетимиб вызывает плейотропный эффект в виде *противовоспалительного действия* (при применении препарата более чем вдвое снижается уровень С-реактивного белка в плазме крови).

СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Колестирамин и **колестипол** — анионообменные смолы, с приблизительно одинаковой эффективностью действия. Секвестранты желчных кислот образуют в кишечнике невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, что увеличивает выведение желчных кислот из организма (см. рис. 22.2). Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот вызывает увеличение их синтеза *de novo* из эндогенного ХС в печени. Запасы ХС в печени при этом истощаются, что приводит к экспрессии ЛПНП-рецепторов на мембране гепатоцитов и увеличению рецепторзависимого эндоцитоза атерогенных липопротеинов. Таким образом достигается снижение концентрации атерогенных липопротеинов в плазме крови. При этом концентрация ЛПВП в плазме крови либо не изменяется, либо несколько повышается.

Колестирамин и колестипол ***применяют при гиперлипопротеинемии IIа типа***. Назначают внутрь в 2–3 приема в течение 2 нед. Действие

препаратов начинается через 24–48 ч, продолжительность действия 12–24 ч. Пик действия достигается в течение месяца. Эффект сохраняется в течение 2–4 нед после отмены препарата.

Побочные эффекты: запор, тошнота, изжога, метеоризм, головная боль.

Оба препарата аннулированы в РЗЛС РФ.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФИБРОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ФИБРАТЫ)

К фибратам относят:

- гемфиброзил;
- фенофибрат (липантил 200 М®);
- безафибрат®;
- ципрофибрат (липанор®).

Фибраты экспрессируют эндотелиальную липопротеинлипазу (см. рис. 22.2), что ускоряет катаболизм ЛПОНП и ЛППП. Кроме того, фибраты угнетают синтез ХС в печени (возможно, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу) и синтез из него ЛПОНП. При использовании фибратов увеличивается плотность липопротеиновых рецепторов в гепатоцитах, снижается уровень ЛПНП и повышается уровень ЛПВП.

Назначают фибраты при гиперлипопротеинемии II, IV и V типов. Из *побочных эффектов* отмечают диспепсические расстройства, головную боль, затуманенное зрение, холелитиаз, миалгию, миопатии, реже — рабдомиолиз.

Ввиду того что фибраты и статины вызывают сходные побочные эффекты со стороны мышечной ткани (миопатии), эти группы препаратов нельзя комбинировать.

Гемфиброзил при приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. Гиполипидемический эффект препарата появляется на 2–5-е сутки, пик действия наступает через 4 нед. Гемифиброзил обычно назначают в два приема за 30–40 мин до еды.

Фенофибрат — пролекарство, которое в тканях превращается в фенофиброевую кислоту. При длительном применении препарат значительно снижает уровень общего ХС (на 16–35%) и ТГ (на 30–60%). Кроме того, препарат *обладает урикозурическим действием.* Пролонгированная форма содержит фенофибрат в микронизированной форме, имеет улучшенные фармакокинетические показатели, позволяющие принимать препарат 1 раз в сутки.

Ципрофибрат переносится несколько лучше других фибратов и отличается большим значением $T_{1/2}$ (48–120 ч). Назначают препарат 1 раз в день после еды вечером.

ИНГИБИТОРЫ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9)

Расположенные на поверхности гепатоцитов рецепторы ЛПНП играют важнейшую роль в регуляции уровня холестерина в плазме крови. PCSK9 являются белками, которые связываются с ЛПНП рецепторами и таким образом дают сигнал, что этот рецептор должен утилизироваться. Таким образом, PCSK9 уменьшают число рецептров на поверхности гепатоцитов. Моноклональные белки, ингибиторы PCSK9 связывают эти белки и продлевают жизнь ЛПНП рецепторов, что приводит к снижению содержания холестерина в плазме крови.

Алирокумаб — гуманизированное моноклональное антитело к PCSK9, вводится подкожно с помощью шприца-ручки.

ПРЕПАРАТЫ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

К препаратам этой группы относятся **никотиновая кислота** (ниацин®) и ее пролонгированные формы (Эндурацин▲).

Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты обусловлено угнетением триглицерид-липазы в адипоцитах (см. рис. 22.3). Как следствие, в жировой ткани снижается образование свободных жирных кислот, они не мобилизуются и не захватываются печенью. В результате в печени уменьшаются биосинтез ТГ и образование из них ЛПОНП, и уровень ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП в плазме крови снижается, а уровень антиатерогенных ЛПВП повышается.

Пик гиполипидемического действия наступает через 2 мес, эффект сохраняется в течение 2–6 нед после отмены препарата. Никотиновую кислоту можно применять при гиперлипопротеинемии IIa, IIb, III, IV и V типов. Однако особенно эффективен препарат при III и V типах гиперлипопротеинемий. Дозы, в которых никотиновая кислота оказывает гиполипидемическое действие (1,5–3 г/сут), значительно превосходят витаминные дозы (16 мг/сут).

В высоких дозах никотиновая кислота увеличивает концентрацию простагландинов, что вызывает в качестве *побочных эффектов* покраснение кожи лица, шеи и верхней части груди, кожный зуд, расстройства со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Выраженность зуда и покраснения кожных покровов уменьшает предварительный (за 30 мин) прием ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует синтез простагландинов.

В настоящее время препараты никотиновой кислоты редко применяются для лечения дислипопротеинемии.

22.2. АНТИОКСИДАНТЫ

В развитии атеросклероза имеют большое значение свободнорадикальные процессы и процессы перекисного окисления липидов.

Антиоксиданты подавляют перекисное окисление и снижают количество свободных радикалов. Последний эффект достигается восстановлением свободных радикалов в стабильную молекулярную форму. При этом антиоксиданты либо непосредственно связывают свободные радикалы (прямые антиоксиданты), либо стимулируют антиоксидантную систему организма (непрямые антиоксиданты).

Антиоксидантным действием обладают естественные вещества — токоферолы, кислота аскорбиновая, каротиноиды, витамины A, D, E и др. Из лекарственных препаратов с антиоксидантным действием при атеросклерозе применяют пробукол, омега-3-триглицериды (эйконол®), тыквы обыкновенной семян масло (Тыквеол•).

Пробукол по химической структуре напоминает витамин E. Препарат обладает антиоксидантными и гиполипидемическими свойствами.

Антиоксидантное действие состоит в уменьшении перекисного окисления липопротеинов, что подавляет образование «пенистых» клеток в интиме сосудов.

Гиполипидемическое действие проявляется снижением в плазме крови ЛПНП (вероятно, за счет активации их рецепторнезависимого эндоцитоза гепатоцитами). Однако одновременно наблюдают снижение в плазме крови антиатерогенных ЛПВП, что является нежелательным эффектом.

Гипохолестеринемическое действие пробукола появляется через 2–4 ч после приема, пик действия достигается через 1–3 мес, а после прекращения приема препарата его действие сохраняется в течение 20 дней и более. Препарат обычно хорошо переносится, применяют его в основном как гипохолестеринемическое средство при неэффективности других препаратов.

Наиболее частые *побочные эффекты* — тошнота, диарея, боли в животе, нарушение функционального состояния печени.

Эйконол® (омега-3-триглицериды) — комплексный препарат, получаемый из гидробионтов. Содержит полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω_3 (эйкозопентаеновая и докозагексаеновая), мононенасыщенные жирные кислоты, насыщенные жирные кислоты, а также витамины A, D, E.

При атеросклерозе эйконол® нормализует структуру ЛПНП и ЛПОНП, активирует взаимодействие липопротеинов с ферментами и оказывает гиполипидемическое действие. Проявляет также антиагрегантные, сосудорасширяющие и гипотензивные свойства.

Тыквеол[▲] (тыквы обыкновенной семян масло) — комплексный препарат, содержащий биологически активные вещества, получаемые из тыквы (каротиноиды, токоферолы, витамины С, B_1, B_2, PP, полиненасыщенные, ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, ФЛ, флавоноиды и др.). Оказывает антиатеросклеротическое, гепатопротективное, желчегонное и противовоспалительное действие. Уменьшает пролиферацию клеток предстательной железы.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Глава 23
Средства, регулирующие кроветворение

Лекарственные средства, регулирующие кроветворение, стимулируют или тормозят образование форменных элементов крови (эритроцитов и лейкоцитов) и/или стимулируют образование гемоглобина.

Различают две основные группы средств, регулирующих кроветворение:

- средства, влияющие на эритропоэз;
- средства, влияющие на лейкопоэз.

23.1. СТИМУЛЯТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

Эритропоэз стимулируют:

- эпоэтины;
- препараты железа;
- цианокобаламин;
- фолиевая кислота.

Эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) — рекомбинантные препараты эритропоэтина человека.

Применяют при анемиях, связанных с поражением костного мозга, хронической почечной недостаточности. Являются допингом. Вводят подкожно или внутривенно.

Препараты железа (соли Fe^{2+} и Fe^{3+}) применяют для лечения гипохромных (железодефицитных) анемий, при которых в эритроцитах снижается содержание гемоглобина.

Железа хлорид, **железа сульфат**, **железа фумарат**, железа глюконат (Тотема▲) назначают внутрь натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после еды).

Железа [III] гидроксид полимальтозат (Мальтофер▲, Феррум Лек▲) принимают внутрь во время еды или вводят внутримышечно.

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (Венофер▲, Феррум Лек▲) вводят внутривенно.

Препараты железа ***применяют до насыщения депо железом*** (не менее 2 мес при приеме внутрь), поэтому необходим контроль уровня железа в плазме крови.

Побочные эффекты: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, металлический привкус во рту, запор (обусловлены связыванием железа с сероводородом — стимулятором моторики кишечника).

Цианокобаламин (витамин B_{12}) применяют при мегалобластической гиперхромной анемии, связанной с недостаточным поступлением витамина B_{12}. Суточная потребность — 3—7 мкг. Препарат вводят подкожно, внутримышечно или внутривенно.

Фолиевая кислота (витамин B_c) применяется при макроцитарной гиперхромной анемии.

23.2. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32, применяют при полицитемии (эритремии) — повышении пролиферации всех ростков кроветворения (особенно эритроидного ростка). При этом заболевании значительно увеличено число эритроцитов в периферической крови. Радиоактивный ^{32}P накапливается в костномозговой ткани и нарушает образование эритроцитов.

Таким образом, применение препарата приводит к снижению числа эритроцитов и тромбоцитов. ЛВ вводят внутрь или внутривенно, дозируют в милликюри (мКи). Лечение проводят под тщательным гематологическим контролем.

23.3. СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

Среди стимуляторов лейкопоэза выделяют четыре фактора роста — колониестимулирующих фактора (КСФ):

- гранулоцитарный КСФ (стимулирует продукцию нейтрофилов, эозинофилов, базофилов);
- макрофагальный КСФ (стимулирует продукцию моноцитов, которые в тканях превращаются в макрофаги);
- гранулоцитарно-макрофагальный КСФ;
- интерлейкин-3 (универсальный КСФ).

Молграмостим — рекомбинантный препарат гранулоцитарно-макрофагального КСФ. Применяют при лейкопении, вызываемой противоопухолевыми средствами, и временной лейкопении после пересадки костного мозга.

Филграстим — рекомбинантный препарат гранулоцитарного КСФ. Применяют при лейкопении, обусловленной химиотерапией опухолей.

23.4. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Препараты этой группы применяют при лейкозах, лимфогранулематозе (см. гл. 39 «Противоопухолевые средства»).

Глава 24

Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование



— Ну и отделал же вас мальчишка! — сказал Дуремар. — Придется вам приставить к затылку две дюжины самых лучших пиявок...
А. Толстой. «Приключения Буратино»

Система гемостаза выполняет в организме следующие основные функции:

- обеспечивает жидкое состояние крови в неповрежденных сосудах, что необходимо для нормального кровоснабжения органов и тканей;
- обеспечивает остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки.

Остановка кровотечения (гемостаз — от греч. *hemo* — кровь, *stasis* — остановка) обеспечивается сочетанным действием нескольких механизмов.

При нарушении целостности сосудистой стенки возникает спазм сосудов, однако эта немедленная реакция на травму может остановить кровотечение только при незначительных повреждениях мелких сосудов. В основном кровотечение останавливается благодаря образованию тромбов, которые закрывают поврежденный участок стенки и препятствуют кровопотере. Локальное образование тромбов (гемостатических пробок) при повреждениях сосудов — защитная реакция организма.

Однако при определенных условиях тромбы образуются внутри сосудов, закрывая их просвет и препятствуя нормальному кровотоку. Процесс внутрисосудистого тромбообразования может запускаться *при патологических изменениях эндотелия сосудов* (повреждения, обусловленные повышением АД, атеросклерозом или другими факторами). Причиной образования тромбов могут быть также *аномальные*

изменения кровотока (например, снижение его скорости) или недостаток некоторых белков, препятствующих тромбообразованию.

Образование тромба состоит из двух основных процессов: агрегации тромбоцитов и свертывания крови (гемокоагуляции).

Агрегация тромбоцитов — объединение тромбоцитов в конгломераты (агрегаты) различной величины и плотности. Этот процесс инициируется при повреждении сосудистой стенки.

В месте повреждения тромбоциты контактируют с коллагеном субэндотелиального слоя при участии посредника (фактора Виллебранда) — происходит адгезия тромбоцитов. Взаимодействие с коллагеном вызывает активацию тромбоцитов (рис. 24.1).

При этом сами тромбоциты выделяют вещества, стимулирующие агрегацию: тромбоксан A_2, АДФ, серотонин. Агрегацию тромбоцитов индуцирует также тромбин, образующийся локально в процессе

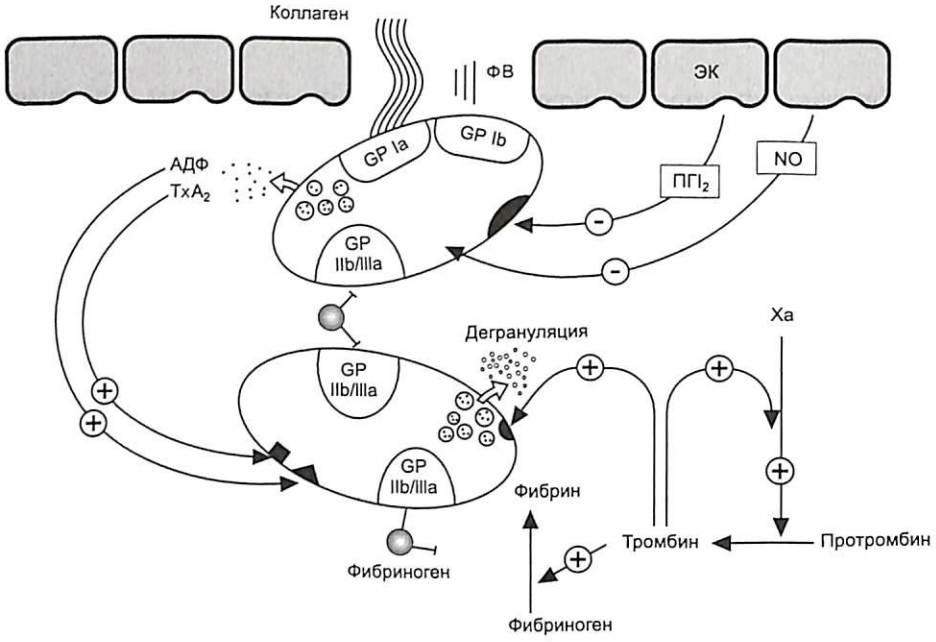

Рис. 24.1. Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки: ЭК — эндотелиальная клетка; ФВ — фактор Виллебранда; TxA_2 — тромбоксан A_2; $ПГI_2$ — простациклин; NO — эндотелиальный релаксирующий фактор; GP — гликопротеины; GP IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa (из Katzung B.G. Bazic and Clinical Pharmacology. NY, 2001, с изм.)

свертывания крови. Кроме того, индукторами агрегации являются катехоламины, фактор активации тромбоцитов и некоторые другие эндогенные вещества.

В норме агрегации тромбоцитов препятствуют простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор (NO), которые синтезируются клетками эндотелия сосудов и высвобождаются в кровоток. Однако при повреждении эндотелиальных клеток выработка эндогенных антиагрегантов уменьшается и преобладающим становится действие веществ, стимулирующих агрегацию. Агрегаты тромбоцитов формируют ***тромбоцитарный тромб***.

Тромбоцитарный тромб становится более прочным благодаря нитям фибрина, которые образуются в процессе свертывания крови. Основные участники этого процесса — белки плазмы, называемые факторами свертывания крови.

Свертывание крови — сложный процесс с участием каскада ферментов (протеаз), конечный итог которого — образование из растворимого фибриногена нитей фибрина (основы тромба).

Плазменные факторы свертывания синтезируются в печени и циркулируют в крови в неактивной форме. При повреждении сосудистой стенки происходит быстрая активация фактора VII при участии тканевого фактора — трансмембранного белка, который синтезируется различными клетками (в том числе активированными эндотелиоцитами) и в норме с кровью не контактирует. Экспрессия тканевого фактора на поверхности клеток при повреждении эндотелия значительно ускоряет активацию фактора VII (превращение его в фактор VIIa в присутствии ионов Ca^{2+}).

Под действием фактора VIIa (в комплексе с тканевым фактором) происходит последовательная активация других факторов свертывания (IX и X) в сложной аутокаталитической системе, называемой каскадом свертывания крови. Заключительный этап каскада — переход неактивной формы протромбина (фактор II) под действием фактора Xa в активную форму — тромбин (фактор IIa). Тромбин превращает циркулирующий в крови растворимый белок фибриноген (фактор I) в нерастворимый фибрин (см. рис. 24.1).

Фибрин полимеризуется и, заполняя пространство между тромбоцитами, укрепляет тромбоцитарный тромб. Фибриновые нити пронизывают тромб, образуя сеть, которая задерживает циркулирующие в крови эритроциты. Происходит формирование красного тромба.

Свертыванию крови противодействуют вещества, которые являются естественными ингибиторами активных факторов свертывания крови.

Активации фактора X под действием фактора VIIa препятствует ингибитор пути тканевого фактора, синтезируемый эндотелиальны-

ми клетками. Ингибитором тромбина и некоторых других активных факторов свертывания (Xa, IXa XIa, XIIa) является антитромбин III — циркулирующий в плазме крови белок, который действует в комплексе с гепарином или гепариноподобными веществами, присутствующими на поверхности неповрежденных эндотелиоцитов. Эти вещества во много раз ускоряют инактивацию факторов свертывания крови под действием антитромбина III.

Ингибитор необходимых для образования тромбина факторов VIIIa и Va — активированный протеин С. Этот белок синтезируется в печени при участии витамина К, циркулирует в крови в неактивной форме и активируется под действием тромбина на поверхности неповрежденных эндотелиальных клеток. Избыточное образование тромбина стимулирует активацию протеина С.

При локальном образовании тромбов в месте повреждения сосудистой стенки вышеназванные ингибиторы способствуют поддержанию крови в жидком состоянии, препятствуя росту тромба внутри сосуда.

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови взаимосвязаны. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов при высокой скорости кровотока (в артериях). В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

Последующая судьба тромба зависит от активности фибринолитической системы. Если эта система функционирует нормально, происходит постепенное растворение фибрина (фибринолиз) при участии фермента плазмина, который образуется из неактивного предшественника (плазминогена) под влиянием активаторов. Действию плазмина препятствуют циркулирующие в крови антиплазмины. Активаторы плазминогена нейтрализуются специфическими ингибиторами.

Нарушение агрегации тромбоцитов, свертывания крови и/или повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровоточивости, а чрезмерная активация этих процессов или угнетение фибринолиза — к возникновению внутрисосудистых тромбов (тромбозу).

Тромбоз артериальных сосудов приводит к нарушению кровоснабжения тканей и развитию ишемии. Следствием ишемии является гибель клеток (некроз). Тромбозы могут быть причиной таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда (тромбоз коронарных артерий), ишемический инсульт (тромбоз сосудов мозга) и т.д.

Одно из наиболее опасных осложнений венозных тромбозов — эмболия легочной артерии.

Для предупреждения тромбозов используют вещества, которые, угнетая агрегацию тромбоцитов и свертывание крови, препятствуют образованию тромбов. Используют при тромбозах и вещества, растворяющие тромбы, — тромболитические (фибринолитические) средства.

Для остановки кровотечений применяют средства, повышающие свертываемость крови, и средства, угнетающие фибринолиз. Выбор тех или иных препаратов зависит от причины возникновения кровотечения.

Практическое значение имеют следующие группы ЛВ, влияющих на тромбообразование.

- Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).
- Средства, влияющие на свертывание крови:
  - понижающие свертывание крови (антикоагулянты):
    - ✧ антикоагулянты прямого действия;
    - ✧ антикоагулянты непрямого действия;
  - средства, повышающие свертывание крови (гемостатики).
- Средства, влияющие на фибринолиз:
  - фибринолитические (тромболитические) средства;
  - антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза).

24.1. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Тромбоциты — дисковидной формы небольшие форменные элементы крови, фрагменты мегакариоцитов костного мозга. Циркулируют в крови в течение 6—12 сут, а затем захватываются тканевыми макрофагами.



Эндотелий сосудов влияет на функциональную активность тромбоцитов. Эндотелиальные клетки выделяют в кровоток простациклин (простагландин I_2) и эндотелиальный релаксирующий фактор, который идентифицируют с оксидом азота — NO. Эти вещества препятствуют агрегации тромбоцитов. Кроме того, эндотелиальные клетки секретируют вещества, уменьшающие свертывание крови и способствующие лизису тромба. Все это обеспечивает антитромбогенные свойства неповрежденного эндотелия сосудов.

При повреждении эндотелия сосудов, которое может быть вызвано различными факторами (механическая травма, инфекции, атеросклеротические изменения сосудистой стенки, повышение АД и др.), антитромбогенное влияние эндотелия уменьшается. Нарушается синтез простациклина и эндотелиального релаксирующего фактора, это облегчает контакт тромбоцитов с поврежденной поверхностью эндотелия и создает условия для формирования тромба.

Тромбоциты скапливаются в месте повреждения и взаимодействуют с субэндотелием сосудов — непосредственно или через фактор Виллебранда (его секретируют активированные тромбоциты и эндотелиальные клетки) они связываются с коллагеном и другими белками субэндотелия при участии специфических гликопротеинов, локализованных в мембране тромбоцитов. Фактор Виллебранда связывается с гликопротеином Ib, а коллаген — с гликопротеином Ia тромбоцитарной мембраны (см. рис. 24.1). Воздействие коллагена (а также тромбина, который в небольших количествах образуется локально уже на начальном этапе тромбообразования) на тромбоциты активирует их. Тромбоциты меняют свою форму — из дисковидных становятся распластанными, с множеством отростков (псевдоподий), и покрывают поврежденную поверхность сосуда.

При активации тромбоцитов высвобождаются различные биологически активные вещества, которые в неактивированных тромбоцитах находятся в гранулах (α-гранулах, плотных гранулах). Плотные гранулы служат хранилищем веществ, стимулирующих агрегацию тромбоцитов: АДФ и серотонина. При действии на тромбоциты коллагена, тромбина и других индукторов агрегации (в том числе и самого АДФ) повышается внутриклеточная концентрация Ca^{2+}, и биологически активные вещества высвобождаются из тромбоцитарных гранул. Поступающий в кровоток АДФ стимулирует специфические (пуринергические) рецепторы, локализованные в мембране тромбоцитов. Через рецепторы, связанные с Gi-белками (P_2Y_{12}-пуринергические рецепторы), АДФ угнетает аденилатциклазу и снижает уровень цАМФ, что приводит к повышению уровня Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов (рис. 24.2).

Кроме того, при активации тромбоцитов повышается активность фосфолипазы A_2 тромбоцитарных мембран — фермента, участвующего в образовании арахидоновой кислоты из мембранных ФЛ. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием ЦОГ сначала синтезируются циклические эндопероксиды (простагландины G_2/H_2), а из них, при участии тромбоксансинтетазы, образуется тромбоксан A_2 — активный стимулятор агрегации тромбоцитов и вазоконстриктор. Поступающий в кровоток тромбоксан A_2 стимулирует тромбоксановые рецепторы тромбоцитарных мембран. В результате через связанные с этими рецепторами Cq-белки активируется фосфолипаза С и увеличивается образование инозитол-1,4,5-трифосфата, способствующего высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточного депо тромбоцитов (роль кальциевого депо в тромбоцитах выполняет система плотных трубочек). Это приводит к увеличению цитоплазматической концентрации Ca^{2+} (см. рис. 24.2).

Тромбоксан A_2 вызывает повышение концентрации Ca^{2+} и в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к вазоконстрикции.

Таким образом, АДФ и тромбоксан A_2 повышают уровень Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов. Цитоплазматический Ca^{2+} изменяет конформации гликопротеинов IIb/IIIa в мембране тромбоцитов, и они приобретают способность связывать фибриноген. Одна молекула фибриногена имеет два участка связывания для гликопротеинов IIb/IIIa, поэтому может объединить между собой два тромбоцита (рис. 24.3). Объединение множества тромбоцитов фибриногеновыми мостиками приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов.

Противоположным образом на агрегацию тромбоцитов влияет простациклин (простагландин I_2). Как и тромбоксан, простациклин образуется из циклических эндопероксидов, но под действием другого фермента — простациклинсинтетазы. Простациклин синтезируется эндотелиальными клетками и высвобождается в кровоток, где стимулирует простациклиновые рецепторы в мембране тромбоцитов и связанную с ними через Gs-белок аденилатциклазу. В результате

в тромбоцитах повышается уровень цАМФ и снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} (см. рис. 24.2). Это препятствует изменению конформации гликопротеинов IIb/IIIa, и они утрачивают способность связывать фибриноген. Таким образом, простациклин предупреждает агрегацию тромбоцитов.

Под действием простациклина снижается концентрация Ca^{2+} и в ангиомиоцитах, что приводит к расширению сосудов.

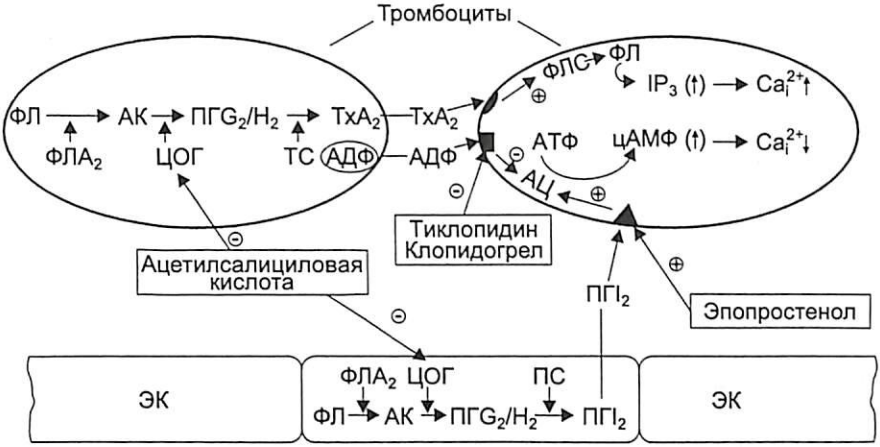

Рис. 24.2. Механизмы действия антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина и эпопростенола): ЭК — эндотелиальная клетка; ФЛ — фосфолипиды клеточных мембран; АК — арахидоновая кислота; $ФЛА_2$ — фосфолипаза A_2; ЦОГ — циклооксигеназа; ТС — тромбоксансинтетаза; ПС — простациклинсинтетаза; $ПГG_2/H_2$— циклические эндопероксиды; $ТхА_2$ — тромбоксан A_2; $ПГI_2$ — простациклин; АЦ — аденилатциклаза; ФЛС — фосфолипаза С; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат

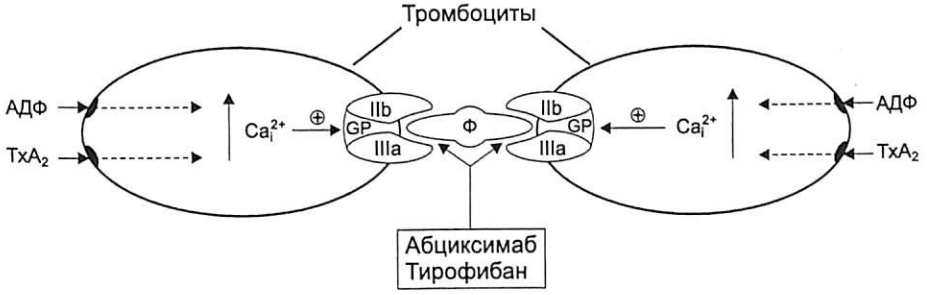

Рис. 24.3. Механизм агрегации тромбоцитов и антиагрегантное действие блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa: $ТхА_2$ — тромбоксан A_2; Ф — фибриноген; + — изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa

Последовательность основных событий, приводящих к агрегации тромбоцитов, представлена на рис. 24.1.

Механизм действия антиагрегантов, которые в настоящее время применяются в клинической практике, основан на устранении действия тромбоксана A_2 и АДФ, а также на блокировании гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитарных мембран. Используют и вещества иного механизма действия, повышающие концентрацию цАМФ в тромбоцитах и, следовательно, снижающие концентрацию Ca^{2+} в них.

Выделяют следующие группы средств, уменьшающих агрегацию тромбоцитов.

- Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A_2:
  - ингибиторы ЦОГ — ацетилсалициловая кислота;
  - ингибиторы ЦОГ и тромбоксансинтетазы — индобуфен.
- Средства, стимулирующие простациклиновые рецепторы:
  - эпопростенол℘.
- Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты:
  - клопидогрел.
- Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов:
  - дипиридамол.
- Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов:
  - моноклональные антитела — абциксимаб;
  - синтетические блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa — эптифибатид, тирофибан.

СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ ТРОМБОКСАНА A_2

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин▲) — известное противовоспалительное, аналгетическое и жаропонижающее средство. В настоящее время широко применяется в качестве антиагреганта. Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты связывают с ее ***ингибирующим влиянием на синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах.***

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ (вызывает необратимое ацетилирование фермента) и таким образом нарушает образование из арахидоновой кислоты циклических эндопероксидов, предшественников тромбоксана A_2 и простагландинов. Поэтому под действием ацетилсалициловой кислоты уменьшается не только синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах, но и синтез простациклина в эндотелиальных клетках сосудов (см. рис. 24.2). Добиться преимущественного действия ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбоксана A_2 можно ***путем подбора соответствующих доз и режима применения.***

Это связано с существенными различиями между тромбоцитами и эндотелиальными клетками.

- Тромбоциты — безъядерные клетки — не имеют системы ресинтеза белка и, следовательно, не способны синтезировать ЦОГ. Поэтому при необратимом ингибировании этого фермента нарушение синтеза тромбоксана A_2 сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита (в течение 7–10 сут). Однако вследствие образования новых тромбоцитов антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты продолжается в течение меньшего периода, и поэтому для достижения стабильного эффекта препарата (т.е. стабильного снижения уровня тромбоксана) его рекомендуют назначать 1 раз в сутки.
- В клетках эндотелия сосудов ЦОГ ресинтезируется и ее активность восстанавливается уже через несколько часов после приема ацетилсалициловой кислоты. Поэтому при назначении препарата 1 раз в сутки существенного снижения синтеза простациклина не происходит.

Ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреганта рекомендуют назначать в небольших дозах (в среднем 100 мг) 1 раз в сутки.

Как антиагрегант ацетилсалициловую кислоту используют:

- при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов периферических сосудов;
- для предупреждения образования тромбов при аортокоронарном шунтировании и коронарной ангиопластике.

Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты наступает быстро (в течение 20–30 мин).

Основные побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты связаны с угнетением ЦОГ и нарушением образования простагландинов E_2 и I_2, которые оказывают антисекреторное и гастропротекторное действие (снижают секрецию хлористо-водородной кислоты париетальными клетками желудка, повышают секрецию слизи и бикарбонатов). Именно поэтому даже при непродолжительном применении ацетилсалициловая кислота может вызвать повреждение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект). Воздействие препарата на слизистую оболочку желудка менее выражено при использовании лекарственных форм с кишечнорастворимой оболочкой.

Избирательное ингибирование ЦОГ приводит к активации липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты и образованию лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторными свойствами, поэтому у больных бронхиальной астмой ацетилсалициловая кислота может провоцировать начало приступа («аспириновая астма»). Возможны аллергические реакции.

Индобуфен (ибустрин®) уменьшает синтез тромбоксана A_2, ингибируя одновременно ЦОГ и тромбоксансинтетазу. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, индобуфен вызывает обратимое ингибирование ЦОГ. При приеме этого препарата происходит относительное увеличение количества простациклина (увеличивается соотношение простациклин/тромбоксан A_2). Индобуфен подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у ацетилсалициловой кислоты.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОСТАЦИКЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Еще один путь угнетения агрегации тромбоцитов — стимуляция простациклиновых рецепторов. С этой целью используют препарат простациклина **эпопростенол**℘. Простациклин оказывает действие, противоположное действию тромбоксана A_2, не только на тромбоциты, но и на тонус сосудов — вызывает вазодилатацию и снижение АД. Этот эффект простациклина используют при легочной гипертензии. Простациклин быстро разрушается в крови ($T_{1/2}$ около 2 мин) и действует непродолжительно, поэтому вводят препарат инфузионно. Из-за короткого действия эпопростенол℘ не нашел широкого применения в качестве антиагреганта, в России не зарегистрирован.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ДЕЙСТВИЮ АДФ НА ТРОМБОЦИТЫ

Клопидогрел (Плавикс▲, Зилт▲) — производное тиенопиридина, ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызываемую АДФ. Клопидогрел является пролекарством, его антиагрегантный эффект обусловлен образованием активного метаболита при участии микросомальных ферментов печени. Метаболит содержит тиоловые группы, посредством которых необратимо связывается с P_2Y_{12}-пуринергическими рецепторами в мембране тромбоцитов. Это устраняет стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и приводит к снижению в них концентрации цитоплазматического Ca^{2+}.

Значимое ингибирование агрегации тромбоцитов проявляется уже на вторые сутки лечения, максимальный эффект достигается через 4–7 сут. После отмены препарата антиагрегантный эффект сохраняется в течение 7–10 сут.

Показания к применению аналогичны таковым для ацетилсалициловой кислоты. Применяют клопидогрел при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Принимают внутрь 1 раз в сутки неза-

висимо от приема пищи. Клопидогрел можно сочетать с ацетилсалициловой кислотой, поскольку препараты, воздействуя на разные механизмы агрегации тромбочитов, усиливают действие друг друга. Следует, однако, учитывать, что при таком сочетании выше опасность развития геморрагических осложнений.

СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ ФОСФОДИЭСТЕРАЗУ ТРОМБОЦИТОВ

Дипиридамол (курантил®, персантин®) первоначально рассматривался как коронарорасширяющее средство. Позже была выявлена его способность угнетать агрегацию тромбоцитов. В настоящее время дипиридамол применяют в основном в качестве антиагреганта для профилактики тромбозов.

Антиагрегантное действие дипиридамола связывают с повышением уровня цАМФ в тромбоцитах, в результате чего в них снижается концентрация цитоплазматического Ca^{2+} (рис. 24.4).

Происходит это по нескольким причинам:

- во-первых, дипиридамол ингибирует фосфодиэстеразу, которая инактивирует цАМФ;
- во-вторых, дипиридамол повышает уровень аденозина в крови за счет угнетения захвата его эритроцитами и эпителиальными клетками, а также за счет ингибирования аденозиндезаминазы (см. рис. 24.4). Аденозин стимулирует A_2-рецепторы тромбоцитов и повышает активность связанной с этими рецепторами аденилатциклазы. В результате в тромбоцитах увеличивается образование цАМФ и снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+};
- дипиридамол также повышает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, вызывая вазорелаксацию.

Применяют препарат для профилактики ишемического инсульта, а также при заболеваниях периферических артерий (в основном в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, поскольку сам дипиридамол обладает слабым антиагрегантным действием). Назначают внутрь 3–4 раза в сутки за 1 ч до приема пищи. В сочетании с пероральными антикоагулянтами дипиридамол назначают *для предупреждения тромбообразования при митральном пороке сердца.*

Возможные побочные эффекты применения дипиридамола: головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, диспепсические явления, кожная сыпь. Опасность появления кровотечений меньше, чем при применении ацетилсалициловой кислоты.

Дипиридамол противопоказан при стенокардии напряжения (возможен «синдром обкрадывания»).

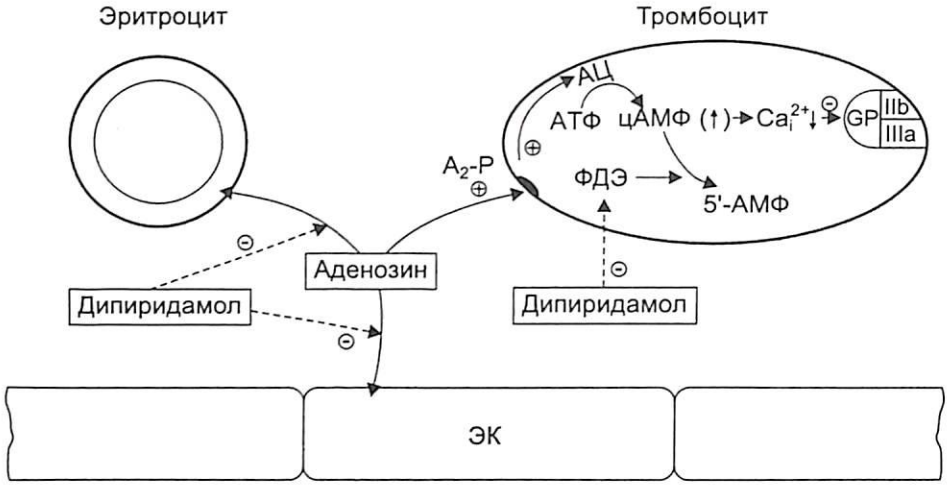

Рис. 24.4. Механизм антиагрегантного действия дипиридамола: ЭК — эндотелиальная клетка; A_2-P — аденозиновый A_2-рецептор; ФДЭ — фосфодиэстераза цАМФ; АЦ — аденилатциклаза; GP IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa

Пентоксифиллин (Агапурин▲, Трентал▲), как и дипиридамол, ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень цАМФ. В результате в тромбоцитах снижается уровень цитоплазматического Ca^{2+}, что приводит к уменьшению их агрегации.

Пентоксифиллин обладает и другими свойствами — улучшает микроциркуляцию за счет повышения деформируемости эритроцитов, снижения вязкости крови и сосудорасширяющего действия.

СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ГЛИКОПРОТЕИНЫ IIb/IIIa МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ

Антиагреганты этой группы ***непосредственно взаимодействуют с гликопротеинами IIb/IIIa мембран тромбоцитов и нарушают их связывание с фибриногеном***. Препараты подобного типа действия появились относительно недавно.

Абциксимаб (РеоПро▲) — первый препарат из этой группы — «химерные» антитела, содержащие фрагменты мышиных и человеческих моноклональных антител (Fab-фрагмент мышиных антител к гликопротеинам IIb/IIIa, соединенный с Fc-фрагментом Ig человека).

Абциксимаб неконкурентно ингибирует связывание фибриногена с гликопротеинами IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, нарушая их

агрегацию (см. рис. 24.3). Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения препарата. Абциксимаб вводят внутривенно (в виде инфузии) для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий.

Возможные побочные эффекты применения абциксимаба: кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, из мочеполовых путей), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

Поиски менее аллергогенных препаратов с аналогичным механизмом действия привели к созданию ***синтетических блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa.***

На основе барборина (пептид, выделенный из яда карликовой гремучей змеи) был получен препарат **эптифибатид** (Интегрилин▲) — циклический гектапептид, имитирующий аминокислотную последовательность цепи фибриногена, которая непосредственно связывается с гликопротеинами IIb/IIIa. Эптифибатид конкурентно вытесняет фибриноген из связи с рецепторами, вызывая обратимое нарушение агрегации тромбоцитов.

Препарат вводят внутривенно в виде инфузии; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 6–12 ч после прекращения введения.

Эптифибатид *рекомендован для предупреждения тромбообразования при чрескожной коронарной ангиопластике, при нестабильной стенокардии, для профилактики инфаркта миокарда.* Опасное осложнение при применении эптифибатида — кровотечение; возможна тромбоцитопения.

Тирофибан (аграстат℘) — непептидный конкурентный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa, аналог тирозина. Вводят препарат внутривенно (инфузионно). Скорость наступления эффекта, продолжительность действия и показания к применению такие же, как у эптифибатида. Побочные эффекты — кровотечения, тромбоцитопения. В настоящее время препарат в России не зарегистрирован.

24.2. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Повреждение сосудистой стенки запускает не только агрегацию тромбоцитов, но и процесс свертывания крови. Известно множество факторов (плазменных, тканевых, тромбоцитарных), участвующих в этом процессе. Большинство из них — белки, которые в неактивном состоянии циркулируют в плазме крови, но последовательно активируются в процессе свертывания.

Для объяснения действия лекарственных препаратов необходимо упомянуть:

- фактор VII (проконвертин);
- фактор IX (Кристмаса);
- фактор X (Стюарта–Прауэра);
- фактор II (протромбин).

Эти факторы свертывания являются проферментами и при активации превращаются в протеолитические ферменты (факторы VIIa, IXa, Xa и IIa). Факторы V и VIII после активации выполняют роль белков-кофакторов ферментов (факторов IXa и Xa соответственно), повышая их протеолитическую активность.

Фактор VII изначально обладает невысокой протеолитической активностью, но в результате взаимодействия с тканевым фактором она быстро возрастает. Активированный фактор VII (фактор VIIa) вместе с тканевым фактором и Ca^{2+} образует комплекс, вызывающий частичный протеолиз факторов IX и X. Фактор IXa, в свою очередь, дополнительно активирует фактор X (образуется фактор Xa). Фактор Xa действует на протромбин (фактор II) и превращает его в тромбин (фактор IIa). Тромбин вызывает частичный протеолиз фибриногена с образованием фибрина (рис. 24.5).

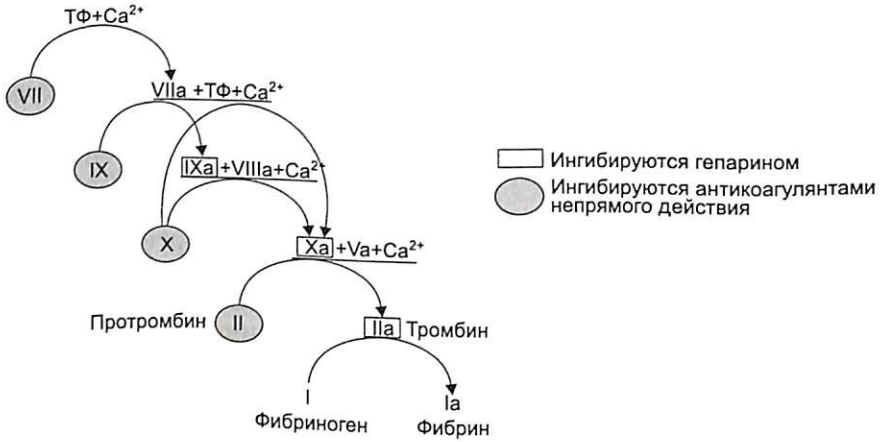

Рис. 24.5. Схема активации свертывания крови при повреждении сосудистой стенки: чертой подчеркнуты комплексы факторов свертывания крови, связанные с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Комплекс VIIa + ТФ + Ca^{2+} активирует факторы X и IX (ТФ — тканевой фактор). Комплекс IXa + VIIIa + Ca^{2+} дополнительно активирует фактор X. Комплекс Xa + Va + Ca^{2+} (протромбиназа) способствует превращению протромбина в тромбин. Факторы, заключенные в прямоугольники, ингибируются гепарином (из Katzung B.G. Basic and clinical pharmacology. NY, 2001, с изм.)



Протеолитическая активация факторов свертывания крови в значительной степени ускоряется, если они при участии ионов Ca^{2+} связываются с отрицательно заряженными ФЛ клеточных мембран. Эти ФЛ выполняют роль своеобразной матрицы, на которой факторы свертывания собираются в комплексы при участии ионов Ca^{2+}. Скорость активации факторов в этих комплексах возрастает в 10 000 раз и более. Необходимое условие формирования комплексов — способность факторов II, VII, IX и X связываться с Ca^{2+} (в составе этих факторов присутствуют отрицательно заряженные остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, которые обеспечивают взаимодействие с Ca^{2+}). Образование γ-карбоксиглутаминовых кислот происходит в печени при участии витамина К. При дефиците витамина К в крови появляются неполноценные II, VII, IX и X факторы свертывания крови, что нарушает образование фибрина.

К белкам плазмы крови, которые содержат остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот и образуются в печени при участии витамина К, относятся также протеины С и S. Активированный протеин С (Са) вызывает протеолитическое расщепление факторов VIIIa и Va. Это приводит к нарушению образования тромбина. Протеин S выполняет роль кофактора в реакциях протеолиза. Активация протеина С происходит под действием тромбина на поверхности интактных (неповрежденных) эндотелиальных клеток, которые экспрессируют белок тромбомодулин, связывающий одновременно протеин С и тромбин.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Антикоагулянты, используемые в клинической практике, или ингибируют активные факторы свертывания непосредственно в крови, или нарушают их образование в печени. Поэтому их разделяют на две группы.

1. Антикоагулянты прямого действия (действуют непосредственно в крови):
   - гепарин натрия стандартный (нефракционированный);
   - низкомолекулярные гепарины:
     - ✧ эноксапарин натрия;
     - ✧ надропарин кальция;
     - ✧ далтепарин натрия;
   - гепариноиды:
     - ✧ сулодексид;
     - ✧ данапароид℘;
   - препарат антитромбина III;
   - препараты гирудина:
     - ✧ лепирудин℘;
   - прямые ингибиторы тромбина:
     - ✧ аргатробан℘;
     - ✧ дабигатрана этексилат;

- ингибиторы активированного факторы X (Xa):
  - ✧ фондапаринукс натрия;
  - ✧ ривароксабан;
- активированный протеин С:
  - ✧ дротрекогин альфа [активированный].

2. Антикоагулянты непрямого действия (угнетают синтез факторов свертывания в печени):
   - производные кумарина:
     - ✧ аценокумарол (Синкумар▲);
     - ✧ варфарин (Варфарекс▲);
   - производные индандиона:
     - ✧ фениндион (Фенилин▲).

Антикоагулянты прямого действия

Гепарин

Гепарин — сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Гепарин образуется тучными клетками во многих тканях — в больших количествах его содержат печень, легкие, слизистая оболочка кишечника. Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиней и из легких крупного рогатого скота. В процессе выделения получают ***смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой*** (от 3000 до 40 000 Д). Фракции с различной молекулярной массой несколько различаются по биологической активности и фармакокинетическим свойствам. ***Поэтому препараты гепарина, получаемые разными способами и из разных источников, могут обладать неодинаковой антикоагулянтной активностью, вследствие чего необходимо проводить их биологическую стандартизацию.*** Активность гепарина определяют по способности удлинять время свертывания крови (1 мг стандартного гепарина содержит 130 ЕД).

Гепарин оказывает действие на факторы свертывания крови только после образования комплекса с эндогенным антикоагулянтом антитромбином III.

Антитромбин III — гликопротеин плазмы крови, ингибирует сериновые протеазы, к которым относятся факторы свертывания крови IIa (тромбин), IXa, Xa, XIa и XIIa. При изолированном действии антитромбина III процесс инактивации факторов протекает очень медленно. Вызывая конформационные изменения в молекуле антитромбина III, гепарин ускоряет этот процесс примерно в 1000 раз.

Основное действие комплекса гепарин—антитромбин III направлено против тромбина и фактора Ха, но механизмы ингибирования этих факторов имеют некоторые различия.

Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Ха комплексом гепарин—антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином. Фракции гепарина с относительно короткой полимерной цепью (менее 18 сахаридных единиц) не могут одновременно присоединять антитромбин III и тромбин, поэтому не обладают антитромбиновой активностью. Их действие основано на инактивации фактора Ха и, следовательно, с нарушением превращения протромбина в тромбин.

Кроме влияния на свертывание крови гепарин обладает и некоторыми другими эффектами: *подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток*, *активирует липопротеинлипазу* (фермент, гидролизующий триглицериды) и *снижает уровень липидов в крови*.

Применяют гепарин натрия (Гепарин♠) для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении. Дозируют Гепарин♠ в единицах действия (ЕД).

Наиболее частые осложнения гепаринотерапии — кровотечения, причиной которых могут быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения). Связывание Гепарина♠ с фактором Виллебранда, по-видимому, объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В таких случаях Гепарин♠ отменяют, а при серьезных кровотечениях, кроме того, вводят внутривенно протамина сульфат, который нейтрализует Гепарин♠ путем образования нерастворимого комплекса.

Тромбоцитопения возникает на 7—14-е сутки лечения примерно у 1—5% больных, получающих Гепарин♠. Причина ее формирования — появление антител (IgG), направленных против комплекса гепарин—фактор 4 тромбоцитов. Этот комплекс связывается с мембраной тромбоцитов при нейтрализации гепарина фактором 4 (гликопротеином тромбоцитарного происхождения, который высвобождается при агрегации тромбоцитов). Менее чем у 1% больных с тромбоцитопенией наблюдают тромбоз вследствие повреждения эндотелиальных клеток и активации тромбоцитов антителами к комплексу гепарин—фактор 4. Это состояние требует отмены гепарина и назначения антикоагулянтов, не вызывающих тромбоцитопению (например, данапароида℘ и лепирудина℘).

При длительном введении гепарина (более 3 мес) возможно развитие остеопороза. Это особенно важно учитывать при назначении гепарина во время беременности.

Гиперкалиемия, обусловленная ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках, — довольно редкое осложнение гепаринотерапии.

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины состоят из фрагментов гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д (в среднем 4000–5000 Д). Получают их путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина.

Эти препараты, так же как и гепарин, воздействуют на факторы свертывания через антитромбин III, но отличаются от гепарина следующими свойствами:

- в большей степени угнетают активность фактора Xa, чем фактора IIa (в 3–4 раза);
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины — около 90%, стандартный гепарин — 20%);
- действуют более продолжительно, что позволяет вводить их 1–2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов, поэтому реже, чем стандартный гепарин, вызывают тромбоцитопению;
- реже вызывают остеопороз.

В отечественной практике используют следующие препараты низкомолекулярных гепаринов: **эноксапарин натрия** (Клексан▲), **надропарин кальция** (Фраксипарин▲), **далтепарин натрия** (Фрагмин▲). Эти препараты неоднородны по своему составу (содержат разные фракции гепарина), поэтому несколько отличаются друг от друга по физико-химическим, фармакокинетическим свойствам и активности.

Низкомолекулярные гепарины применяют *для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен* (особенно после хирургического вмешательства), *для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии*, а также *при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда*. Препараты низкомолекулярных гепаринов показаны для профилактики и терапии тромбозов в акушерской практике. Вводят только подкожно. Дозируют в МЕ (международных единицах).

Низкомолекулярные гепарины, как и препараты нефракционированного гепарина, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. Низкомолекулярные гепарины в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызывать аллергические реакции.

Протамина сульфат устраняет эффекты низкомолекулярных гепаринов не полностью.

Недавно в клинической практике появился препарат фондапаринукс натрия — синтетический пентасахарид, который, связываясь с антитромбином III, ускоряет инактивацию фактора Ха. Препарат выпускают в виде натриевой соли, применяют в ортопедической хирургии для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии.

Гепариноиды

Гепариноиды — сульфатированные гликозаминогликаны, родственные по структуре гепаринам. Как и гепарин, усиливают ингибирующее действие антитромбина III на факторы свертывания крови. По многим важным характеристикам отличны от гепарина и низкомолекулярных гепаринов, поэтому их выделяют в особую группу. К данной группе ЛВ принадлежат данапароид℘ и сулодексид. Получают эти препараты из слизистой оболочки кишечника свиней.

Сулодексид состоит из смеси гепарансульфата и дерматансульфата. Сулодексид в большей степени снижает активность фактора Ха, мало влияя на протромбин. Препарат повышает фибринолитическую активность, оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, обладает гиполипидемическими свойствами.

Сулодексид показан при заболеваниях периферических сосудов с повышенным риском тромбообразования. Существуют лекарственные формы препарата для парентерального (внутривенного и внутримышечного) введения и для приема внутрь.

Данапароид℘ (органон℘) содержит смесь гепарансульфата, дерматансульфата и хондроитинсульфата. В России не зарегистрирован. Данапароид℘ преимущественно ингибирует фактор Ха. Препарат вводят подкожно для профилактики и лечения венозных тромбозов. Данапароид℘ не связывается с фактором 4 тромбоцитов и не вызывает тромбоцитопению, поэтому он показан в тех случаях, когда терапия гепарином осложняется тромбоцитопенией.

Препараты антитромбина III

Антитромбин III необходим для проявления антикоагулянтного действия гепарина, низкомолекулярных гепаринов, а также гепариноидов.

При наследственной недостаточности антитромбина III используют его препарат, вводят внутривенно. При длительном применении гепарина увеличивается потребление антитромбина III, поэтому концентрация его в крови заметно снижается. Это уменьшает эффективность проводимой гепаринотерапии. В таких случаях также вводят антитромбин III.

Препараты гирудина

Гирудин — белок с молекулярной массой 7 кД, впервые был обнаружен в слюнных железах медицинских пиявок *Hirudo medicinalis*. Гирудин, как и гепарин, — прямой антикоагулянт, действующий непосредственно в крови, но, в отличие от гепарина, ***гирудин прямо ингибирует тромбин (селективно связывается с ним и инактивирует его без участия антитромбина III)***. Ингибирование носит ***необратимый*** характер.

В отличие от гепарина, гирудин *способен ингибировать тромбин, связанный с тромбом и, следовательно, задерживать рост тромба*. Гирудин не взаимодействует с фактором 4 тромбоцитов, поэтому не вызывает тромбоцитопению.

Для клинического применения получен рекомбинантный препарат гирудина — **лепирудин**℘ (рефлюдан℘). В России в настоящее время не зарегистрирован, зарубежные авторы рекомендуют использовать его для профилактики возможных тромбоэмболических осложнений при тромбоцитопении, вызванной гепарином. Вводят лепирудин℘ внутривенно.

В качестве побочного эффекта возможны кровотечения. Специфического антидота у препаратов гирудина нет.

Прямые ингибиторы тромбина

Аргатробан℘ блокирует активный центр тромба, препятствуя образованию фибрина. Применяют для лечения и профилактики тромбозов при гепариновой тромбоцитопении.

Дабигатрана этексилат — прямой антагонист тромбина, активный при приеме внутрь.

Ингибиторы активированного фактора X (Xa)

Фондапаринукс натрия избирательно связывается с антитромбином III и потенцирует его способность инактивировать фактор Xa. Вводится только парентерально.

Ривароксабан обратимо и конкурентно связывается непосредственно с активным центром фактора Xa. Эффективен при приеме внутрь.

Используется для профилактики тромбоэмболических осложнений при абдоминальных и ортопедических операциях, а также для профилактики инсульта при мерцательной аритмии.

Активированный протеин C

Дротрекогин альфа [активированный] (Зигрис♠) — рекомбинантный препарат активированного протеина C. Ингибирует образование тромбина, вызывая протеолитическую инактивацию факторов свертывания крови Va и VIIIa. Кроме того, дротрекогин альфа повышает фибрино-

литическую активность плазмы крови, снижая количество циркулирующего в крови ингибитора активатора плазминогена типа 1.

Противовоспалительная активность препарата связана, вероятно, с его ингибирующим влиянием на высвобождение из моноцитов ФНО-α.

Все эти свойства дротрекогина альфа определяют его эффективность при лечении септического шока (воспаление и повышение свертываемости крови — основные симптомы этого состояния). Как и другие антикоагулянты, препарат может вызывать геморрагические осложнения.

Антикоагулянты непрямого действия

Эти препараты, в отличие от гепарина, не оказывают влияния на факторы свертывания непосредственно в крови. Они ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависимых от витамина К — фактора II (протромбина), факторов VII, IX и X (см. рис. 24.5).

Витамин К необходим для образования функционально полноценных факторов, поскольку выполняет роль кофермента в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина К — гидрохинон. В процессе карбоксилирования витамин К-гидрохинон окисляется с образованием неактивного витамин К-эпоксида.

Антикоагулянты непрямого действия препятствуют превращению (восстановлению) неактивного витамин К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, ингибируя эти ферменты. Поэтому их относят к антагонистам витамина К (рис. 24.6).

Антикоагулянты непрямого действия снижают концентрацию факторов свертывания в крови не сразу — их действие характеризуется латентным периодом. Например, после введения препарата антикоагулянтный эффект аценокумарола достигает максимальной величины через 48 ч и более. Такое медленное развитие эффекта обусловлено тем, что еще некоторое время после введения непрямых антикоагулянтов в крови циркулируют полноценные факторы свертывания. Скорость развития антикоагулянтного действия определяется временем, в течение которого происходит деградация факторов свертывания протромбинового комплекса. Эффект антикоагулянтов непрямого действия сохраняется 2–4 сут, препараты способны к кумуляции.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для длительной профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболий (тромбозов

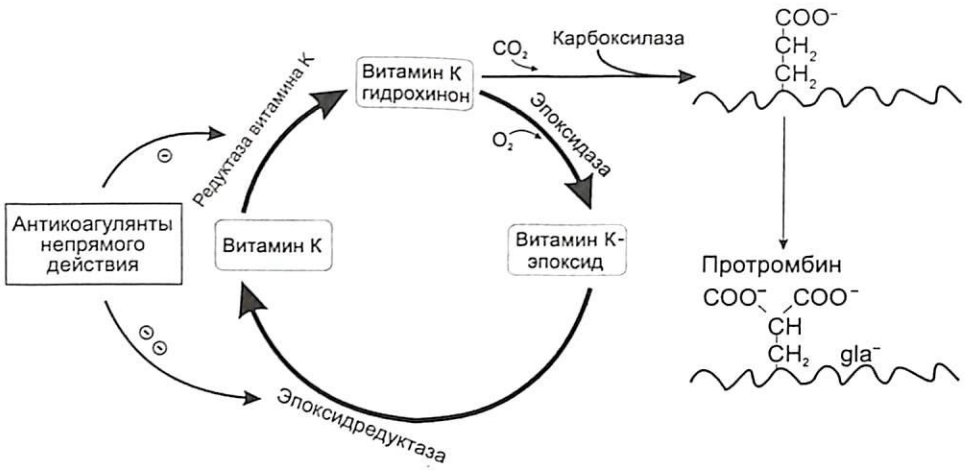

Рис. 24.6. Механизм действия витамина К и антикоагулянтов непрямого действия

глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде.

Препараты этой группы принимают внутрь. Лечение проводят под обязательным контролем уровня протромбина в плазме крови путем определения протромбинового времени — показателя, величина которого зависит от содержания в крови протромбина и факторов IX и X.

Наиболее частое осложнение применения антикоагулянтов непрямого действия — кровотечения. Риск возникновения кровотечений усиливается при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты и других антиагрегантов. Для остановки кровотечений, вызванных антикоагулянтами непрямого действия, следует вводить препараты витамина K_1, протромбиновый комплекс (содержит факторы II, VII, IX и X).

Возможны и *другие побочные эффекты*: аллергические реакции, диарея, дисфункция печени, некроз кожи.

Препараты антикоагулянтов непрямого действия противопоказаны при беременности: они проникают через плаценту и могут оказывать тератогенное действие (нарушают формирование скелета, поскольку угнетают образование остеокальцина — витамин К-зависимого белка костной ткани).

Побочный эффект фениндиона (Фенилина♠) — угнетение кроветворения.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Средства, повышающие свертываемость крови, применяют для остановки кровотечений, поэтому их относят к гемостатическим (гемостатикам) или антигеморрагическим средствам. Эта группа включает вещества, необходимые для образования факторов свертывания крови (препараты витамина К), и препараты самих факторов свертывания.

Препараты витамина К

Витамин К существует в виде двух форм — витамина K_1 (филлохинона), обнаруженного в растениях, и витамина K_2 — группы соединений (менахинонов), синтезируемых микроорганизмами (в частности, микрофлорой кишечника человека). Витамины K_1 и K_2 — ***жирорастворимые соединения***, производные 2-метил-1,4-нафтохинона, различающиеся по длине и характеру боковой углеродной цепи.

Витамин К необходим для синтеза в печени протромбина (фактора II) и факторов свертывания крови VII, IX и X, а также белков С и S. Известно участие витамина К в синтезе белка костной ткани остеокальцина.

Структура всех витамин-К-зависимых белков имеет общую особенность: эти белки содержат остатки γ-карбоксиглутаминовых кислот, связывающих ионы Ca^{2+}. Витамин К-гидрохинон выполняет функцию кофермента в реакции γ-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот (см. рис. 24.6).

При недостаточности витамина К появляются неактивные предшественники факторов свертывания крови, не способные связывать Ca^{2+}. Дефицит витамина К в организме наиболее быстро приводит к нарушению гемокоагуляции. Поэтому основными и наиболее ранними проявлениями К-витаминной недостаточности являются кровотечения и кровоизлияния.

Витамин K_1 получен синтетическим способом, его препарат известен под названием фитоменадион.

Синтезирован водорастворимый предшественник витамина К — 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион), обладающий провитаминной активностью. Это соединение было названо витамином K_3. Производное витамина K_3 — менадиона натрия бисульфит — используют в медицинской практике под названием «Викасол♠».

Препараты витамина К используют для предупреждения и остановки кровотечений и других геморрагических осложнений, вызванных недостаточностью витамина К в организме (например, при геморрагическом синдроме новорожденных). К-авитаминоз у новорожденных может быть вызван как недостаточным поступлением витамина K_1, так и отсутствием микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин K_2. Для предупреждения таких осложнений рекомендуют профилактическое введение витамина K_1 новорожденным в первые часы жизни.

Препараты витамина К показаны при снижении всасывания витамина К в кишечнике в связи с нарушением выделения желчи при обтурационной желтухе (желчь необходима для всасывания жирорастворимого витамина К) или с синдромом мальабсорбции (при спру, энтероколитах, болезни Крона и др.)

Препараты витамина K_1 эффективны при кровотечениях, вызванных антикоагулянтами непрямого действия. Вводят их внутрь и внутривенно медленно.

Препараты витамина К могут вызывать *аллергические реакции* (сыпь, зуд, эритему, бронхоспазм). При внутривенном введении возникает риск анафилактоидных реакций. При применении препаратов витамина K_3 (Викасол♠) у новорожденных существует опасность развития *гемолитической анемии* и *гипербилирубинемии*.

Препараты факторов свертывания крови

Необходимость в таких препаратах возникает при недостаточности одного или нескольких факторов свертывания крови.

Антигемофильный фактор свертывания крови VIII (Иммунат♠ и др.) представляет собой сухой концентрат фактора VIII. Иммунат♠ и подобные ему препараты получают из плазмы крови доноров, подвергшейся двойной вирусинактивации, стандартизируют по содержанию фактора VIII. Они более активны и безопасны, чем препарат фактора свертывания крови VIII Криопреципитат♠.

Криопреципитат♠ — концентрат белков плазмы крови, в состав которого входят фактор VIII, фактор Виллебранда, фибронектин, а также, в меньшей степени, другие факторы свертывания крови и небольшие количества фибриногена.

Препараты вводят внутривенно *при наследственной (гемофилия А) и приобретенной недостаточности фактора VIII.* Криопреципитат♠, кроме того, используют для заместительной терапии при болезни Виллебранда (наследственная недостаточность фактора Виллебранда) и афибриногенемии.

При введении препаратов возможны *побочные реакции* в виде тахикардии, артериальной гипотензии, одышки; аллергические реакции

(крапивница, повышение температуры тела, анафилактический шок), а также гемолиз эритроцитов.

Все препараты факторов свертывания, получаемые из плазмы крови, имеют существенный недостаток — ***возможность передачи вирусных инфекций*** (ВИЧ, гепатитов). В настоящее время получены рекомбинантные препараты фактора VIII и фактора Виллебранда, применение которых снижает риск инфицирования.

Кроме препаратов факторов свертывания, при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда применяют аналог аргинин-вазопрессина десмопрессин. Десмопрессин повышает содержание фактора Виллебранда в плазме крови, способствуя его выделению из эндотелиальных клеток, и увеличивает активность фактора VIII. Препарат вводят парентерально.

Фактор свертывания крови IX [Агемфил В▲, Иммунин▲, Октанайн Ф (фильтрованный)▲] — очищенная фракция человеческой плазмы, обогащенная фактором IX. Применяют при врожденном (гемофилия В) и приобретенном дефиците фактора IX, а также при передозировке антикоагулянтов непрямого действия. Побочные эффекты такие же, как и у препаратов фактора VIII.

Эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен▲) — рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa. Применяют при недостаточности фактора VII и других факторов свертывания (V, II, IX, X).

Местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов используют тромбин (получают из плазмы крови доноров), а также Гемостатические губки▲ (коллагеновую, желатиновую).

Для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений применяют препараты лекарственных растений: крапивы листья, тысячелистника обыкновенного траву, траву горца птичьего, траву горца почечуйного, калины кору, арники цветки, лагохилуса цветки и листья. Лекарственные растения используют в виде настоев, настоек и экстрактов внутрь и местно.

24.3. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ

При образовании тромбов происходит активация фибринолитической системы, которая обеспечивает растворение (лизис) фибрина и разрушение тромба. Это приводит к восстановлению нормального кровотока.

В процессе фибринолиза неактивный плазминоген превращается в плазмин (фибринолизин) при участии активаторов плазминогена. Плазмин гидролизует фибрин с образованием растворимых пептидов.

Плазмин не обладает специфичностью и вызывает также разрушение фибриногена и некоторых других факторов свертывания крови, что повышает риск развития кровотечений. Циркулирующий в крови плазмин быстро инактивируется α_2-антиплазмином и другими ингибиторами, поэтому в норме не оказывает системного фибриногенолитического действия. Однако при определенных патологических состояниях или применении фибринолитических средств возможна чрезмерная активация плазминогена плазмы крови, что может стать причиной кровотечений.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ) СРЕДСТВА

Фибринолитические средства применяют для растворения образовавшихся тромбов при коронарном тромбозе (остром инфаркте миокарда), тромбозе глубоких вен, остром тромбозе периферических артерий, тромбоэмболии легочной артерии.

В качестве фибринолитических средств применяют препараты, активирующие плазминоген:

- препараты стрептокиназы;
- препарат тканевого активатора плазминогена;
- препараты урокиназы.

Препараты стрептокиназы

Стрептокиназа — высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка. Приобретает протеолитическую активность только в комплексе с плазминогеном. При введении стрептокиназы образуется эквимолярный комплекс стрептокиназа–плазминоген, превращающий плазминоген в плазмин. Стрептокиназа действует на плазминоген как в тромбе, так и в плазме крови (рис. 24.7).

Стрептокиназу вводят внутривенно капельно при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов (наиболее эффективен препарат в первые 3–6 ч), при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбозах сосудов сетчатки. Дозируют стрептокиназу в МЕ (международных единицах).

Частые осложнения применения стрептокиназы — кровотечения, которые могут быть обусловлены как *активацией плазминогена*, циркулирующего в крови (образующийся плазмин разрушает фибриноген, и в результате снижается агрегация тромбоцитов), так и *растворением физиологических тромбов*. Возможны тошнота, рвота, артериальная гипотензия. Стрептокиназа обладает антигенными свойствами и может

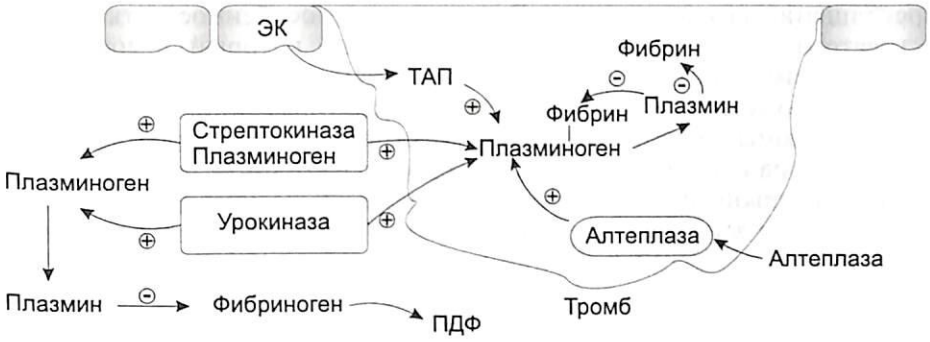

Рис. 24.7. Механизм действия фибринолитических средств: ТАП — тканевой активатор плазминогена; ПДФ — продукты деградации фибриногена; ЭК — эндотелиальная клетка; ⊕ — активация; ⊖ — лизис

вызывать аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Опасность их развития возрастает при повторном введении препарата. Циркулирующие в крови антитела могут инактивировать стрептокиназу и снижать эффективность терапии.

Анистреплаза℘ (эминаза℘) — комплекс стрептокиназы с ацилированным лизин-плазминогеном. Ацильная группа в молекуле плазминогена закрывает каталитический центр, что препятствует активации плазминогена. Препарат является пролекарством, и способность превращать плазминоген в плазмин приобретает только после отщепления ацильной группы. Скорость деацилирования и, следовательно, время образования активного препарата зависят от характера ацильной группы и могут составлять от 40 мин до нескольких часов. Анистреплазу℘ вводят внутривенно. После однократного введения фибринолитический эффект сохраняется 4–6 ч. Показания к применению и побочные эффекты такие же, как у стрептокиназы. В нашей стране анистреплаза в настоящее время не используется.

Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

Тканевой активатор плазминогена и урокиназа — основные физиологические активаторы плазминогена.

Тканевой активатор плазминогена продуцируется эндотелиальными клетками. Он вызывает частичный протеолиз плазминогена и

превращение его в плазмин. Отличительная особенность тканевого активатора — высокое сродство к фибрину, который в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. Именно поэтому тканевой активатор быстрее активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Таким образом, действие тканевого активатора плазминогена ограничивается фибрином тромба. В кровотоке тканевой активатор связан со специфическим ингибитором, поэтому мало действует на циркулирующий плазминоген и в меньшей степени снижает уровень фибриногена.

Для клинического использования получены рекомбинантные препараты тканевого активатора плазминогена — **алтеплаза** (Актилизе♠) и **тенектеплаза** (Метализе♠). Препараты вводят внутривенно *при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных сосудов* (эффективны в первые 6–12 ч), *при тромбоэмболии легочной артерии.* Несмотря на то что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении часто возникают геморрагические осложнения. Антигенных свойств не имеет. Тенектеплаза обладает повышенной специфичностью по отношению к фибрину тромба.

Урокиназа синтезируется клетками почек, обнаружена в моче. В почках образуется *одноцепочечная урокиназа* (*проурокиназа*), которая под действием плазмина превращается в активную форму — *двухцепочечную урокиназу.*

Двухцепочечная урокиназа оказывает прямое активирующее действие на плазминоген (без образования комплекса с плазминогеном). Препарат двухцепочечной урокиназы получают из культуры эмбриональных клеток почек человека. Применяют при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозе, тромбоэмболии легочной артерии. Вводят внутривенно.

Получен рекомбинантный препарат одноцепочечной урокиназы (проурокиназы) — саруплаза℘, проявляющий большую, чем урокиназа, специфичность по отношению к фибрину тромба. Однако в России саруплаза℘ пока не зарегистрирована и в клиническую практику не внедрена.

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антифибринолитические средства применяют для остановки кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы, при травмах, хирургических вмешательствах, родах, заболеваниях печени, простатитах, меноррагиях, а также при передозировке фибринолитических средств. Для этих целей используют

препараты, ингибирующие активацию плазминогена, или ингибиторы плазмина.

Аминокапроновая кислота связывается с плазминогеном и препятствует его превращению в плазмин. Кроме того, она препятствует действию плазмина на фибрин. Препарат вводят внутрь и внутривенно.

Возможные побочные эффекты: артериальная гипотензия, брадикардия, аритмия, головокружение, тошнота, диарея. Сходным действием обладает аминометилбензойная кислота (амбен▲).

Транексамовая кислота (Транексам▲, циклокапрон®) ингибирует активацию плазминогена. Препарат вводят внутрь и внутривенно. По эффективности превосходит аминокапроновую кислоту, действует более продолжительно. Из побочных эффектов вызывает диспепсические явления (анорексию, тошноту, рвоту, диарею), головокружение, сонливость; возможны кожные аллергические реакции.

Апротинин (Гордокс▲, Контрикал▲, Трасилол 500000▲, Ингитрил▲) ингибирует плазмин и другие протеолитические ферменты. Препарат вводят внутривенно. Побочные эффекты: артериальная гипотензия, тахикардия, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Глава 25

Мочегонные средства (диуретики)

Мочегонные средства (диуретики) — вещества, которые увеличивают диурез (мочеотделение).

Эти лекарственные средства применяют в основном для:

- уменьшения отеков;
- снижения артериального давления при артериальной гипертензии;
- выведения токсичных веществ из организма.

Отеки могут развиваться при сердечной недостаточности, заболеваниях почек, циррозе печени и ряде других патологических состояний. В большинстве случаев причиной возникновения отеков служит задержка в организме натрия. Ионы натрия осмотически высокоактивны, их содержанием в основном определяется осмотическое давление в межклеточной жидкости. Поэтому для уменьшения отеков нужно прежде всего ***выводить из организма избыток натрия***.

Артериальная гипертензия также может быть обусловлена задержкой в организме натрия. При повышении содержания ионов натрия повышается содержание ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, тонус гладких мышц повышается и сосуды суживаются. Это приводит к увеличению артериального давления. Диуретики, применяемые в качестве антигипертензивных средств, выводят из организма избыток натрия.

При отравлении токсичными веществами, которые выводятся почками, для ускоренного выведения этих веществ из организма применяют ***метод форсированного диуреза***. Внутривенно вводят 1—2 л изотонического раствора (водная нагрузка), а затем назначают высокоэффективный диуретик. Измеряют диурез и продолжают введение изотонического раствора с той же скоростью, с которой жидкость удаляется из организма. Вместе с жидкостью из организма выводится токсичное вещество. В этом случае используют способность диуретиков выводить из организма воду.

Таким образом, в медицинской практике используют в основном способность диуретиков выводить из организма натрий и воду. Диуретики увеличивают выведение натрия и воды за счет нарушения их обратного всасывания (реабсорбции) в почечных канальцах.

Большинство диуретиков первично нарушает реабсорбцию ионов натрия и вторично — реабсорбцию воды. Осмотические диуретики, наоборот, первично нарушают реабсорбцию воды и вторично — ионов натрия.

Основной структурной единицей почек является нефрон (рис. 25.1).

Через эпителий капилляров клубочков фильтруется плазма крови. Фильтрат поступает в канальцы нефрона, где 99% его подвергается обратному всасыванию (реабсорбции).

Таким образом, для того чтобы увеличить выведение из организма натрия и воды, наиболее целесообразно уменьшить их реабсорбцию.

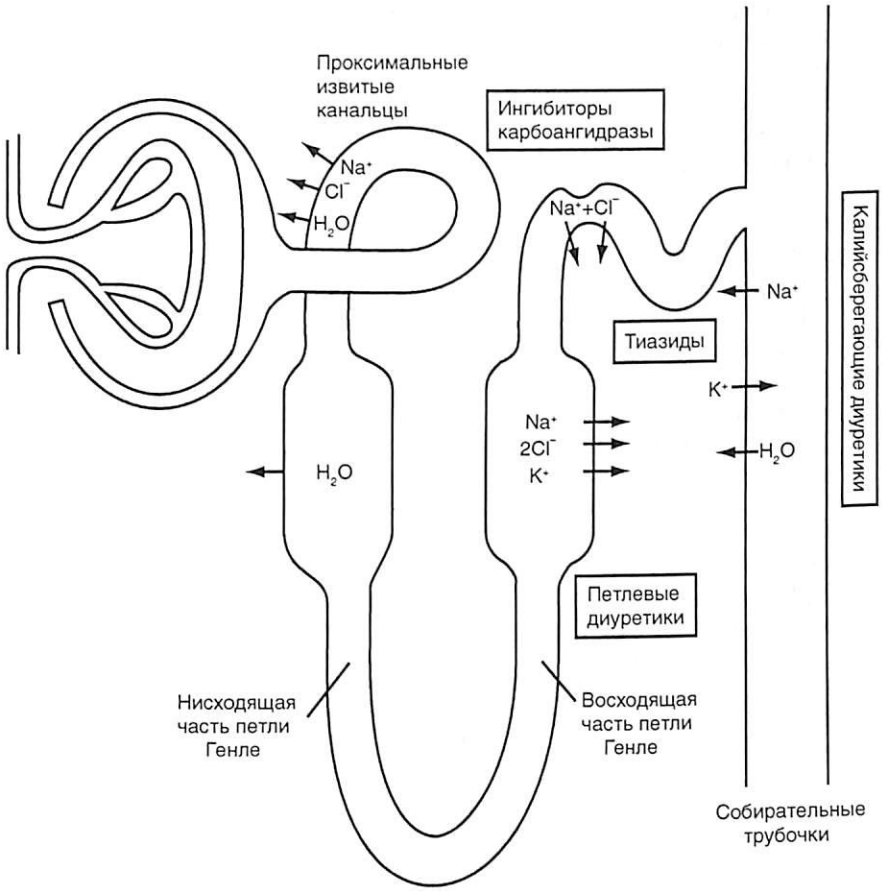

Рис. 25.1. Схема строения нефрона и локализация действия диуретиков

В проксимальных канальцах реабсорбируются ионы Na^+, Cl^- и связанная с ними вода; осмотическое давление фильтрата такое же, как осмотическое давление плазмы крови.

В нисходящей части петли Генле реабсорбируется только вода; осмотическое давление фильтрата повышается.

В толстом сегменте восходящей части петли Генле происходит совместная реабсорбция (котранспорт) Na^+, K^+, $2Cl^-$, а также Ca^{2+} и Mg^{2+}. Вода в этом отделе не реабсорбируется, и осмотическое давление фильтрата снижается.

В начальном отделе дистальных канальцев реабсорбируются Na^+ и Cl^-, вода не реабсорбируется, и осмотическое давление фильтрата становится ниже осмотического давления плазмы крови.

В конечном отделе дистальных канальцев и корковом отделе собирательных трубок реабсорбция Na^+ сопряжена с секрецией (выделением в просвет канальцев) K^+. Чем больше реабсорбируется Na^+, тем больше выделяется K^+ (рис. 25.2). Этот процесс стимулирует гормон коры надпочечников альдостерон.

В собирательных трубочках под влиянием гормона задней доли гипофиза вазопрессина (антидиуретический гормон) реабсорбируется вода.

Различают следующие группы диуретиков.

- Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев:
  - тиазидные диуретики (производные бензотиадиазина):
    - ✧ гидрохлоротиазид;
  - тиазидоподобные диуретики:
    - ✧ индапамид;
    - ✧ хлорталидон;

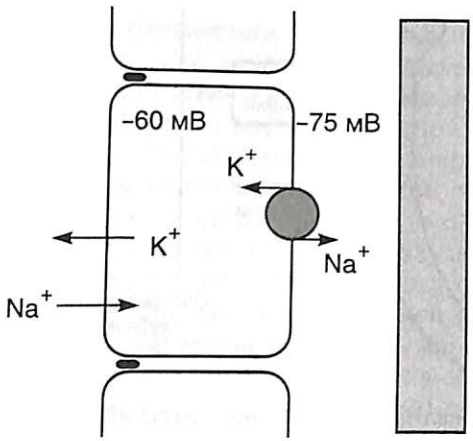

Рис. 25.2. Реабсорбция натрия и секреция калия в дистальных канальцах. Апикальная мембрана (в отличие от базальной мембраны) проницаема для Na^+. При реабсорбции Na^+ потенциал апикальной мембраны снижается, и это облегчает выделение K^+ в просвет канальцев. Альдостерон увеличивает количество Na-каналов и стимулирует Na^+-, K^+-АТФазу базальной мембраны

  - петлевые диуретики:
    - ✧ фуросемид;
    - ✧ буметанид;
    - ✧ этакриновая кислота.
- Калийсберегающие диуретики:
  - триамтерен;
  - антагонисты альдостерона:
    - ✧ спиронолактон.
- Ингибиторы карбоангидразы:
  - ацетазоламид (Диакарб♠);
  - дорзоламид.
- Осмотические диуретики:
  - маннитол.
- Метилксантины:
  - аминофиллин.

25.1. СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

ЛВ этой группы нарушают реабсорбцию Na^+ и других ионов и способствуют их выведению из организма вместе с водой.

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в начальном отделе дистальных канальцев и увеличивают выведение ионов K^+ и Mg^{2+}. Вместе с ионами выводится вода, а выведение ионов Ca^{2+} и солей мочевой кислоты задерживается.

Эти препараты действуют с **апикальной (люминальной) стороны** как конкурентные антагонисты NCC1 Na^+-Cl^--симпорта в люминальной мембране клеток начального отдела дистальных канальцев (рис. 25.3). Незначительный натрийурез, вызываемый тиазидами, обусловлен тем, что 90% натрия реабсорбируется в канальцах нефрона выше. Тем не менее тиазиды действительно вызывают умеренное уменьшение внутрисосудистого объема, которое сочетается с малоизученным прямым сосудорасширяющим эффектом. Это приводит к снижению системного артериального давления.

Гидрохлоротиазид (дихлотиазид℗, Гипотиазид♠) — диуретик средней эффективности. Назначают внутрь. Продолжительность действия — 10–12 ч.

Кроме обычных для диуретиков показаний, гидрохлоротиазид применяют при несахарном диабете (уменьшает диурез, механизм

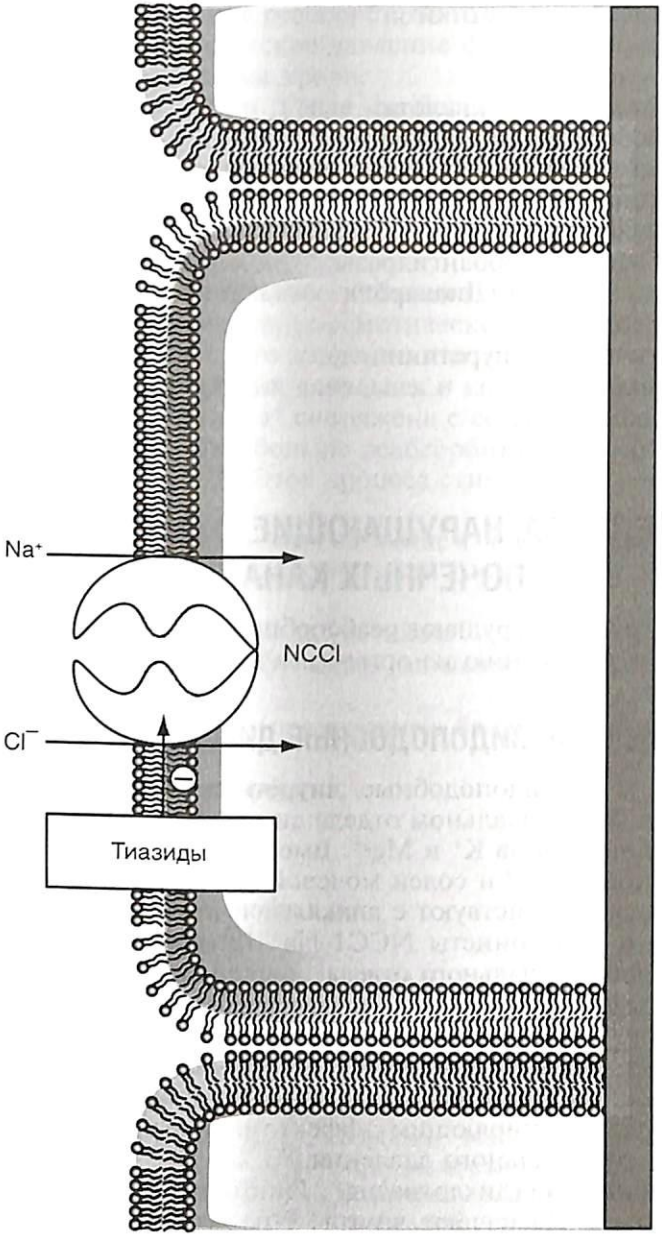

Рис. 25.3. Механизм действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (пояснения в тексте): NCCl — Na^+-Cl^- котранспортер эпителия петли Генле

неясен) и мочекаменной болезни (снижая содержание Ca^{2+} в почечном фильтрате, гидрохлоротиазид препятствует образованию нерастворимых кальциевых солей).

Побочные эффекты гидрохлоротиазида: тошнота, слабость, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови), гипергликемия, аллергические реакции.

Индапамид наряду с диуретическим эффектом обладает гипотензивным действием. Время полуэлиминации — 18 ч. В качестве *побочных эффектов* вызывает гипокалиемию и ортостатическую гипотензию.

Хлорталидон (Оксодолин▲) — тиазидоподобный диуретик длительного действия (эффект сохраняется до 3 сут).

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Петлевые диуретики подавляют транспорт ионов Na^+, K^+ и Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток в толстом сегменте восходящего отдела (ТСВО) петли Генле. Эти препараты обратимо и конкурентно ингибируют Na^+-K^+-$2Cl^-$-котранспортер NKCC2 в апикальной (люминальной) мембране эпителиальных клеток ТСВО петли Генле (рис. 25.4). В дополнение к первичному эффекту, угнетению реабсорбции Na^+ в ТСВО, ингибирование реабсорбции NaCl также уменьшает или устраняет трансэпителиальную разность потенциалов в ТСВО. В результате параклеточная реабсорбция двухвалентных катионов, в частности кальция и магния, также ингибируется. Это может привести к увеличенному выделению кальция и магния.

Гипокальциемия и особенно гипомагниемия могут быть клинически существенными у некоторых пациентов, нуждающихся в длительном применении петлевых диуретиков. Кроме того, увеличенная концентрация ионов натрия в нижележащих отделах нефрона, особенно в области главных клеток собирательных трубочек, стимулирует секрецию K^+ и протонов, создавая предпосылки для развития гипокалиемии и метаболического алкалоза.

Петлевые мочегонные средства *способны уменьшить внутрисосудистый объем до такой степени, что заполняющее давление опускается ниже порога, при котором возможно развитие отека легких и периферических отеков.* При гипоальбуминемии (обусловлена сниженным синтезом альбумина при болезнях печени) или увеличенном выведении белка (нефротической протеинурии) внутрисосудистое онкотическое давление снижается, жидкость выходит из сосудистого русла в ткани, появляются отеки. Такие отеки можно лечить петлевыми мочегонными средствами в низких дозах.

Петлевые диуретики могут использоваться для увеличения выведения кальция и снижения проявления гиперкальциемии при таких состояни-

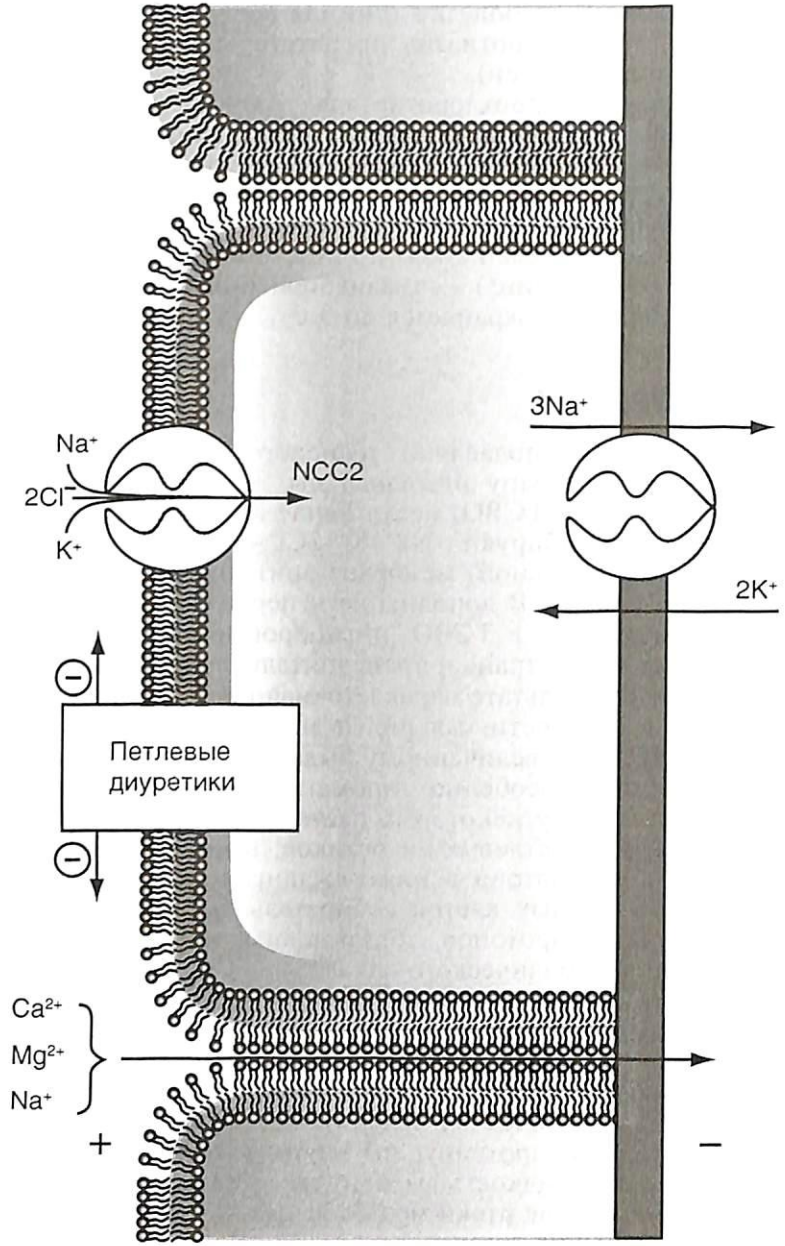

Рис. 25.4. Механизм действия петлевых диуретиков (пояснения в тексте). NCC2 — чувствительный к тиазидам Na^+-Cl^--котранспортер

ях, как гиперпаратиреоидизм или гиперкальциемия, обусловленная секрецией злокачественными опухолями белков, подобных кальциотропным гормонам (например, гормону паращитовидной железы).

Петлевые диуретики также *используются для устранения гиперкалиемии*, вызванной калийсберегающим действием других препаратов или нарушением выведения K^+ при почечной недостаточности в условиях нормального или повышенного потребления калия.

Фуросемид (Лазикс▲) — широко применяемый диуретик быстрого и короткого действия. При назначении внутрь действие развивается через 30 мин и сохраняется в течение 3–4 ч. При внутривенном введении действие начинается через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч.

Побочные эффекты фуросемида — слабость, головокружение, сухость во рту, гипокалиемия, гипомагниемия, гиперурикемия, гипергликемия, ухудшение слуха, кожные высыпания.

Буметанид сходен по действию с фуросемидом, более активен (назначается в меньших дозах).

Этакриновая кислота (Урегит▲) сходна с фуросемидом по действию и эффективности. Действует продолжительнее (6–8 ч при приеме внутрь). В большей степени нарушает слух; обладает раздражающими свойствами.

25.2. КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

Калийсберегающие диуретики действуют в конечной части дистальных канальцев и в корковом отделе собирательных трубок. Нарушают реабсорбцию ионов Na^+.

Триамтерен действует непосредственно на натриевые каналы.

Спиронолактон блокирует альдостероновые рецепторы, нарушает действие альдостерона и уменьшает выведение ионов K^+ и Mg^{2+}.

В отличие от всех других групп мочегонных средств, калийсберегающие диуретики увеличивают в нефроне реабсорбцию калия.

Средства этой группы нарушают реабсорбцию Na^+ главными клетками собирательных трубочек двумя способами (рис. 25.5):

- вещества, подобные спиронолактону, угнетают биосинтез новых натриевых каналов в главных клетках;
- амилорид и триамтерен блокируют активность натриевых каналов в люминальных мембранах главных клеток.

Эпителиальный натриевый канал (ENaC) главных клеток собирательных трубочек включает α-, β- и γ-субъединицы, собранные в комплекс (пока дебатируется) со стехиометрией $\alpha_2\beta\gamma$. Контроль экспрессии натриевых каналов первично регулируется альдостероном, который секретируется клубочковой зоной коры надпочечни-

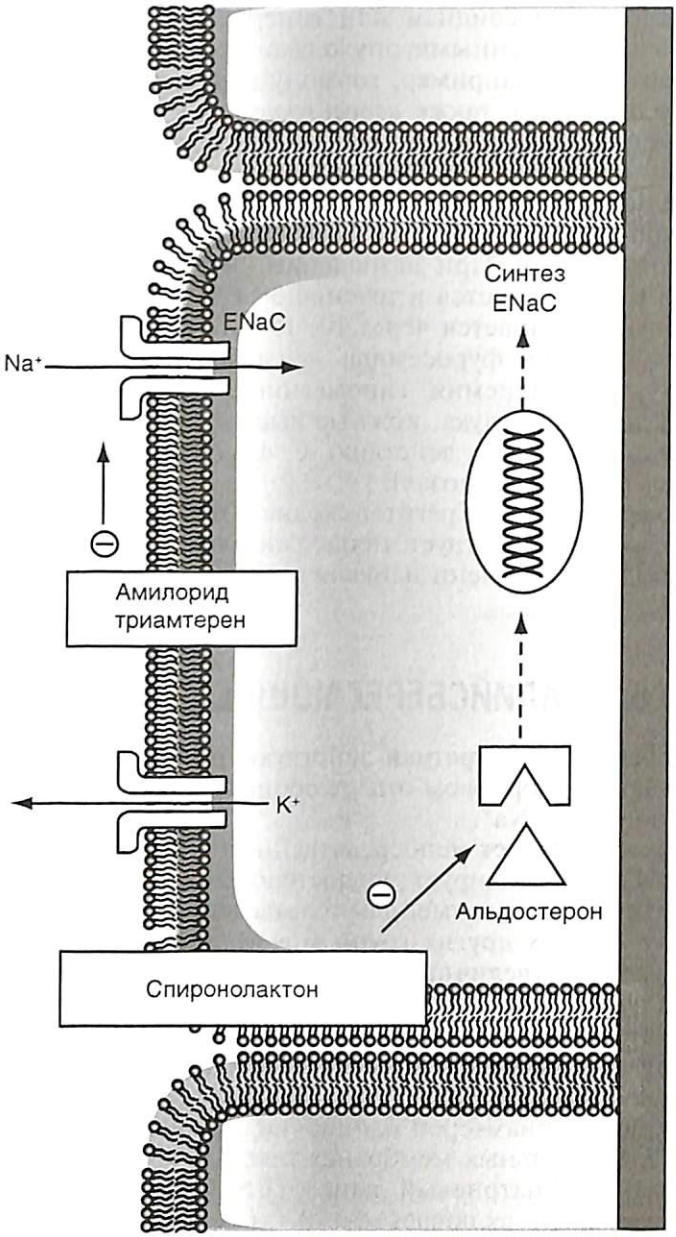

Рис. 25.5. Механизм действия калийсберегающих диуретиков (пояснения в тексте): ENaC — эпителиальные натриевые каналы

ков под влиянием ангиотензина II и концентрации калия в плазме. Циркулирующий альдостерон проникает в главные клетки собирательных трубочек и связывается с внутриклеточным минералокортикоидным рецептором. Активация минералокортикоидного рецептора увеличивает транскрипцию матричной РНК (мРНК), которая кодирует белки, вовлеченные в регуляцию содержания Na^+ (включая ENaC, экспрессированный в апикальной мембране, и Na^+-, K^+-АТФазу, экспрессированную в базолатеральной мембране). Увеличенная экспрессия ENaC увеличивает поток Na^+ через люминальную мембрану, в то время как увеличенная активность Na^+-, K^+-АТФазы приводит к увеличению потока ионов натрия через базолатеральную мембрану в интерстиций. Эти два действия альдостерона увеличивают реабсорбцию ионов натрия и, следовательно, увеличивают внутрисосудистый объем.

Спиронолактон и эплеренон ингибируют действие альдостерона, связываясь и предотвращая перемещение в ядро минералокортикоидного рецептора.

Амилорид и триамтерен — конкурентные ингибиторы натриевого канала ENaC апикальной мембраны основных клеток. Оба типа калийсберегающих диуретиков могут вызвать гиперкалиемию, потому что ингибирование потенциалозависимого захвата Na^+ уменьшает нормальный отрицательный потенциал в просвете трубочек и таким образом уменьшает движущую силу для секреции калия из клеток собирательных трубочек. Уменьшение захвата Na^+ через ENaC может также снизить секрецию H^+, приводя к ***метаболическому ацидозу***. Спиронолактон наряду с минералокортикоидным ингибирует андрогеновый рецептор. Такая перекрестная активность может вызвать отрицательные эффекты — *импотенцию и гинекомастию у мужчин*. У более избирательного препарата эплеренона уровень этих отрицательных воздействий минимален.

Калийсберегающие диуретики обладают умеренной активностью, когда используются как средство монотерапии, потому что собирательная трубочка реабсорбирует только 1–5% фильтрованного натрия. Однако *их действие может потенцироваться диуретиками, действующими на более высоких уровнях нефрона (в частности, петлевыми)*. Калийсберегающие мочегонные средства иногда используются в комбинации с тиазидами, чтобы противодействовать потере калия.

Триамтерен и **амилорид** — слабые диуретики, действуют, соответственно, 12 и 24 ч. Их применяют в комбинациях с мочегонными средствами, которые способствуют выведению K^+ и Mg^{2+} из организма (тиазиды, нетиазидные и петлевые диуретики).

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, гиперкалиемия.

Амилорид и триамтерен — ***препараты выбора для лечения синдрома Лиддла (Liddle)*** — редкой менделевской формы гипертонии, имеющей в основе мутации β- или γ-субъединицы ENaC. Амилорид в настоящее время в РЗЛС РФ аннулирован.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Спиронолактон (Верошпирон▲, альдактон®) препятствует действию альдостерона и таким образом увеличивает выведение Na^+, задерживает выведение K^+ и Mg^{2+}.

Спиронолактон — умеренно эффективный диуретик. Выраженность диуретического эффекта растет при повышении уровня альдостерона. В организме спиронолактон превращается в активный метаболит. Диуретический эффект препарата развивается в течение 2—3 сут и сохраняется несколько дней.

Показания к применению: отеки, артериальная гипертензия. Используют также в качестве корректора диуретиков, которые вызывают гипокалиемию и гипомагниемию.

Побочные эффекты спиронолактона: тошнота, рвота, диарея, головная боль, гиперкалиемия, импотенция, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

25.3. ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

Ингибиторы карбоангидразы, представленные **ацетазоламидом** (Диакарбом▲), угнетают реабсорбцию натрия за счет неконкурентного и обратимого угнетения цитоплазматической карбоангидразы II проксимальных канальцев и люминальной карбоангидразы IV (рис. 25.6).

Ингибирование карбоангидразы приводит к повышению доставки бикарбоната натрия к дистальным сегментам нефрона. Большая часть бикарбоната натрия первоначально экскретируется, приводя к быстрому уменьшению объема плазмы (диурез). Однако через несколько дней применения препарата мочегонный эффект уменьшается. Это обусловлено тем, что за счет недостаточно изученных механизмов компенсаторно увеличивается реабсорбция $NaHCO_3$ и NaCl в дистальных сегментах нефрона.

Использование ингибиторов карбоангидразы часто вызывает незначительный или умеренный *метаболический ацидоз*, возникающий не только из-за угнетения секреции H^+ в проксимальных канальцах, но также вследствие ингибирования карбоангидразы в секретирующих кислоты вставочных клетках собирательных трубочек.

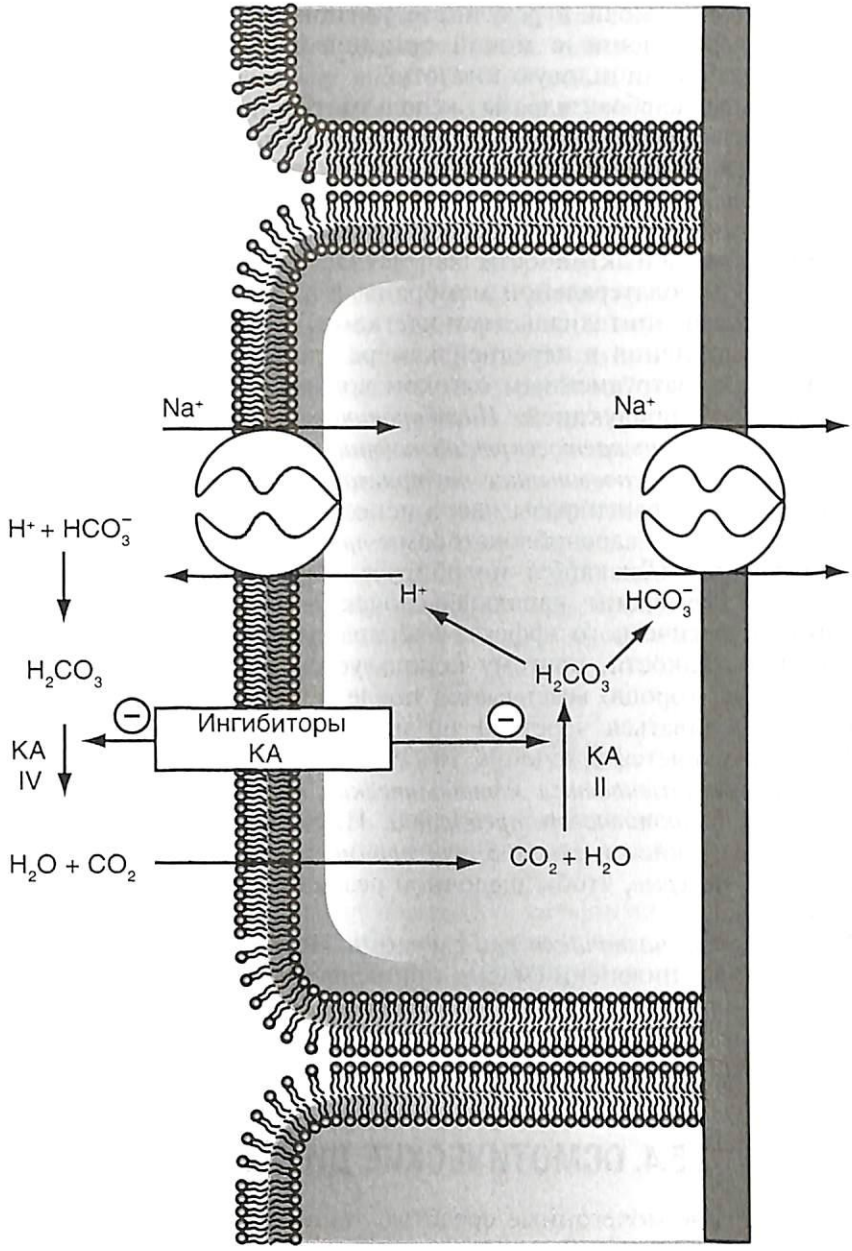

Рис. 25.6. Механизм действия ингибиторов карбоангидразы (пояснения в тексте): КА — карбоангидраза

Подщелачивание мочи в результате ингибирования карбоангидразы увеличивает выделение с мочой органических кислотных анионов, включая ацетилсалициловую кислоту.

Ингибиторы карбоангидразы используются также в офтальмологии. Эпителий ресничного тела передней камеры глаза секретирует натрия хлорид в водянистую влагу. Эта секреция NaCl требует активности карбоангидразы, потому что часть базолатерального захвата ионов хлора цилиарным эпителием требует сочетанного $Cl^--HCO_3^-$ и Na^+-H^+ обмена и активности $Na^+-HCO_3^-$-симпорта. Котранспортер Na^+-K^+-$2Cl^-$ базолатеральной мембраны NKCC1 осуществляет захват Cl^- цилиарными эпителиальными клетками. Для глаукомы характерно увеличение давления в передней камере глаза, что обычно обусловлено частично затрудненным оттоком водянистой влаги, а иногда — ее избыточной продукцией. *Ингибирование карбоангидразы в ресничном эпителии уменьшает секрецию водянистой влаги и может таким образом уменьшить повышенное внутриглазное давление.* Липофильные ингибиторы карбоангидразы часто используются местно в комбинации с местными β-адреноблокаторами *при лечении глаукомы.*

Ацетазоламид (Диакарб▲) ингибирует карбоангидразу — фермент апикальной мембраны канальцев почек и ресничного тела глаза. Помимо диуретического эффекта препарат уменьшает выработку внутриглазной жидкости, поэтому используется при лечении глаукомы. Ацетазоламид хорошо всасывается после приема внутрь. Эффект его начинает развиваться через 40–60 мин, достигает максимума через 2–4 ч и сохраняется в течение 10–12 ч. *При длительном применении* ацетазоламида *развивается метаболический ацидоз, который снижает диуретическую активность препарата.* Именно поэтому для поддержания эффективности *после 5 сут приема препарата следует делать двухдневный перерыв*, чтобы щелочной резерв крови вернулся к исходному уровню.

Ацетазоламид *назначают при* глаукоме, повышенном внутричерепном давлении, эпилепсии (малых припадках у детей), горной болезни и т.д.

Местно (в виде глазных капель) при глаукоме применяют и другой ингибитор карбоангидразы — **дорзоламид** (Трусопт▲).

25.4. ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ

Осмотические мочегонные средства, такие как маннитол, — относительно небольшие молекулы, которые фильтруются в клубочке, но не реабсорбируются. Таким образом, они увеличивают осмотическое давление в канальцах, ограничивая реабсорбцию воды через

водопроницаемые сегменты нефрона. ***Эффект осмотических средств максимально проявляется в проксимальных канальцах, где происходит изоосмотическое всасывание воды.*** Потеря воды, превышающая экскрецию натрия, может иногда приводить к нежелательной гипернатриемии. В то же время увеличенный объем мочи, обусловленный осмотическим диурезом, может вызвать энергичный натрийурез. Поэтому рекомендуется тщательно контролировать клинический объем и электролитный состав плазмы.

Маннитол — высокоэффективный диуретик, который плохо проникает через стенку капилляра, не метаболизируется в организме и выделяется путем почечной фильтрации. Вводится внутривенно. Повышает осмотическое давление крови, поэтому приводит к дегидратации тканей. Маннитол препятствует реабсорбции воды в проксимальных канальцах, нисходящей части петли Генле, собирательных трубках. Из-за нарушения реабсорбции воды происходит разведение мочи и снижение концентрации в ней ионов натрия и хлора.

Маннитол эффективен *при олигурии, обусловленной кровопотерей, травмами, ожогами, в случаях, когда другие диуретики малоэффективны.*

Показания к применению: отек мозга, тяжелые приступы глаукомы, олигурия при травмах, ожогах, форсированный диурез.

Побочные эффекты: слабость, сухость во рту, тахикардия, судорожные реакции.

25.5. МЕТИЛКСАНТИНЫ

Аминофиллин (Эуфиллин▲) нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора, увеличивает выведение калия, не влияет на кислотно-основное состояние крови.

Кроме того, аминофиллин повышает почечный кровоток и усиливает клубочковую фильтрацию. Препарат способен расслаблять гладкие мышцы бронхов и поэтому преимущественно применяется в качестве бронхорасширяющего средства (см. «Средства, применяемые при бронхиальной астме»).

Глава 26

Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия

ЛВ, влияющие на миометрий, могут усиливать или уменьшать ритмическую (чередование сокращений и расслаблений) сократительную активность и/или тонус мускулатуры матки. Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется вегетативной (симпатической и парасимпатической) нервной системой и различными гуморальными факторами.

В мембране гладкомышечных клеток матки находятся м-холинорецепторы, α-адренорецепторы и внесинаптические β_2-адренорецепторы (с последними связываются циркулирующие в крови катехоламины и экзогенные адреномиметики).

Стимуляция м-холинорецепторов и α-адренорецепторов повышает сократительную активность миометрия, а стимуляция β_2-адренорецепторов, наоборот, оказывает угнетающий эффект.

Тонус и сократительную активность миометрия регулируют также окситоцин, женские половые гормоны, простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$. Окситоцин, эстрогены и простагландины оказывают ***стимулирующее***, а прогестерон — ***угнетающее*** действие на сократительную активность и тонус миометрия. Простагландины также расслабляют и расширяют шейку матки.

Во время беременности, продолжающейся 40 нед, миометрий под действием прогестерона расслаблен, а шейка матки сокращена. Это обеспечивает сохранение беременности. В поздние сроки за счет гормональной активности плаценты в крови нарастает уровень эстрогенов, под действием которых увеличивается количество окситоциновых рецепторов и повышается содержание простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$.

Простагландины и окситоцин стимулируют начало родовой деятельности, во время родов способствуют сильным ритмическим сокращениям миометрия (схваткам), а после родов повышают тонус миометрия, что ведет к инволюции (уменьшению размеров) матки и остановке послеродовых маточных кровотечений.

Для регуляции сократительной активности миометрия в медицинской практике применяют препараты вышеназванных эндогенных

веществ, — средства, воздействующие на адренорецепторы миометрия, и препараты, изменяющие влияние гормонов на матку.

26.1. СРЕДСТВА, УСИЛИВАЮЩИЕ РИТМИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ МИОМЕТРИЯ

Ритмические сокращения миометрия усиливают окситоцин и простагландины.

Препараты окситоцина выпускают в виде нативного и модифицированного гормонов — окситоцин, метилокситоцин℘, демокситоцин (дезаминокситоцин℘), а также в виде содержащих окситоцин вытяжек из задней доли гипофиза — питуитрин℘, гифотоцин℘.

Окситоцин — гормон задней доли гипофиза, естественный стимулятор родовой деятельности. В физиологических концентрациях окситоцин вызывает ритмические и тонические сокращения миометрия, при увеличении концентрации — повышает тонус гладкой мускулатуры матки.

Окситоцин вызывает и стимулирует родовую деятельность, приводя к сокращению тела матки. ***Чувствительность беременной матки к окситоцину значительно выше, чем небеременной, и возрастает с увеличением срока беременности, достигая максимума ко времени родов.***

При внутривенном введении эффект окситоцина развивается через 30–60 с и сохраняется 1–4 мин. Окситоцин не связывается с белками плазмы крови. При внутримышечном введении эффект окситоцина наступает через 3–7 мин и продолжается от 30 мин до 3 ч.

Основное *показание к применению* окситоцина — *стимуляция родов при слабой родовой деятельности.* С этой целью окситоцин вводят внутримышечно или внутривенно (часто капельно) в растворе глюкозы, дозируют в ЕД.

Окситоцин вводят также *для профилактики и остановки маточных кровотечений в послеродовом периоде.* Это применение препарата основано на сохранении чувствительности миометрия к окситоцину после родоразрешения.

Окситоцин способствует высвобождению пролактина из передней доли гипофиза и *повышает секрецию грудного молока*, а также стимулирует миоэпителиальные клетки протоков молочных желез и повышает его выделение. Поэтому препарат *применяют в форме назального спрея для стимуляции выделения молока у кормящих женщин* (используют за 2–3 мин до начала кормления).

Побочные эффекты: повышение АД, аритмия и брадикардия (у матери и плода) или гипотония и шок, а также тошнота, рвота,

аллергические реакции, бронхоспазм, гипертонус матки, преждевременная отслойка плаценты. При появлении этих симптомов введение препарата немедленно прекращают.

Противопоказания к применению: узкий таз, рубцы на матке (после перенесенного кесарева сечения, операций на шейке), неправильное положение или лицевое предлежание плода, артериальная гипертензия и почечная недостаточность у матери.

Демокситоцин (дезаминоокситоцин℞) — синтетический аналог окситоцина, содержащий дезаминированный цистеин.

Препарат обладает большей активностью, чем окситоцин. Выпускается в виде трансбуккальных таблеток, хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта. Применяется при слабости родовой деятельности, для ускорения послеродовой инволюции (уменьшения размеров) матки и для стимуляции лактации.

Питуитрин℞ — водный экстракт задней доли гипофиза убойного скота, содержащий окситоцин. Вследствие наличия вазопрессина (антидиуретический гормон) повышает АД.

Гифотоцин℞ — препарат задней доли гипофиза убойного скота, в основном содержащий окситоцин. Питуитрин℞ и гифотоцин℞ можно использовать по тем же показаниям, что и окситоцин. Препараты вводят подкожно и внутримышечно, дозируют в ЕД. В настоящее время применение этих препаратов ограничено, в РЗЛС РФ они аннулированы.

Для стимуляции родов также применяются препараты простагландина E_2 — динопростон и простагландина $F_{2\alpha}$ — динопрост. Эти препараты оказывают выраженное стимулирующее влияние на матку, вызывая ее ритмические сокращения и повышая тонус миометрия на всех сроках беременности.

В отличие от окситоцина, с увеличением срока беременности действие простагландинов на матку не усиливается. Другое отличие действия простагландинов от действия окситоцина заключается в том, что они способствуют раскрытию шейки матки и потому могут применяться для прерывания беременности по медицинским показаниям во втором триместре. Простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 быстро метаболизируются в сосудах легких, а также в почках, селезенке, жировой ткани и кишечнике. Около 97% внутривенно введенного простагландина E_2 исчезает из плазмы через 90 с.

Динопрост (Энзапрост-Ф▲) оказывает выраженное стимулирующее влияние на миометрий на всех сроках беременности и при любой степени раскрытия шейки матки. Он вызывает ритмические сокращения тела матки, расслабление и сглаживание шейки. *Используется для медицинских абортов* — при сроках беременности до 15 нед препарат вводят интраамниально, после 15 нед — экстраамниально. При слабости родовой деятельности препарат вводят внутривенно капельно.

Динопрост может вызвать бронхоспазм (в особенности у больных бронхиальной астмой), повышает тонус сосудов легких, усиливает моторику ЖКТ и вызывает диарею. Другие *побочные эффекты* — аритмии, колебания АД (в больших дозах — повышение АД).

Динопростон (простенон®, простин E_2®) — синтетический аналог простагландина E_2, вызывает повышение ритмических сокращений и тонуса миометрия, расслабляет шейку матки. В отличие от динопроста расширяет просвет бронхов и сосуды легких, понижает АД. По действию на моторику кишечника сходен с динопростом. Динопростон *применяют для стимуляции родовой деятельности.* Препарат вводят внутрь и внутривенно в виде инфузий, возможно также применение вагинального геля (простин E_2®). Для медицинского прерывания беременности препарат вводят внутривенно инфузионно.

Побочные эффекты — тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела (поскольку простагландин E_2 стимулирует центр терморегуляции в гипоталамусе), головная боль, озноб, гипотензия.

Простагландины могут вызвать *чрезмерную стимуляцию сокращений миометрия, приводящую к нарушению кровоснабжения матки и плаценты.* При передозировке прекращают введение ЛВ, удаляют препарат из влагалища, применяют ингаляционно кислород, β_2-адреномиметики.

26.2. СРЕДСТВА, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС МИОМЕТРИЯ

К этим средствам относят алкалоиды спорыньи — эргометрин (эргометрина малеат®) и эрготамин (корнутамин®, ригетамин®, эрготамина тартрат®), а также котарнина хлорид® (стиптицин®).

Алкалоиды спорыньи (*Secale cornutum*) содержатся в покоящейся стадии гриба *Claviceps purpurea*, паразитирующего на ржи. Вызывают стойкое тоническое сокращение миометрия. Алкалоиды применяют *для остановки маточных кровотечений и для инволюции матки после родов.* Их кровоостанавливающее действие основано на ***механическом сжатии стенок сосудов при сокращении миометрия***.

Для ускорения родовой деятельности алкалоиды спорыньи *не применяют*, поскольку спазм миометрия может вызвать асфиксию плода.

Эргометрин — природный алкалоид спорыньи, агонист $5HT_{2A}$-рецепторов. Подавляет секрецию пролактина и тормозит секрецию молока. Применяется при маточных кровотечениях и для снижения тонуса матки после родов или аборта. Вводят внутримышечно, внутривенно или внутрь.

Побочные эффекты — головная боль, галлюцинации, боли в животе, тошнота, диарея.

Эргометрин *противопоказан* при беременности и во время родов (до отделения последа).

Эрготамин применяют по тем же показаниям, что и эргометрин. Кроме того, препарат уменьшает пульсовые колебания сосудов головного мозга, поэтому применяется *для лечения мигрени и других видов сосудистой головной боли.*

При отравлении спорыньей (эрготизм) возникают яркие галлюцинации, стойкий спазм сосудов конечностей и повреждение их эндотелия, что может привести к гангрене. Часто наблюдаются тошнота, рвота и понос.

Стиптицин℗ (котарнина хлорид℗) — синтетическое производное дигидроизохинолина. Применяют внутрь и парентерально, а также местно в виде 1—2% водного раствора для остановки небольших кровотечений.

26.3. СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Эти средства применяют для предупреждения и прекращения преждевременной родовой деятельности (токолитические средства, токолитики) с целью сохранения беременности при угрозе выкидыша и преждевременных родах (в III триместре беременности).

Лекарственные средства, снижающие тонус шейки матки, назначают *для ускорения родоразрешения*, *при диагностических и лечебных манипуляциях в полости матки* и т.д.

Классификация

- β_2-Адреномиметики:
  - ✧ гексопреналин (Гинипрал▲);
  - ✧ сальбутамол;
  - ✧ фенотерол (Беротек▲, партусистен®).
- Гестагены:
  - ✧ ацетомепрегенол + этинилэстрадиол (эгестренол®);
  - ✧ гидроксипрогестерона капроат (Оксипрогестерона капронат▲).
- Средства для наркоза и анксиолитики:
  - ✧ диазепам.
- Миотропные спазмолитики:
  - ✧ магния сульфат.
- Антагонисты окситоциновых рецепторов:
  - ✧ атосибан℗.

- Блокаторы кальциевых каналов:
  - ✧ нифедипин

Гексопреналин — селективный агонист β_2-адренорецепторов с выраженным и длительным действием.

Препарат используется:

- при преждевременных родах в случае маточных сокращений без укорочения и расширения шейки матки;
- для торможения преждевременных схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытии зева матки;
- для иммобилизации матки перед, во время и после наложения акушерских щипцов и перед кесаревым сечением;
- для быстрого подавления схваток при родах в случае острой внутриматочной асфиксии плода (фетальный дистресс);
- перед ручным поворотом плода из поперечного положения;
- в случае выпадения (пролапса) пуповины;
- при осложненной родовой деятельности.

Противопоказания (для всех β_2-адреномиметиков): гиперчувствительность, тяжелое маточное кровотечение, преждевременная отслойка плаценты, инфекционные поражения эндометрия; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, щитовидной железы, закрытоугольная форма глаукомы.

Побочные эффекты: легкий тремор (более выраженный на руках), чувство напряжения скелетной мускулатуры, расширение периферических сосудов, головная боль, сердцебиение (при повышенной чувствительности к β_2-адреномиметикам). Редко отмечают кратковременные мышечные судороги, аллергические реакции, снижение диуреза. В первые дни приема препарата возможно временное снижение концентрации кальция в плазме.

В акушерской практике стимуляторы β_2-адренорецепторов ***несовместимы*** *с алкалоидами спорыньи и средствами, содержащими кальций, витамин Е.*

Сальбутамол — селективный агонист β_2-адренорецепторов миометрия. В терапевтических дозах не оказывает выраженного воздействия на β_1-адренорецепторы сердца и других внутренних органов (не вызывает понижения тонуса мочевого пузыря). *Применяется при угрожающем аборте в III триместре беременности.*

Фенотерол — стимулятор β_1- и β_2-адренорецепторов. Применяется при угрозе преждевременных родов, дискоординации сократительной деятельности (сократительная атаксия) и чрезмерном напряжении матки, для расслабления матки при оперативных вмешательствах у беременных.

Ацетомепрегенол + этинилэстрадиол (эгестренол®) ослабляет физиологические эффекты окситоцина, уменьшает возбудимость и сократимость миометрия. Назначают внутрь в таблетках *при привычных и угрожающих выкидышах в I триместре беременности, нарушениях менструального цикла и для контрацепции.* Побочные эффекты — тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез.

Гидроксипрогестерона капроат выпускают в форме масляного раствора для инъекций, используют при привычных и угрожающих выкидышах в первой половине беременности, при раке матки и раке молочной железы. *Противопоказан во второй половине беременности.* Применение гидроксипрогестерона сопровождается выраженной тахикардией.

Диазепам — анксиолитик (транквилизатор), который применяют при угрожающих преждевременных родах с риском аборта (только после I триместра беременности).

Магния сульфат подавляет сократительную активность миометрия, оказывает спазмолитическое миотропное действие, обусловленное функциональным антагонизмом ионов Mg^{2+} и Ca^{2+}. В акушерской практике применяют *при эклампсии для снижения АД, для профилактики и устранения судорог.* Вводят парентерально.

Атосибан℗ — антагонист окситоциновых рецепторов, показан при угрозе прерывания беременности. В России не зарегистрирован.

Нифедипин — в настоящее время проходят клинические исследования возможности применения этого препарата с целью снижения сократительной активности миометрия

26.4. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ТОНУС ШЕЙКИ МАТКИ

В первом периоде родов сократительная активность миометрия возрастает одновременно с раскрытием шейки матки. В случае отставания раскрытия шейки матки необходимо применять ЛВ, ускоряющие этот процесс. В настоящее время с этой целью чаще используют препараты простагландинов (динопрост и динопростон), реже — м-холиноблокаторы (атропин).

Глава 27

Средства, влияющие на функции органов пищеварения

27.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕТИТ

Аппетит и чувство голода регулируются центрами голода и насыщения в гипоталамусе. Стимуляция норадренергической передачи в головном мозге угнетает центр голода, а стимуляция серотонинергической передачи активирует центр насыщения.

Среди лекарственных средств, влияющих на аппетит, различают:

- средства, стимулирующие аппетит;
- средства, снижающие аппетит (анорексигенные средства).

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АППЕТИТ

К препаратам этой группы относят:

- горечи (аира корневища, одуванчика лекарственного корни, полыни горькой трава);
- средства, содержащие эфирные масла (алталекс®, Персен▲).

Горечи (*amara*) — средства растительного происхождения, содержащие гликозиды с горьким вкусом. Механизм действия горечей был изучен академиком И.П. Павловым. Он показал, что усиление секреции пищеварительных желез при раздражении горечами вкусовых рецепторов слизистой оболочки полости рта (стимулированная секреция) проявляется только на фоне приема пищи.

Горечи назначают больным с пониженным аппетитом за 15–20 мин до еды.

Алталекс® — комбинированный препарат, содержащий смесь эфирных масел мелиссы, мяты перечной, фенхеля, мускатного ореха, гвоздики, чабреца, сосновой хвои, аниса, шалфея, корицы и лаванды в разбавленном этаноле. Стимулирует аппетит, а также оказывает седативное, спазмолитическое, желчегонное действие, снижает газообразование в кишечнике.

Препарат применяют при снижении аппетита, метеоризме, болях в желудке и кишечнике, нарушении желчевыделения.

Персен[▲] — капсулы, содержащие экстракты валерианы, перечной и лимонной мяты. Препарат повышает аппетит, оказывает седативное и снотворное действие.

Назначают Персен[▲] *при повышенной утомляемости, раздражительности и связанном с ними снижении аппетита.*

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата.

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ АППЕТИТ (АНОРЕКСИГЕННЫЕ СРЕДСТВА)

Эти средства используют *при лечении алиментарного ожирения.* Систематическое применение анорексигенных препаратов облегчает соблюдение диеты и способствует снижению избыточной массы тела.

К анорексигенным средствам относят:

- стимуляторы норадренергической передачи в ЦНС:
  - ✧ амфепрамон (фепранон[Р]);
- стимуляторы серотонинергической передачи в ЦНС:
  - ✧ флуоксетин (Прозак[▲]);
- стимуляторы норадренергической и серотонинергической передачи в ЦНС:
  - ✧ сибутрамин;
- блокаторы желудочной и панкреатической липазы:
  - ✧ орлистат.

Амфепрамон — производное амфетамина, стимулирует норадренергическую передачу в ЦНС за счет высвобождения норадреналина из пресинаптических окончаний и нарушения его обратного нейронального захвата.

Механизм анорексигенного действия препарата основан на ***подавлении активности центра голода***. Амфепрамон обладает избирательным анорексигенным действием, т.е. оказывает слабое возбуждающее влияние на ЦНС и незначительное — на периферические адренергические синапсы. Тем не менее при использовании препарата возможны тахикардия, повышение АД, беспокойство, нарушение сна, развитие привыкания и лекарственной зависимости.

Флуоксетин — антидепрессант, избирательно нарушающий обратный нейрональный захват серотонина. Стимуляция серотонинергических синапсов в ЦНС ***активирует центр насыщения***.

Сибутрамин стимулирует норадренергические и серотонинергические синапсы в ЦНС (нарушает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина) и, таким образом, ***угнетает центр голода***

и стимулирует центр насыщения. Из *побочных эффектов* отмечают повышение АД, тахикардию, нарушение сна, головную боль.

27.2. РВОТНЫЕ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Рвота — защитный акт, освобождающий желудок от раздражающих и токсических веществ. Рвота развивается ***при возбуждении рвотного центра в продолговатом мозге***. Возбуждение рвотного центра возникает при раздражении вестибулярного аппарата (болезнь движения), рецепторов глотки и слизистой оболочки желудка. Кроме того, рвотный центр возбуждается при стимуляции хеморецепторов ***триггерной (пусковой) зоны***, расположенной на дне IV желудочка мозга.

Особенности иннервации

- В рвотном центре содержатся $м_1$-холинорецепторы.
- В триггерной зоне — D_2-рецепторы и 5-$НТ_3$-рецепторы.
- В вестибулярных ядрах — $м_1$-холинорецепторы и $Н_1$-рецепторы.
- В висцеральной афферентной системе, возбуждаемой стимулами от глотки и желудка, — 5-$НТ_3$-рецепторы.

РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Апоморфин℘ — полусинтетический алкалоид, производное морфина. Апоморфин℘ оказывает стимулирующее влияние на D_2-рецепторы триггерной зоны рвотного центра. Вводят подкожно, препарат быстро проникает в мозг, рвота развивается через 5—10 мин. Метаболизируется в печени, выводится почками.

Апоморфин℘ *применяют при острых отравлениях*, а также для выработки отрицательного условного рефлекса при лечении хронического алкоголизма.

Противопоказания: тяжелые заболевания сердца, открытые формы туберкулеза легких, легочные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органические заболевания ЦНС.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

- Блокаторы D_2-рецепторов:
  - ✧ метоклопрамид (реглан®, Церукал▲);
  - ✧ домперидон (Мотилиум▲);
  - ✧ тиэтилперазин (Торекан▲).
- Блокаторы 5-$НТ_3$-рецепторов:
  - ✧ ондансетрон (Зофран▲);
  - ✧ трописетрон (Навобан▲);

- ✧ гранисетрон (Китрил▲);
- ✧ доласетрон℞.

- Блокаторы H_1-рецепторов:
  - ✧ меклозин;
  - ✧ дименгидринат.
- Блокаторы м-холинорецепторов:
  - ✧ скополамин (аэрон℞).
- Кортикостероиды:
  - ✧ дексаметазон.
- Каннабиноиды:
  - ✧ дронабинол℞;
  - ✧ набилон℞.

Метоклопрамид проникает через ГЭБ и блокирует D_2-рецепторы и 5-HT_3-рецепторы триггерной зоны рвотного центра, оказывая таким образом ***центральное противорвотное действие***. Препарат также купирует икоту, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, стимулирует моторику желудка, снижает тонус пилорического сфинктера (***прокинетическое действие***).

Показания: тошнота, рвота, вызванная наркозом, лучевой терапией, побочным действием лекарств (препаратов наперстянки, цитостатиков), рвота беременных, задержка эвакуации содержимого желудка.

Домперидон — селективный блокатор D_2-рецепторов, оказывает противорвотное и прокинетическое действие. В отличие от метоклопрамида плохо проникает через ГЭБ и не вызывает центральных побочных эффектов.

Тиэтилперазин — производное фенотиазина, блокатор центральных D_2-рецепторов. ***Угнетает активность рвотного центра и его триггерной зоны***. Эффективен при рвоте любого происхождения.

Показания: тошнота и рвота, вестибулярные нарушения, головокружение, морская болезнь. Можно назначать курсом 2—4 нед.

Ондансетрон — блокатор центральных и периферических 5-HT_3-рецепторов, *предупреждает и устраняет рвоту, связанную с химиотерапией и лучевой терапией* злокачественных новообразований. Аналогичное действие оказывают трописетрон и гранисетрон.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, I триместр беременности, кормление грудью.

Побочные действия: головная боль, запор, головокружение, гипотензия, аллергические реакции.

Меклозин — блокатор центральных H_1-рецепторов и $м_1$-холинорецепторов, *купирует рвоту при морской и воздушной болезни, а также вызванную лучевой терапией*. Эффект развивается быстро и продолжается около 24 ч. В настоящее время аннулирован в РЗЛС РФ. Димегидринат, блокатор H_1-рецепторов, эффективен как средство профилактики болезни движения.

Аэрон℗ — смесь камфарно-кислых солей алкалоидов скополамина и гиосциамина, оказывающих ***центральное и периферическое м-холиноблокирующее действие***.

Применяют для профилактики и лечения морской и воздушной болезни, внезапных приступов головокружения. Препарат *противопоказан* при глаукоме.

Из *побочных эффектов* возможны жажда, сухость во рту.

Дексаметазон — глюкокортикоид. Механизм противорвотного действия неизвестен, возможно, эффект обусловлен блокадой синтеза простагландинов. Препарат, как правило, используется в комбинации с другими противорвотными средствами.

Дронабинол℗ и **набилон**℗ — производные марихуаны. *Используют при рвоте, вызванной химиотерапией.* Однако побочные эффекты (дисфория, галлюцинации, дезориентация) не позволяют использовать эти препараты как средства первой линии.

27.3. АНТАЦИДНЫЕ И АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Антацидные средства — средства, нейтрализующие соляную кислоту в желудке.

Антисекреторные средства — средства, подавляющие секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка.

Секреция соляной кислоты в желудке — сложный процесс, контролируемый ЦНС и гуморально. Регулируют секрецию ионов H^+ в просвет желудка обкладочными (париетальными) клетками желудка ***нейрональная*** (ацетилхолин), ***паракринная*** (гистамин) и ***гуморальная*** (гастрин) ***системы***.

Дополнительным фактором регуляции секреции соляной кислоты служит ***холинергическая система энтерохромаффинных клеток желудка***. Ацетилхолин, выделяемый окончаниями парасимпатических волокон этой системы, стимулирует $м_1$-холинорецепторы энтерохромаффинных клеток и таким образом увеличивает секрецию ими гистамина.

На базолатеральной стороне мембраны обкладочных клеток расположены $м_3$-холинорецепторы, H_2-гистаминовые и $ССК_2$-холецистокининовые рецепторы, стимулирующие секрецию ионов водорода. Возбуждение этих рецепторов за счет цАМФ- и кальцийзависимых механизмов активирует H^+-, K^+-зависимую АТФазу («протоновый насос»). H^+-, K^+-зависимая АТФаза обеспечивает обмен через мембрану обкладочной клетки протонов из цитоплазмы на ионы K^+. При этом градиент pH составляет от 7,8 внутри клетки до 0,8 снаружи.

Основной механизм защиты слизистой оболочки желудка от агрессивной кислой среды — продукция слизи (гидрофильных гликопротеинов). Слизь формирует комплекс, защищающий эпителий желудка от ферментов и кислоты. Продукция слизи требует интенсивного кровоснабжения и ***контролируется простагландинами*** E_2 и I_2, угнетающими секрецию соляной кислоты. Интенсивное кровоснабжение также обеспечивает удаление соляной кислоты, проникающей через слой слизи.

Еще одним защитным фактором служит продукция гидрокарбонатов поверхностными клетками слизистой оболочки желудка.

Увеличение секреции соляной кислоты, а также дисбаланс между секрецией и защитными свойствами слизистой оболочки приводят к развитию желудочно-пищеводного рефлюкса и/или язвенной болезни желудка.

Защитные свойства слизистой оболочки снижает инфицирование бактерией *Helicobacter pylori*, которая адгезируется на клетках эпителия желудка. В двенадцатиперстной кишке *H. pylori* закрепляется при метаплазии эпителия. Кислотоустойчивость бактерии обеспечивается способностью продуцировать мочевину, которая нейтрализует соляную кислоту вокруг микроорганизма. Однако образующийся при этом гидрохлорид аммония повреждает эпителий желудка. Для устранения инфицированности *H. pylori* применяют антибактериальные средства. Для профилактики и лечения гиперацидных состояний применяют антацидные и антисекреторные средства.

АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация антацидных средств

- Всасывающиеся антациды:
  - ✧ натрия гидрокарбонат;
  - ✧ кальция карбонат;
  - ✧ магния оксид.
- Невсасывающиеся антациды:
  - ✧ алгелдрат;
  - ✧ алгелдрат + магния гидроксид (Алмагель▲, Маалокс▲).
- Адсорбирующие антациды (см. п. 27.3, подраздел «Гастроцитопротекторы»):
  - ✧ висмута субнитрат;
  - ✧ Викалин▲;
  - ✧ Викаир▲.

Антациды нейтрализуют соляную кислоту. Действие препаратов непродолжительно (30–60 мин). *Антацидные средства применяют для купирования боли и изжоги при обострении язвенной болезни.* При систе-

матическом лечении язвенной болезни антациды принимают через 1–3 ч после еды и на ночь в дозе 0,5–1,0 г, растворив в 1/2 стакана воды.

Натрия гидрокарбонат (пищевая сода) — всасывающееся быстродействующее антацидное средство. В процессе взаимодействия препарата с соляной кислотой в полости желудка *образуется углекислый газ*, воздействие которого на стенку желудка приводит к *вторичному повышению желудочной секреции*. При частых повторных приемах натрия гидрокарбонат может вызвать алкалоз.

Показания к применению: гиперацидные состояния, изжога, метаболический ацидоз.

Противопоказания: алкалоз.

Побочные эффекты: снижение аппетита, отрыжка, рвота.

Кальция карбонат (мел осажденный) — плохо всасывающееся антацидное средство средней эффективности. Быстро нейтрализует соляную кислоту *с образованием углекислого газа* и всасывающегося кальция хлорида. Оказывает выраженный *антидиарейный эффект*.

Магния оксид (магния окись, жженая магнезия) нейтрализует соляную кислоту желудочного сока *без образования углекислого газа*. Попадая в кишечник, препарат оказывает *слабительный эффект*, поэтому его применяют при гиперацидных состояниях, сопровождающихся запором.

Алгелдрат (гидроксид алюминия) — антацидное, адсорбирующее и обволакивающее лекарственное средство, нейтрализующее соляную кислоту *без образования углекислого газа*. Может вызывать запор.

Алмагель▲ — комбинация гидроксида алюминия и магния оксида с добавлением D-сорбитола. Обладает антацидным, обволакивающим, абсорбирующим, слабительным и желчегонным действием. Гелевая форма создает условия для равномерного распределения препарата по слизистой оболочке желудка. Алмагель А▲ — комбинация алмагеля с местным анестетиком анестезином. *Препарат применяют при гиперацидных состояниях, сопровождающихся болью, тошнотой и рвотой.*

Маалокс▲ — комбинация гидроксида алюминия и гидроксида магния, с добавлением сорбитола и маннита. Выпускают в форме таблеток и суспензии для приема внутрь. Кроме антацидного действия маалокс *стимулирует синтез простагландина* E_2 *и поэтому увеличивает выработку защитной слизи в желудке*, предохраняя слизистую оболочку от действия соляной кислоты и пепсина.

Алюминийсодержащие невсасывающиеся антациды образуют в тонкой кишке нерастворимые соли фосфата алюминия и таким образом препятствуют абсорбции фосфатов. Дефицит фосфатов проявляется слабостью, недомоганием, угнетением синтеза витамина D_3. В тяжелых случаях развиваются остеопороз, поражения почек и

головного мозга, поэтому *длительность курса лечения такими препаратами не должна превышать 2 нед.*

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ СРЕДСТВА

Классификация антисекреторных средств

- Блокаторы H_2-рецепторов:
  - ✧ циметидин;
  - ✧ ранитидин;
  - ✧ фамотидин;
  - ✧ низатидин;
  - ✧ роксатидин.
- Блокаторы H^+-, K^+-зависимой АТФазы («протоновой помпы»):
  - ✧ омепразол;
  - ✧ лансопразол;
  - ✧ рабепразол;
  - ✧ пантопразол.
- М-холиноблокаторы:
  - ✧ неселективные м-холиноблокаторы (атропин, платифиллин)
  - ✧ селективные $м_1$-холиноблокаторы (пирензепин).

Блокаторы H_2-рецепторов

Блокаторы H_2-рецепторов — одна из наиболее эффективных и широко применяемых групп противоязвенных средств. Препараты этой группы устраняют влияние гистамина, выделяемого энтерохромаффинными клетками.

Оказывают выраженное антисекреторное действие — снижают базальную (днем, в покое, вне приема пищи) секрецию соляной кислоты, уменьшают выделение кислоты в ночное время, тормозят выработку пепсина (рис. 27.1).

Циметидин — блокатор H_2-рецепторов I поколения. В настоящее время в РЗЛС РФ аннулирован.

Применяют при язве двенадцатиперстной кишки и язве желудка с повышенной кислотностью.

Побочные эффекты: галакторея (у женщин), импотенция и гинекомастия (у мужчин), диарея, нарушения функции печени и почек.

Циметидин — ингибитор микросомального окисления, угнетает активность цитохрома Р450. Резкая отмена препарата приводит к синдрому «отмены» — рецидиву язвы.

Ранитидин — блокатор H_2-рецепторов II поколения. Как антисекреторное средство эффективнее циметидина, действует более

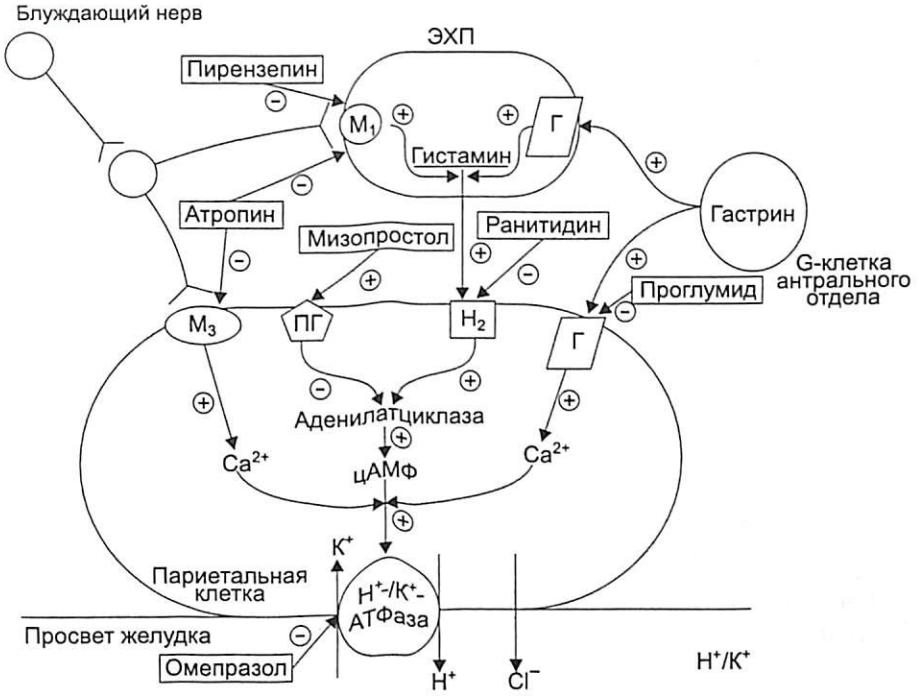

Рис. 27.1. Регуляция секреции соляной кислоты в желудке

продолжительно (10–12 ч), поэтому его принимают 2 раза в сутки. Практически не вызывает побочных эффектов (возможны головная боль, запор), не угнетает микросомальное окисление.

Фамотидин — блокатор H_2-рецепторов III поколения. При обострении язвенной болезни назначается 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты.

Низатидин (блокатор H_2-рецепторов IV поколения) и **роксатидин** (H_2-гистаминоблокатор V поколения) стимулируют выработку защитной слизи и нормализуют моторную функцию ЖКТ.

Блокаторы H^+-, K^+-зависимой АТФазы

H^+-, K^+-зависимая АТФаза («протоновый насос», «протоновая помпа») — фермент, обеспечивающий секрецию соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки желудка за счет обмена протонов на ионы калия. ***Активность H^+-, K^+-зависимой АТФазы в клетке контролируется медиаторами*** (гистамином, гастрином,

ацетилхолином) через соответствующие рецепторы (см. рис. 27.1). Блокада этого фермента приводит к эффективному угнетению синтеза соляной кислоты париетальными клетками.

Используемые в настоящее время блокаторы протоновой помпы ингибируют фермент ***необратимо***, секреция кислоты восстанавливается лишь после синтеза фермента *de novo*. Препараты этой группы наиболее эффективно угнетают секрецию соляной кислоты.

Омепразол — производное бензимидазола. Эффективно подавляет секрецию соляной кислоты за счет необратимой блокады H^+-, K^+-зависимой АТФазы обкладочных клеток желудка. Однократный прием препарата угнетает секрецию соляной кислоты более чем на 90% в течение 24 ч.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, активация цитохрома Р450, возможность развития атрофии слизистой оболочки желудка. При ахлоргидрии на фоне назначения омепразола повышается секреция гастрина, что может привести к гиперплазии энтерохромаффинных клеток желудка (у 10–20% больных). Именно поэтому *препарат назначают* ***только*** *при обострении язвенной болезни* (продолжительность курса не более 4–8 нед).

Лансопразол, рабепразол и пантопразол сходны с омепразолом. Длительность действия препаратов составляет 1,5–2 ч, однако, поскольку для синтеза нового фермента необходимо как минимум 18 ч, препараты можно принимать 1 раз в сутки.

Учитывая немаловажное значение *H. pylori* в патогенезе развития язвы желудка, блокаторы H^+-, K^+-зависимой АТФазы комбинируют с антибактериальными средствами (амоксициллином, кларитромицином, метронидазолом).

М-холиноблокаторы уменьшают влияние парасимпатической системы на париетальные клетки слизистой оболочки желудка и энтерохромаффиноподобные клетки, регулирующие активность париетальных клеток. Именно поэтому м-холиноблокаторы снижают секрецию соляной кислоты.

Неселективные м-холиноблокаторы недостаточно эффективно угнетают секрецию обкладочных клеток. Кроме того, они вызывают ряд побочных эффектов (сухость во рту, расширение зрачков, паралич аккомодации, тахикардию) и поэтому в настоящее время при язвенной болезни применяются редко.

Энтерохромаффинные клетки секретируют гистамин, а G-клетки — гастрин. Гастрин и гистамин стимулируют соответствующие рецепторы париетальных клеток и активируют секрецию ими соляной кислоты.

Пирензепин (Гастроцепин▲) избирательно блокирует $м_1$-холинорецепторы энтерохромаффинных клеток и G-клеток, располо-

женных в стенке желудка. Блокада $м_1$-холинорецепторов энтерохромаффиноподобных клеток угнетает секрецию соляной кислоты. Пирензепин плохо проникает через гистогематические барьеры и практически лишен побочных эффектов, типичных для холиноблокаторов (возможна сухость во рту).

ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТОРЫ

Гастроцитопротекторы (*гастропротекторы*) — средства, повышающие резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к действию агрессивных факторов желудочного сока.

Классификация гастроцитопротекторов

- Средства, повышающие секрецию слизи:
  - ✧ мизопростол;
  - ✧ энпростил℘.
- Средства, образующие защитную пленку:
  - ✧ сукральфат;
  - ✧ висмута субнитрат;
  - ✧ висмута трикалия дицитрат.

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E_1. Стимулирует секрецию слизи, бикарбонатов и сурфактантоподобных ФЛ, увеличивает кровоток в стенке желудка. Применяют для профилактики и лечения эрозий и язв желудка, двенадцатиперстной кишки у лиц, принимающих НПВС и препараты ГК.

Энпростил℘ — синтетический аналог простагландина E_2. По фармакологическим свойствам близок к мизопростолу, однако лучше переносится и реже вызывает побочные эффекты.

Сукральфат — основная алюминиевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной слизистой оболочки сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы. Защитная пленка удерживается на поверхности дефекта слизистой оболочки около 6 ч. Сукральфат снижает активность пепсина, адсорбирует попадающие в желудок при гастродуоденальном рефлюксе желчные кислоты. Обладает локальными антацидными свойствами — не влияя на pH всего желудочного содержимого, нейтрализует соляную кислоту в области язвы.

Висмута субнитрат — вяжущее средство. Применяют при язве желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от состояния кислотности желудочного сока. Действует длительно, принимают внутрь 2–3 раза в сутки. При использовании препаратов висмута кал окрашивается в темно-зеленый или черный цвет.

Висмута трикалия дицитрат — коллоидный препарат висмута, образующий в кислой среде защитную пленку на поверхности эрозий и

язв за счет денатурации белков поверхности язвы. Стимулируя образование простагландина E_2, увеличивает выработку защитной слизи. Угнетает размножение *H. pylori*.

Викалин▲ — комбинированный препарат, содержащий висмута субнитрат, натрия гидрокарбонат, магния карбонат (обеспечивают антацидное и вяжущее действие), крушины ольховидной кору (оказывают слабительный эффект), рутозид и келлин (обеспечивают противовоспалительный и спазмолитический эффект).

Викаир▲ — в отличие от Викалина▲ не содержит рутозид и келлин. Викалин▲ и Викаир▲ показаны при гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Препараты принимают по 1–2 таблетке 3 раза в сутки после еды. Курс лечения — 1–3 мес.

27.4. СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА, ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В процессе переваривания пищи участвуют ферменты поджелудочной железы. При их врожденном отсутствии (первичной ферментопатии) или приобретенной количественной или функциональной недостаточности (вторичная ферментопатия) развивается синдром нарушенного пищеварения (мальдигестия).

Для лечения первичных ферментопатий обычно ***ограничивают потребление субстратов соответствующих ферментов*** — цельного молока при дефиците лактазы, грибов при дефиците трегалазы и т.д.

При вторичных ферментопатиях используют ***средства заместительной терапии***.

Различают следующие группы ферментных препаратов.

- Ферментные препараты, содержащие желчь и экстракты слизистой оболочки желудка:
  - ✧ панкреатин (панзинорм℗);
  - ✧ Фестал▲;
  - ✧ Энзистал▲.
- Ферментные препараты, не содержащие желчь:
  - ✧ панкреатин (мезим▲);
  - ✧ ораза℗;
  - ✧ чернушки дамасской семян экстракт℗ (нигедаза℗);
  - ✧ солизим℗;
  - ✧ сомилазы таблетки (растворимые в кишечнике)℗.

Ферментные препараты, содержащие желчь и ферменты поджелудочной железы, восполняют недостаточную секреторную функцию

этих органов. Они оказывают также слабительный эффект, поэтому их назначают при предрасположенности к запору. Входящие в состав этих препаратов ткани слизистой оболочки желудка содержат пепсин и катепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, стимулирующие высвобождение гастрина. Желчные кислоты, входящие в состав препаратов этой группы, эмульгируют жиры и стимулируют выделение панкреатической липазы.

Панзинорм℗ — двухслойный препарат, стимулирующий пищеварение в желудке и кишечнике.

Наружный (растворимый в желудке) слой панзинорма℗ состоит из экстракта слизистой оболочки желудка, экстракта желчи, панкреатина, аминокислот.

Внутренний слой кислотоустойчив, растворяется в кишечнике, содержит экстракт желчи и панкреатин — комплекс ферментов поджелудочной железы (липаза, амилаза, трипсин, химотрипсин).

Показания к применению: недостаточная секреторная функция желудка и кишечника (гастриты, энтероколиты), функциональная недостаточность поджелудочной железы (хронические панкреатиты), гепатиты, холециститы, расстройства пищеварения, обусловленные нарушениями диеты, состояния после операции на органах пищеварения.

Панзинорм℗ принимают по 1 драже (не разжевывая) 3–4 раза в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды.

Фестал▲ — комбинированный препарат, каждое драже которого содержит 6000 МЕ липазы, 4500 МЕ амилазы, 300 МЕ протеазы, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг желчи. Препарат обеспечивает расщепление жиров, белков, углеводов. Гемицеллюлаза способствует расщеплению целлюлозы — основной составной части растительных оболочек, что способствует улучшению пищеварения и снижению газообразования в кишечнике. Желчь оказывает желчегонное действие.

Энзистал▲ — комбинированное средство, по составу близкое к Фесталу▲.

Панкреатин — препарат поджелудочной железы крупного рогатого скота, 1 г которого содержит по 25 000 ЕД амилазы и протеазы и 20 000 ЕД липазы. Доза панкреатина зависит от степени панкреатической недостаточности (при большей степени нужна бóльшая доза препарата) и определяется содержанием в препарате липазы.

Мезим▲ — по составу и показаниям аналогичен панкреатину. Применяют по 1–3 драже перед едой 3 раза в сутки.

Ораза℗ — кислотоустойчивый комплекс амилолитических и протеолитических ферментов, получаемых из культуры гриба *Aspergillus oryzae*. Препарат не разрушается в желудке, растворяется в кишечнике (при щелочной реакции). Нормализует кишечное пищеварение,

оказывает спазмолитическое действие на мускулатуру кишечника. Назначают во время или сразу после еды.

Показания: расстройства пищеварения, сопровождающиеся угнетением пищеварительных желез, анацидные и гипоацидные гастриты, хронический спастический колит со склонностью к запору.

Нигедаза▲ — кишечнорастворимый препарат, содержащий фермент липолитического действия, получаемый из семян чернушки дамасской. Расщепляет жиры растительного и животного происхождения, активен в условиях повышенной и нормальной кислотности желудочного сока. Менее активен в условиях пониженной кислотности. *Показание — хронический панкреатит.*

Солизим℘ — липолитический фермент, полученный из культуры *Penicillium solitum*. Гидролизует растительные и животные жиры, что приводит к нормализации содержания общих липидов и липазной активности сыворотки крови. Препарат принимают при панкреатитах с пониженной липолитической активностью.

Сомилазы таблетки, растворимые в кишечнике▲, — комбинированный препарат, в состав которого входят солизим℘ и α-амилаза. Гидролизует растительные и животные жиры, расщепляет полисахариды.

Показания: липолитическая недостаточность поджелудочной железы и состояния, обусловленные нарушением диеты.

27.5. ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА

Ингибиторы протеолиза — ЛВ, подавляющие активность ферментов поджелудочной (панкреатической) железы при нарушениях проходимости ее протоков (острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, травма или рак поджелудочной железы, отек стенки двенадцатиперстной кишки после приема алкоголя). В этих условиях активируется фермент цитокиназа, стимулирующая переход протеолитических ферментов из неактивной (зимогенной) формы в активную не в просвете кишечника, а в самой железе, что приводит к «самопереариванию» поджелудочной железы и окружающих тканей.

Ингибиторы протеолиза ***инактивируют циркулирующий в крови трипсин, устраняют токсемию, блокируют свободные кинины и таким образом предупреждают прогрессирование деструктивного процесса в поджелудочной железе.*** Для достижения положительного эффекта ингибиторы ферментов применяют в достаточно больших дозах и только после определения индивидуальной переносимости препарата больным. Препараты вводят внутривенно в 5% растворе глюкозы или капельно в 0,9% растворе натрия хлорида.

Пантрипин℗ — вещество полипептидной природы, получаемое из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Обладает специфической способностью ингибировать активность трипсина, химотрипсина, калликреина, плазмина и других протеаз. Пантрипин℗ следует с осторожностью применять у больных, склонных к аллергическим реакциям. При явлениях непереносимости пантрипин℗ использовать нельзя.

Апротинин (Гордокс▲, Контрикал▲) по действию сходен с пантрипином℗. Ингибирует активность протеолитических ферментов, снижает фибринолитическую активность крови. При назначении апротинина возможны аллергические реакции.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, повышенная свертываемость крови.

27.6. ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Желчегонные средства — лекарственные средства, повышающие секрецию желчи и/или способствующие ее выходу в двенадцатиперстную кишку.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ (ХОЛЕРЕТИКИ)

Классификация холеретиков

- Препараты, содержащие желчные кислоты:
  - ✧ Холензим▲;
  - ✧ Аллохол▲;
  - ✧ лиобил℗;
  - ✧ панкреатин (панзинорм℗);
  - ✧ Фестал▲.
- Синтетические холеретики:
  - ✧ осальмид (оксафенамида таблетки®).
- Холеретики растительного происхождения:
  - ✧ бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов (Фламин▲);
  - ✧ кукурузы столбики с рыльцами;
  - ✧ шиповника плодов экстракт (Холосас▲);
  - ✧ Лив. 52▲.

Желчесодержащие холеретики

Желчесодержащие холеретики *повышают секрецию желчи за счет стимуляции секреторной функции паренхимы печени.*

Помимо этого, они также:

- стимулируют рецепторы слизистой оболочки тонкой кишки, что усиливает образование желчи;
- повышают осмотическую фильтрацию в желчные капилляры воды и электролитов;
- усиливают ток желчи по желчным путям, что предупреждает восхождение инфекции и приводит к уменьшению воспалительного процесса;
- повышают содержание в желчи холатов, что снижает возможность образования холестериновых камней.

Все препараты этой группы противопоказаны при нарушениях проходимости желчевыводящих путей (обтурационной желтухе).

Холензим▲ выпускают в таблетках, содержащих желчи сухой 0,1 г, высушенные ткани поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки убойного скота. Препарат применяют при хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Аллохол▲ — каждая таблетка содержит желчи животной сухой 80 мг, экстракта чеснока сухого 40 мг, экстракта крапивы сухого 5 мг и активированного угля 25 мг. Оказывает желчегонное действие, угнетает процессы брожения в кишечнике.

Показания: хронический гепатит, холангит, холецистит, атонический запор.

Побочные эффекты: диарея, аллергические реакции.

Лиобил℗ — препарат лиофилизированной бычьей желчи, содержит в пять раз больше желчных кислот, чем холензим и Аллохол▲.

Панзинорм℗, Фестал▲, дигестал® — средства, улучшающие пищеварение в ЖКТ.

Синтетические холеретики

Синтетические желчегонные средства обладают также противовоспалительным и антимикробным (гидроксиметилникотинамид) действием.

Осальмид — производное салициловой кислоты. Обладает способностью значительно увеличивать объем желчи, уменьшает ее вязкость, снижает уровень ХС и билирубина в крови.

Растительные холеретики

Желчегонный эффект растительных холеретиков обусловлен наличием в их составе эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов, витаминов и других веществ.

Бессмертника песчаного цветки содержат сумму флавонов. ***Настой*** цветков бессмертника песчаного принимают в теплом виде по 1/2 стакана 2–3 раза в день за 15 мин до еды. ***Сухой экстракт бессмертника*** принимают 3 раза в день перед едой. Курс лечения — 2–4 нед.

Фламин▲ — сухой концентрат бессмертника.

Кукурузы столбики с рыльцами применяют в виде:

- отвара (10 г на 200 мл воды), принимают по 1/4 стакана 3 раза в день перед едой;
- жидкого экстракта (на 70% растворе этанола), принимают по 30–40 капель 2–3 раза в день перед едой.

Курс лечения — 3–5 нед.

Холосас▲ — сироп из сгущенного водного экстракта шиповника и сахара. Принимают по 1–2 чайные ложки 2–3 раза в день перед едой в течение 2–4 нед.

Лив. 52▲ — таблетированный сбор гималайских трав, обладающий желчегонным и гепатопротекторным действием.

К растительным холеретикам относят также:

- Холагол▲ (пигменты корня куркумы и эмодин крушины);
- вахты трехлистной листья;
- одуванчика лекарственного корни;
- тмина обыкновенного плоды;
- тысячелистника обыкновенного траву;
- Цикорий обыкновенный▲;
- чистотела большого траву;
- пижмы обыкновенной цветки;
- петрушку кудрявую.

Препараты этой группы повышают секрецию желчи, уменьшают ее вязкость, ***увеличивают содержание холатов*** (бессмертник, шиповник, Холагол▲), оказывают ***противомикробное*** (бессмертник, пижма, мята), ***противовоспалительное*** (Холосас▲, шиповник), ***холеспазмолитическое*** (бессмертник, кукурузные рыльца) и ***холекинетическое*** (пижма, петрушка) действие.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЕ ЖЕЛЧИ

Классификация стимуляторов выведения желчи

- Холекинетики — повышают тонус желчного пузыря и снижают тонус желчевыводящих путей:
  - ксилит;
  - сорбитол;
  - магния сульфат;
  - карловарская соль искусственная;
  - Берберин▲;
  - пижмы обыкновенной цветки.
- Холеспазмолитики (холелитики) — снижают тонус гладкой мускулатуры желчевыводящих путей:
  - олиметин®.

Холекинетики

Холекинетики раздражают рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что вызывает выделение холецистокинина. Холецистокинин способствует сокращению желчного пузыря и расслаблению желчевыводящих путей.

Ксилит получают из хлопковой шелухи, выпускают в виде плиток по 100–200 г.

Принимают по 50–100 мл 10% раствора 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1–3 мес.

Сорбитол образуется при гидрировании глюкозы. Принимают по 50–100 мл 10% раствора 2–3 раза в день за 30 мин до еды в течение 1–3 мес.

Магния сульфат принимают в виде 20–25% раствора по 1 столовой ложке натощак в течение 10 дней.

Карловарскую соль искусственную принимают по 1 чайной ложке на стакан воды за 30 мин до еды.

Берберин▲ — алкалоид листьев барбариса. Принимают по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой в течение 3–4 нед.

Пижмы обыкновенной цветки принимают в виде настоя (10 г на 200 мл воды) по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой в течение 2–3 нед.

Холекинетическим эффектом обладают также растительные масла: подсолнечное, оливковое, облепиховое, принимают по 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой.

Холеспазмолитики

Холеспазмолитики — препараты, снижающие тонус желчных путей. Холеспазмолитический эффект могут оказывать м-холиноблокаторы

(см. п. 6.2 «Средства, блокирующие холинергические синапсы»), нитроглицерин, метилксантины. Оказывая спазмолитическое действие, эти препараты облегчают отхождение желчи и устраняют гиперкинетические дискинезии желчевыводящих путей.

Олиметин® — капсулы, содержащие масло аира, оливковое масло, масло листьев мяты перечной, терпентинное масло и серу очищенную. Эфирные масла, входящие в состав препарата, оказывают спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное действие. Сера очищенная служит гомеопатическим компонентом, уменьшающим застой желчи.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Гепатопротекторы — средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к воздействию повреждающих факторов и способствующие восстановлению их функций.

Тиоктовая кислота (липамид®) — кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. Улучшает энергетический метаболизм гепатоцитов. *Применяют при* циррозе печени по 25 мг 4 раза в день. Курс лечения 45–60 сут.

27.7. ХОЛЕЛИТОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Холелитолитические средства применяют *для растворения камней в желчном пузыре*. Это препараты хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот.

Механизм действия основан на нарушении всасывания ХС в кишечнике и подавлении синтеза ХС в печени (вследствие угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы). Это приводит к уменьшению поступления ХС в желчь и препятствует образованию новых камней. Кроме того, эти препараты образуют с ХС жидкие кристаллы, что также способствует растворению желчных камней. Длительность лечения — от 3 мес до 2 лет.

Противопоказания к медикаментозному растворению желчных камней:

- острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков, толстой и тонкой кишки;
- камни диаметром более 2 см;
- болезни печени;
- сахарный диабет;

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хронический панкреатит;
- беременность;
- нефункционирующий желчный пузырь.

Побочные эффекты: диарея, временное повышение в крови уровня трансаминаз, боли в эпигастрии, тошнота. Нежелательные эффекты исчезают через 2–3 нед после начала приема препарата.

Урсофальк▲ — препарат урсодезоксихолевой кислоты, образующий жидкие кристаллы с ХС. Принимают 1 раз в сутки перед сном. Побочные действия у Урсофалька▲ менее выражены, а эффективность выше, чем у других подобных ЛВ.

27.8. СТИМУЛЯТОРЫ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нарушения моторики (дискинезии) ЖКТ — функциональные заболевания, включающие ахалазию пищевода, рефлюксную болезнь желудка, гастропарез, синдром раздражения толстой кишки и другие нарушения моторики кишечника. Этиология этих заболеваний не выяснена. Для лечения используют средства, стимулирующие моторику ЖКТ.

Классификация стимуляторов моторики ЖКТ:

- м-холиномиметики:
  - ✧ бетанехол℘;
- антихолинэстеразные средства:
  - ✧ неостигмина метилсульфат;
- антагонисты D_2-рецепторов:
  - ✧ метоклопрамид, домперидон;
- стимуляторы 5-HT_4-рецепторов:
  - ✧ тегасерод.

Средства, стимулирующие холинергическую иннервацию, малоэффективны при лечении дискинезий, так как, несмотря на повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, их пропульсивная активность недостаточна. Именно поэтому в настоящее время холиномиметики используют редко.

Прокинетическое действие антагонистов D_2-рецепторов обусловлено тем, что дофамин угнетает выделение ацетилхолина в ганглиях ЖКТ. Соответственно, блокада D_2-рецепторов увеличивает выделение ацетилхолина и стимулирует пропульсивную активность.

Метоклопрамид обладает комплексным воздействием, включающим антидофаминовое действие, стимуляцию 5-HT_4-рецепторов и блокаду 5-HT_3-рецепторов. Препарат стимулирует в большей степени верхние отделы ЖКТ.

Применяют в основном для устранения тошноты и рвоты при нарушении моторики желудка. При рефлюксной болезни желудка используют редко.

Среди *побочных эффектов* следует отметить типичные для антидофаминовых средств экстрапирамидные расстройства. Возможна также галакторея.

Домперидон — блокатор D_2-рецепторов, поэтому проявляет прокинетическую активность. Препарат не проникает через ГЭБ и, как следствие, практически не вызывает побочных эффектов.

Тегасерод — агонист 5-HT_4-рецепторов. Стимулирует моторику пищевода, желудка, тонкой кишки и восходящей толстой кишки. Препарат эффективен при синдроме раздраженной толстой кишки. В настоящее время в РЗЛС РФ аннулирован.

27.9. СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Слабительные средства — средства, применяемые для опорожнения кишечника и используемые для лечения запора. Эти препараты также назначают для опорожнения кишечника перед хирургическими операциями и при пищевых отравлениях.

Классификация слабительных средств

- Средства, вызывающие механическое раздражение рецепторов кишечника:
  - ✧ натрия сульфат, магния сульфат, карловарская соль, лактулоза.
- Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника:
  - ✧ синтетические средства:
    - — фенолфталеин, оксифенизатин, бисакодил, натрия пикосульфат;
  - ✧ средства растительного происхождения:
    - — Сенаде♠, ревеня длaневидного корни, крушины ольховидной кора, клещевины обыкновенной семян масло — Касторовое масло♠.
- Средства, способствующие увеличению объема кишечного содержимого:
  - ✧ Ламинарии слоевища (Морская капуста)♠, метилцеллюлоза℗.
- Средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника и размягчающие каловые массы:
  - ✧ парафин жидкий (Вазелиновое масло♠), Масло миндальное♠.

- Частичный агонист 5-HT_4-рецепторов:
  - ✧ тегасерод.
- Ветрогонные средства:
  - ✧ укропа огородного плоды, фенхеля обыкновенного плоды, симетикон.

Нормальная частота дефекации составляет не менее 3 раз в неделю.

Причины запора: недостаток волокнистой основы в пище, прием некоторых ЛВ, гормональные нарушения, заболевания, пожилой возраст.

При длительном употреблении любых слабительных средств могут развиться следующие *побочные эффекты*: лекарственная диарея, атония кишечника, аллергические реакции, синдром мальабсорбции (нарушения всасывания).

СРЕДСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ МЕХАНИЧЕСКОЕ РАЗДРАЖЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ КИШЕЧНИКА (СОЛЕВЫЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ)

Солевые слабительные плохо всасываются в кишечнике и при назначении внутрь в дозах 15–20 г ***повышают осмотическое давление в просвете кишечника, вследствие чего задерживается всасывание воды***. Объем содержимого кишечника увеличивается, раздражаются рецепторы слизистой оболочки, и перистальтика тонкой и толстой кишки усиливается. Действие солевых слабительных развивается через 4–6 ч.

Слабительные средства ***противопоказаны*** при кишечной непроходимости. Их не применяют при нейрогенных, алиментарных и эндокринных запорах.

Натрия сульфат (глауберова соль, $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$) и магния сульфат ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) применяют при отравлениях для очищения кишечника и уменьшения всасывания яда. Назначают внутрь по 15–20 г.

Карловарская соль — природная или искусственная смесь натрия сульфата, натрия гидрокарбоната, натрия хлорида и калия сульфата. Принимают внутрь как слабительное и желчегонное средство (см. п. 27.6 «Желчегонные средства)».

Лактулоза — синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Под влиянием микроорганизмов толстого кишечника препарат расщепляется до моносахаридов, повышающих осмотическое давление в просвете кишечника, что стимулирует его перистальтику. Применяют при хроническом запоре.

СРЕДСТВА, РАЗДРАЖАЮЩИЕ ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ КИШЕЧНИКА

Синтетические слабительные средства

Синтетические слабительные средства (производные дифенилметана) оказывают резорбтивное действие. ***Всасываясь в тонкой кишке, они затем секретируются в толстую кишку, где оказывают раздражающее действие на хеморецепторы слизистой оболочки.*** Послабляющий эффект развивается через 6–8 ч. Эффект синтетических слабительных препаратов менее выражен по сравнению с солевыми слабительными, поскольку они действуют не на всем протяжении кишки, а только в толстом ее отделе.

Фенолфталеин — эталонное слабительное средство, хорошо переносится, однако при длительном применении может кумулировать, оказывая раздражающее действие на почки.

Оксифенизатин по механизму действия аналогичен фенолфталеину, но менее токсичен. Слабительное действие оказывает не сам препарат, а его активный метаболит (диоксифенилизатин).

Бисакодил оказывает слабительное действие, расщепляясь в щелочном содержимом кишечника и вызывая раздражение хеморецепторов. При приеме внутрь действие развивается через 5–7 ч. При назначении в форме ректальных свечей эффект наступает в течение первого часа.

Натрия пикосульфат не всасывается в тонкой кишке. Под влиянием бактериальной флоры кишечника из препарата образуется свободный дифенол, который стимулирует хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливает ее перистальтику.

Средства растительного происхождения

Сенаде▲ — слабительное средство, содержащее антрагликозиды листьев сенны (кассии), которые после отщепления сахара образуют в толстой кишке эмодин и другие производные антрацена. Эмодин и хризофановая кислота раздражают хеморецепторы толстой кишки, ускоряя ее опорожнение. Слабительный эффект препарата развивается через 8–12 ч.

Ревеня длиневидного корни, крушины ольховидной кора содержат антрагликозиды, таногликозиды, хризофановую кислоту. Механизм действия аналогичен таковым у препаратов сенны, но из-за высокого содержания смолистых веществ корни ревеня могут раздражать слизистую оболочку кишечника.

Касторовое масло▲ (клещевины обыкновенной семян масло) при приеме внутрь расщепляется липазой в тонкой кишке с образованием

рицинолевой кислоты, раздражающей рецепторы слизистой оболочки кишки на всем ее протяжении. Слабительный эффект наступает обычно через 4–6 ч. Противопоказано при острых отравлениях жирорастворимыми веществами.

СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЕМ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Ламинарии слоевища (Морская капуста▲), метилцеллюлоза▲ раздражают рецепторы толстой кишки, их используют в качестве слабительных средств при хронических атонических запорах.

СРЕДСТВА, СМАЗЫВАЮЩИЕ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ КИШЕЧНИКА

Вазелиновое масло▲ (парафин жидкий), Масло миндальное▲ при приеме внутрь не всасываются и размягчают каловые массы. Назначают как легкие слабительные средства.

ВЕТРОГОННЫЕ СРЕДСТВА

Ветрогонные средства умеренно стимулируют моторику кишечника, оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры ЖКТ. Их *применяют для облегчения отхождения газов при метеоризме и вздутии живота у детей, находящихся на грудном вскармливании.*

Укропа огородного плоды, фенхеля обыкновенного плоды оказывают ветрогонное действие. Плоды укропа используют для приготовления укропной воды, которую применяют у беспокойных грудных детей — по 1 ч. ложке перед кормлением.

Симетикон (Дисфлатил▲) — кремнийорганическое соединение группы диметилполисилоксанов, относящееся к группе «пеногасителей» (веществ, уменьшающих поверхностное натяжение пузырьков газа). При приеме внутрь не всасывается. *Уменьшает вспенивание желудочного сока и газообразование в кишечнике, облегчает удаление газов.* Применяют при метеоризме и при подготовке больных к диагностическим и лечебным манипуляциям на кишечнике.

Тегасерод — частичный агонист 5-HT_4-рецепторов. Активирует внутренние первичные афферентные нервы, за счет чего увеличивается выделение ацетилхолина и, как следствие, моторика кишечника. Препарат используют при хроническом запоре, гастропарезе, синдроме раздраженной толстой кишки.

27.10. АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

Антидиарейные средства — лекарственные средства, устраняющие диарею (понос).

Кодеин (см. п. 13.1, подраздел «Опиоидные (наркотические) аналгетики» и п. 16.3 «Противокашлевые средства») усиливает спастическую моторику кишечника, повышает тонус кишечника и его сфинктеров, тормозит секрецию воды и электролитов за счет стимуляции опиоидных рецепторов. Все это приводит к замедлению продвижения кишечного содержимого. Препарат имеет ограниченное применение в связи с возможным развитием лекарственной зависимости.

Лоперамид (Имодиум▲) — синтетический агонист опиоидных рецепторов. Практически не влияет на ЦНС, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, поскольку не проникает через ГЭБ. Антидиарейный эффект аналогичен действию кодеина.

Побочные эффекты: запор, тошнота, головокружение.

Нуфеноксол℘ действует подобно лоперамиду. В большей степени тормозит секрецию воды и солей, усиливает абсорбцию жидкости из пищевого содержимого в тонкой и толстой кишке. В РЗЛС РФ препарат отсутствует.

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Глава 28

Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов

Гормоны играют ключевую роль в процессах обмена веществ. Термин «гормон» предложен Старлингом и Бейлиссом для обозначения секрета эндокринных желез (желез внутренней секреции).

Железы внутренней секреции выделяют (инкретируют) гормоны непосредственно в системный кровоток. Достигая с током крови тканей-мишеней, гормоны связываются со специфическими рецепторами, в результате чего в тканях-мишенях происходят разнообразные метаболические изменения.

В систему эндокринных желез входят:

- периферические железы (щитовидная, паращитовидная железы, яичники, яички, корковое вещество надпочечников, островковый аппарат поджелудочной железы);
- гипофиз;
- гипоталамус.

Гипоталамус и передняя доля гипофиза регулируют деятельность (пролиферацию и инкрецию) большинства периферических эндокринных желез.

- Гипоталамус продуцирует рилизинг-гормон (рилизинг-фактор, либерин), стимулирующий функцию соответствующих клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза), которые продуцируют соответствующий тропный гормон.
- Тропный гормон передней доли гипофиза выделяется в кровь, достигает соответствующей периферической железы и стимулирует ее активность.
- Гормоны периферической железы выделяются в системный кровоток, достигают ткани-мишени и реализуют эффекты после взаимодействия со специфическими рецепторами.
- Кроме того, гормоны периферических желез, стимулируя рецепторы гипоталамуса и гипофиза, тормозят продукцию соответствующих рилизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов аденогипофиза («обратная отрицательная связь»).

Для коррекции эндокринных расстройств применяют препараты естественных гормонов, их синтетические аналоги, заменители (вещества с гормоноподобным действием), антагонисты гормонов (блокаторы специфических рецепторов гормонов).

Общие принципы применения гормональных препаратов и их аналогов.

- Заместительная терапия — введение извне препарата гормона или его аналога (инсулинотерапия при сахарном диабете, поддерживающие дозы ГК при индуцированной атрофии коры надпочечников). Заместительную терапию применяют при недостаточности эндогенной продукции гормона.
- Стимуляция функции периферических желез за счет применения препаратов тропных гормонов передней доли гипофиза (кортикотропин при атрофии коры надпочечников).
- Подавление функции периферических желез:
  - угнетение синтеза гормона непосредственно в железе (тиамазол при гипертиреозе);
  - стимуляция специфических рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы с целью угнетения выработки тропных гормонов (комбинированные оральные контрацептивы, даназол).
- Блокада специфических рецепторов гормонов.

В соответствии с химической структурой различают три группы гормонов, аналогично классифицируют синтетические препараты.

- ***Производные аминокислот*** (гормоны щитовидной железы).
- ***Гормоны белкового и пептидного строения*** (гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез).
- ***Гормоны стероидной структуры*** (гормоны коры надпочечников, половых желез).

«Мишени» гормонов — *специфические рецепторы*. Гормоны пептидной структуры воздействуют на трансмембранные рецепторы, стероидные гормоны — на внутриклеточные (т.е. гормон связывается с ними после проникновения в цитоплазму клетки).

28.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕЛКОВО-ПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА

Гипоталамус и гипофиз — центральные звенья регуляции эндокринной системы. Гипофиз человека состоит из двух долей: передней и задней (у некоторых млекопитающих выделяют также среднюю

долю гипофиза). Передняя доля — аденогипофиз, задняя — нейрогипофиз.

Аденогипофиз содержит железистые («трофные») клетки, продуцирующие «тропные» гормоны, регулирующие функции периферических эндокринных желез или непосредственно тканей (рис. 28.1). Продукция тропных гормонов контролируется гипоталамусом, который вырабатывает рилизинг-гормоны или угнетающие гормоны (факторы), поступающие в гипофиз по гипофизарной портальной системе. В гипофизе рилизинг-гормоны стимулируют соответствующие рецепторы и таким образом активируют синтез пептидных гормонов.

Инкреторная активность гипоталамуса и аденогипофиза регулируется по принципу обратной связи: снижение в системном кровотоке концентрации гормонов периферических желез стимулирует секрецию рилизинг-гормонов и тропных факторов (см. рис. 28.1).

Гормоны пептидной и белковой структуры ***вводятся парентерально***, но не внутрь.

Препараты рилизинг-гормонов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза

Серморелин℘ — синтетический аналог эндогенного рилизинг-фактора гормона роста; имеет пептидную структуру (40–44 аминокислотных остатка). Стимулирует продукцию и секрецию гормона роста соматотрофными клетками аденогипофиза. Большинство анаболических эффектов гормона роста вызваны стимуляцией выделения инсулиноподобного фактора роста-1 гепатоцитами.

Препарат *применяют* в диагностических целях при подозрении на недостаточность соматотропного гормона (СТГ) у низкорослых детей. В РЗЛС РФ препарата нет.

Другим стимулятором выделения гормона роста является грелин.

Соматостатин — синтетический аналог соматостатина. Эндогенный соматостатин синтезируется в гипоталамусе. За счет связывания со специфическими рецепторами $SSTR_2$ и $SSTR_5$ угнетает продукцию СТГ передней долей гипофиза, а также инсулина, глюкагона и гастрина. Соматостатин также могут вырабатывать D-клетки периферических тканей (например, слизистой оболочки желудка, поджелудочной железы), где он выполняет функции паракринного ингибитора секреции. Труднообъяснимое, но ценное свойство соматостатина — *способность значительно снижать скорость кровотока в чревных артериях и уменьшать объем кровенаполнения внутренних органов*, не вызывая значительных колебаний системного АД. Это свойство определяет показания к применению препарата в клинической практике.

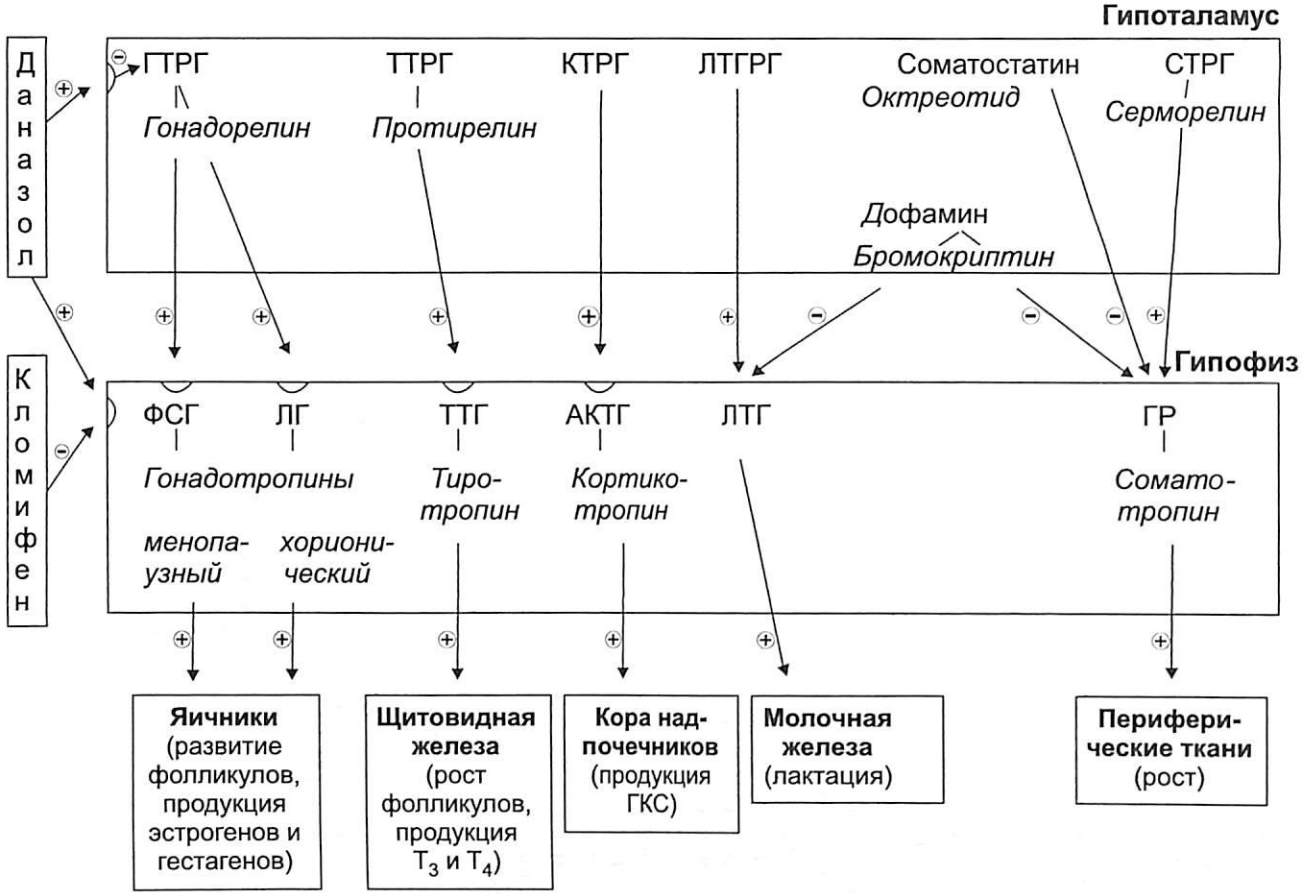

Рис. 28.1. Рилизинг-гормоны гипоталамуса и тропные гормоны аденогипофиза

Соматостатин *используют для остановки кровотечений* из варикозно расширенных вен пищевода, для профилактики осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе, при свищах поджелудочной железы, кишечника и желчных протоков. Применение соматостатина по другим показаниям лимитировано малой продолжительностью действия ($T_{1/2}$ составляет 2–6 мин). Такая продолжительность действия обусловлена быстрым разрушением эндопептидазами и аминопептидазами плазмы крови. Именно поэтому в клинической практике используется устойчивый аналог соматостатина — **октреотид** (Сандостатин▲). В отличие от соматостатина, октреотид действует продолжительно, в среднем около 12 ч ($T_{1/2}$ около 100 мин). Вводят парентерально (внутривенно и подкожно). Свойства октреотида аналогичны свойствам соматостатина, а значительно большая продолжительность действия позволяет расширить сферу применения препарата.

Показания к применению октреотида:

- акромегалия (подавляет инкрецию СТГ); применяют при неэффективности стимуляторов D-рецепторов и невозможности хирургического лечения;
- язвенная болезнь, гастринома, глюкагонома, карциноид и другие секретирующие опухоли (подавляет секрецию глюкагона и гастрина);
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени (снижает кровоток в чревных артериях);
- иногда применяют для профилактики кровотечений.

Аналогично, но еще более продолжительно действует ланреотид, который вводится внутримышечно 1 раз в 10–14 сут. Соматостатин в настоящее время в РЗЛС РФ аннулирован.

Выделение некоторых тропных гормонов передней долей гипофиза может регулировать дофамин. Дофамин — не гормон, но, стимулируя D-рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы, он играет существенную роль в подавлении инкреции лактотропного гормона (пролактина) и СТГ. Для коррекции эндокринных расстройств дофамин не применяют, поскольку он действует непродолжительно и не проникает через ГЭБ. Используют другие стимуляторы D-рецепторов.

Бромокриптин — дофаминомиметик, прямо стимулирует постсинаптические D-рецепторы в ЦНС. Снижает инкрецию пролактина и СТГ; обладает противопаркинсонической активностью.

Показания к применению: акромегалия (при невозможности хирургического лечения), галакторея, пролактинзависимая аменорея. Препарат применяют также для прекращения физиологической лактации.

Побочные эффекты бромокриптина: тошнота и рвота (стимулирует D-рецепторы триггерной зоны рвотного центра), психотические реак-

ции — бред, галлюцинации (стимулирует D-рецепторы коры больших полушарий), дискинезии (стимулирует D-рецепторы экстрапирамидной системы).

Аналогично бромокриптину действует каберголин (Достинекс▲). Этот препарат, в отличие от бромокриптина, — селективный агонист D_2-рецепторов. В терапевтических дозах угнетает только инкреторную активность лактотрофных клеток передней доли гипофиза.

Протирелин (рифатироин®) — синтетический аналог тиреотропного гормона (ТТГ). Имеет трипептидную структуру (5-оксо-L-пролил-L-гистидил-L-пролинамид). Стимулирует секрецию ТТГ и пролактина передней доли гипофиза. Концентрация ТТГ достигает пика (при внутривенном введении) через 20—30 мин и возвращается к исходному уровню через 2—3 ч.

Препарат применяют для дифференциальной диагностики дисфункций щитовидной железы (первичный, вторичный, скрытый гипотиреоз, гипертиреоз).

Гонадорелин — синтетический полипептидный аналог естественного гонадотропного рилизинг-гормона (ГтРГ). Пульсирующее выделение ГтРГ необходимо для выделения гипофизом фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Если в течение длительного времени концентрация ГтРГ в плазме крови остается постоянной, то стимулирующий эффект сменяется угнетающим — снижается чувствительность гипофизарных рецепторов к ГтРГ (происходит десенситизация). Примерно к 14-му дню применения препарата уменьшается продукция ФСГ и ЛГ передней доли гипофиза. Это приводит к снижению концентрации половых гормонов в периферической крови до посткастрационного (постменопаузного) уровня; замедляется пролиферация гормонзависимых тканей.

Синтетические аналоги ГтРГ действуют на рецепторы и угнетают продукцию ФСГ и ЛГ.

Лекарственные формы, обеспечивающие пролонгированное выделение препарата — бусерелин, трипторелин, гозерелин, нафарелин® — являются агонистами рецепторов ГтРГ.

Инкреция ЛГ и ФСГ снижается при стимуляции эстрогеновых и гестагеновых рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы.

Даназол (Данол▲) — синтетический препарат стероидной структуры, производное 17α-этинил-тестостерона. Частичный агонист гестагеновых (а также андрогеновых и глюкокортикоидных) рецепторов. Собственно гестагеновая активность низкая, поэтому препарат не вызывает периферических гестагеновых эффектов. Проникая через ГЭБ, он стимулирует гестагеновые рецепторы гипоталамуса и гипофиза, что ведет к *подавлению инкреции ГтРГ и гонадотропных гормонов передней доли гипофиза* (ФСГ и ЛГ). Это, в свою очередь, приводит к

подавлению выделения половых гормонов и снижению пролиферации гормонзависимых тканей.

Применяют внутрь ($T_{1/2}$ — 1,5 ч).

Показания к применению: эндометриоз и обусловленное им бесплодие, первичная меноррагия, макромастия, гинекомастия, мастопатия, предупреждение обострений при идиопатическом ангионевротическом отеке.

Продукцию гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов гипофиза ***активируют*** путем блокады эстрогеновых рецепторов гипоталамо-гипофизарной системы. Используют антиэстрогенные препараты, проникающие через ГЭБ.

Кломифен (Клостилбегит▲) — синтетическое антиэстрогенное средство. Относится к *частичным агонистам* эстрогеновых рецепторов, поэтому в отношении полных агонистов блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамо-гипофизарной системе и периферических тканях. В малых дозах препарат стимулирует инкрецию гонадотропинов, в высоких — оказывает антиэстрогенное действие на яичники.

Применяют внутрь ($T_{1/2}$ — 5–7 сут).

Показания к применению: ановуляторное бесплодие (для стимуляции овуляции), аменорея; олигоспермия и задержка полового развития у лиц мужского пола.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, приливы, головокружения, головная боль, расстройства зрения и менструально-овариального цикла.

Противопоказания: киста яичника, опухоль гипофиза, беременность, тяжелая печеночная недостаточность, гиперчувствительность к препарату.

Гонадотропин хорионический (Прегнил▲, Хорагон▲) — естественный человеческий хорионический гонадотропин, получаемый из мочи беременных. Препарат способствует овуляции, стимулирует синтез и выделение прогестерона и эстрогенов. У мужчин стимулирует развитие интерстициальных клеток Лейдига и выделение тестостерона.

Показания к применению

- У женщин:
  - ановуляторное бесплодие;
  - привычное невынашивание беременности;
  - угроза самопроизвольного выкидыша.
- У мужчин:
  - азооспермия;
  - гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм.

Менотропины (Менопур▲, ХуМог▲) получают из мочи женщин в постменопаузном периоде. Препарат содержит равные количества (по 75 МЕ) естественных человеческих гипофизарных ФСГ и ЛГ.

У женщин препарат индуцирует созревание фолликула, у мужчин — сперматогенез.

Показания к применению: ановуляторное бесплодие (у женщин), нарушения сперматогенеза (у мужчин).

Фоллитропин бета (Пурегон▲) — рекомбинантный ФСГ. Повышает уровень половых гормонов в крови. Стимулирует созревание фолликулов в яичниках (действуя активнее, чем менопаузный гонадотропин) и пролиферацию эндометрия.

Показания к применению: ановуляторное бесплодие, индукция суперовуляции.

Кортикотропин — препарат естественного АКТГ, который получают из гипофиза крупного рогатого скота. Полипептид, состоит из 39 аминокислотных остатков. Стимулируя специфические рецепторы в коре надпочечников, *усиливает продукцию ГК.*

Продолжительность действия — 6–8 ч.

Препарат используют при вторичной медикаментозной атрофии коры надпочечников (после длительного применения ГК).

Тетракозактид (Синактен депо▲) — синтетический полипептидный аналог АКТГ, состоящий из 24 аминокислотных остатков. В отличие от кортикотропина, тетракозактид действует более продолжительно (его можно применять 1 раз в сутки) и реже вызывает аллергические реакции.

Показания к применению тетракозактида шире, чем у кортикотропина. Его можно использовать не только для профилактики осложнений длительного применения ГК, но и в комплексной терапии коллагенозов, бронхиальной астмы, дерматозов и неспецифического язвенного колита.

Соматропин (Сайзен▲, Хуматроп▲) — генно-инженерный аналог человеческого СТГ. Содержит ту же последовательность аминокислот, что и естественный СТГ.

Действует на периферические ткани и стимулирует образование соматомединов — инсулиноподобных факторов роста. В организме инсулиноподобный фактор роста синтезируется печенью и, взаимодействуя со специфическими рецепторами в тканях, стимулирует митогенактивируемую протеинкиназу, усиливает тканевый рост и активирует обмен веществ (синтез белка, рост костной и мышечной тканей). Одновременно уменьшается выделение с мочой азотистых продуктов, фосфора, кальция и натрия.

Показания к применению: карликовый рост (синдром Тернера).

Препараты ТТГ (тиротропин альфа) и лактотропного гормона (лактин℗) в медицинской практике широко не применяют.

Синтетические аналоги гормонов задней доли гипофиза

Основные структурные элементы нейрогипофиза — окончания нейронов, тела которых залегают в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Аксоны этих нейронов спускаются через ножку гипофиза в заднюю долю (образуют гипоталамо-гипофизарный тракт) и заканчиваются сильно утолщенными терминалями. Из терминалей в просвет капилляров выделяются два основных гормона: ***окситоцин*** и ***вазопрессин***.

Синтетические аналоги окситоцина

Окситоцин — синтетический октапептидный аналог эндогенного окситоцина. Состоит из пентапептидного цикла (цикл замкнут дисульфидным мостиком между двумя группами цистеина) и боковой цепи из трех аминокислотных остатков.

Препарат *стимулирует окситоциновые рецепторы матки, повышая тонус и сократительную активность миометрия*. Плотность рецепторов в миометрии нарастает с увеличением срока беременности, при этом усиливается и утеротонический эффект окситоцина (способность стимулировать тоническую и ритмическую активность матки). Эта способность максимально выражена непосредственно перед родами, в период родов и сразу после родов. Действуя на миоэпителиальные клетки молочных желез, окситоцин усиливает сокращение гладкомышечных элементов альвеол и *облегчает выделение молока*. Кроме того, препарат обладает *слабым вазопрессиноподобным антидиуретическим действием*.

Окситоцин вводят внутримышечно или внутривенно ($T_{1/2}$ — 3–5 мин):

- для стимуляции родов (препарат не расслабляет шейку матки, поэтому его применяют либо при полном раскрытии шейки, либо в комбинации с препаратами, снижающими тонус шейки);
- для остановки послеродовых кровотечений, связанных с атонией матки и ее недостаточной инволюцией;
- для облегчения отделения грудного молока в раннем послеродовом периоде.

Побочные эффекты: тахикардия, гипотензия, задержка воды в организме (при длительной инфузии).

Противопоказания: преждевременные роды, несоответствие головки плода размерам таза роженицы, повышение АД.

Демокситоцин — синтетический аналог окситоцина с дезаминированным цистеином в положении 1.

Препарат устойчив к действию пептидаз и поэтому его *можно применять трансбуккально* (закладывать за щеку для рассасывания) и

внутрь ($T_{1/2}$ — 3–5 мин). Отсутствие вазопрессиноподобного эффекта позволяет применять демокситоцин при артериальной гипертензии.

Показания и противопоказания сходны с таковыми для окситоцина.

Синтетические аналоги вазопрессина

Десмопрессин — синтетический пептидный аналог вазопрессина. Действие препарата связано со стимуляцией специфических V_1- и V_2-рецепторов вазопрессина. V_1-рецепторы подразделяют на V_{1A}- и V_{1B}-подтипы.

V_2-рецепторы находятся ***в дистальной части нефрона*** и связаны с аденилатциклазой. При их стимуляции в клетках эпителия активируется синтез белков «водных пор» и увеличивается их встраивание в люминальные мембраны эпителиоцитов. В результате *усиливается реабсорбция воды* (проявление антидиуретического действия вазопрессина).

V_{1A}-рецепторы находятся ***в артериальных сосудах*** и связаны с фосфолипазой С. При их стимуляции в ангиомиоцитах накапливается инозитол-1,4,5-трифосфат и увеличивается содержание ионов Ca^{2+}. Это приводит к *повышению тонуса сосудов и увеличению АД*. Кроме того, препарат стимулирует агрегацию тромбоцитов и повышает активность VIII фактора свертываемости крови.

Антидиуретический эффект развивается при парентеральном применении (подкожном, внутривенном, внутримышечном, закапывании в нос) и длится 8–20 ч, несмотря на короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ составляет 75 мин).

Показания к применению: несахарный диабет, острая полиурия (закапывание в нос), гемофилия А и болезнь Виллебранда (внутривенно).

Препараты, получаемые из естественного сырья

Адиурекрин® — препарат лиофилизированного порошка задней доли гипофиза, содержащий вазопрессин (капли в нос).

Применяют при несахарном мочеизнурении и ночном недержании мочи. Эффект наступает через 15–20 мин после закапывания и сохраняется до 6 ч.

Разовая доза — 2–3 капли (4–6 ЕД). Суточная доза не превышает 10 капель (20 ЕД).

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЭПИФИЗА

Эпифиз (шишковидная железа) играет ключевую роль в механизмах циркадных ритмов. Гормон эпифиза — мелатонин, образуется из серотонина путем ацетилирования и О-метилирования.

Инкреция мелатонина зависит от времени суток — выделение гормона регулирует импульсация от сетчатки глаз. Афферентные импульсы поступают по адренергическим волокнам в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, которое, возбуждаясь, подавляет инкрецию мелатонина при помощи нисходящих адренергических влияний. Продукция и выделение мелатонина в светлое время суток снижаются, а в темное — увеличиваются. Наибольшее количество сопряженных с G-белками рецепторов мелатонина находится в ЦНС. Вероятно, они участвуют в регуляции циркадной адаптации.

Мелатонин (Мелаксен*) — синтетический аналог естественного мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин):

- нормализует циркадные ритмы, психоэмоциональный статус при десинхронозах;
- ускоряет адаптацию при быстрой смене часовых поясов;
- препятствует развитию депрессии в ответ на сезонное укорочение светового дня (улучшает настроение, влияет на эмоциональную и интеллектуально-мнестическую сферы);
- регулирует нейроэндокринные функции;
- проявляет иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства;
- после приема препарата человек засыпает быстрее, уменьшается количество ночных пробуждений, возрастает эффективность сна при одновременном увеличении количества и эмоциональной насыщенности сновидений. Наиболее выражено снотворное действие при бессоннице, связанной со сменой часовых поясов;
- нормализует самочувствие после утреннего пробуждения и не оказывает «последействия».

Применяют внутрь за 30–40 мин до сна в качестве снотворного средства и для нормализации биологического ритма при смене часовых поясов.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Паратгормон (гормон паращитовидных желез) и кальцитонин (гормон С-клеток щитовидной железы) регулируют обмен кальция: паратгормон повышает концентрацию ионов кальция в плазме крови, а кальцитонин снижает.

Паратгормон — полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков. На мембранах клеток паращитовидных желез находится так называемый кальциевый сенсор. Если концентрация ионов Ca^{2+} в плазме крови снижается, усиливается инкреция паратгормона.

Эффекты паратгормона:

- стимуляция активности остеокластов (приводит к мобилизации кальция из «костных депо»);
- уменьшение выведения кальция почками;
- увеличение всасывания кальция в кишечнике.

Паратгормон увеличивает также концентрацию кальцитриола, оказывающего аналогичное действие, и увеличивает выведение фосфатов, снижая их концентрацию в плазме крови.

Терипаратид — рекомбинантная форма человеческого паратгормона, содержащая 34 аминокислоты. Однократное в сутки введение препарата стимулирует формирование новой костной ткани трабекулярной и корковой поверхности за счет стимуляции активности остеобластов.

Кальцитонин — полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Продуцируется С-клетками фолликулов щитовидной железы. При повышении концентрации ионов кальция в плазме крови инкреция гормона усиливается.

Кальцитонин уменьшает резорбцию костной ткани и снижает реабсорбцию фосфатов и кальция в проксимальных извитых канальцах нефрона. В результате концентрация ионов Ca^{2+} в плазме крови снижается.

В клинической практике используют способность гормона подавлять декальцификацию костной ткани. Кальцитонин препятствует развитию и прогрессированию остеопороза и других заболеваний, связанных с деструкцией костной ткани, снижая активность остеокластов. Отмечают выраженное болеутоляющее действие, вероятно, связанное с влиянием кальцитонина на ЦНС.

В медицинской практике применяют препараты естественного кальцитонина, а также его синтетические аналоги.

Кальцитонин (кальцитрин®) — препарат кальцитонина щитовидных желез свиней. Вводят внутримышечно и подкожно. *Показания к применению*: остеопороз, болезнь Педжета (деформирующий остит), замедленное срастание костей после переломов; боли в костях, обусловленные остеолизом.

Миакальцик▲ — препарат синтетического кальцитонина лосося. По сравнению с кальцитонином млекопитающих обладает большим сродством к рецепторам и оказывает продолжительное и более выраженное действие. Препарат выпускают в дозированном назальном аэрозоле, содержащем 14 доз по 200 МЕ каждая.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Щитовидная железа принимает активное участие в обмене веществ и ростовых процессах в организме.

Гормоны щитовидной железы — ***тироксин***, ***трийодтиронин*** и ***кальцитонин***. Термином «тиреоидные гормоны» обозначают тироксин и трийодтиронин. Оба гормона — йодированные формы тирозина.

Функционирование щитовидной железы



Фолликул (функциональный элемент щитовидной железы) — полость, образованная одним слоем эпителиальных клеток. Она заполнена коллоидом, содержащим ***тироглобулин*** — крупный гликопротеин; каждая молекула которого содержит около 115 остатков тирозина. Молекула йода захватывается из кровотока эпителиальными клетками фолликулов, путем активного транспорта проникает через базальную мембрану с последующим трансцитозом к люминальной мембране. В области апикальной мембраны молекула йода окисляется тиропероксидазой и выходит в просвет фолликула, где происходит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина. Вначале тирозин йодируется в положении 3, образуя монойодтирозин. Затем некоторые молекулы монойодтирозина вторично йодируются в положении 5 с образованием дийодтирозина.

Йодированные молекулы тирозина соединяются в димеры, причем соединение дийодтирозина с монойодтирозином приводит к образованию ***трийодтиронина***, а соединение двух молекул дийодтирозина — к образованию ***тироксина***. В соединении с молекулами тироглобулина они проникают через люминальные мембраны клеток эпителия фолликулов посредством эндоцитоза. В цитоплазме молекулы тироглобулина подвергаются лизосомальной деградации, а трийодтиронин и тироксин выделяются через базальные мембраны эпителиальных клеток в капиллярную сеть, окружающую фолликул.

Образование и выделение тиреоидных гормонов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по цепочке рилизинг-гормон гипоталамуса → ТТГ передней доли гипофиза. Инкреция же рилизинг-гормона и ТТГ регулируется по принципу обратной отрицательной связи, причем трийодтиронин подавляет их образование активнее, чем тироксин.

Эффекты тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны активируют все виды основного обмена (углеводного, жирового и белкового). Действие трийодтиронина и тироксина может реализовываться как путем прямой стимуляции некоторых ферментов углеводного обмена, так и с помощью других гормонов — инсулина, глюкагона, ГК, катехоламинов.

Ткани и органы-мишени тиреоидных гормонов: сердце, почки, печень и скелетная мускулатура.

Эффекты тиреоидных гормонов:

- усиление основного обмена;
- повышение потребности тканей в кислороде;
- повышение температуры тела (особенно в ответ на охлаждение);

- усиление работы сердца (повышение силы и увеличение частоты сердечных сокращений, увеличение сердечного выброса).

Тиреоидные гормоны *регулируют рост и развитие детей.* Частично это связано с прямым влиянием трийодтиронина и тироксина на ткани, частично — с их способностью усиливать выделение и эффекты СТГ. Кроме того, тиреоидные гормоны *увеличивают чувствительность тканей к паратгормону и кальцитонину*, способствуя нормальному формированию скелета, развитию и нормализации функций мышечной и нервной тканей.

Механизм действия тиреоидных гормонов

В цитоплазме тироксин превращается в трийодтиронин. В результате стимуляции внутриклеточных рецепторов активируется транскрипция мРНК и усиливается синтез белка. ***Трийодтиронин в 3–5 раз активнее тироксина.***

Нарушения функции щитовидной железы

Гипофункция щитовидной железы (гипотиреоз) у взрослых проявляется ***микседемой***, у детей — ***кретинизмом.***

Гиперфункция щитовидной железы (гипертиреоз) — ***болезнь Грейвса–Базедова.***

Увеличение размеров щитовидной железы обозначают термином «зоб» (струма). При избыточной продукции тиреоидных гормонов (диффузный токсический зоб, узловой токсический зоб) заболевание сопровождается клиническими признаками гипертиреоза.

Простой (нетоксический) зоб клинически может не проявляться. Наиболее частая причина развития такого зоба — дефицит йода в продуктах питания. Данная патология развивается по механизму обратной отрицательной связи. Недостаток йода в периферической крови приводит к усилению продукции рилизинг-гормона гипоталамусом и ТТГ гипофизом. В результате стимулирующего действия ТТГ щитовидная железа гипертрофируется, но продукция тиреоидных гормонов не усиливается, вследствие дефицита йода и снижения интенсивности йодирования предшественников.

Препараты, применяемые для коррекции нарушений функции щитовидной железы

Для медикаментозной коррекции расстройств функций щитовидной железы применяют следующие группы препаратов:

- средства, используемые при гипотиреозе (заместительная терапия препаратами гормонов щитовидной железы);

- средства, используемые при гипертиреозе (антитиреоидные препараты).

Средства, используемые при гипотиреозе

При гипотиреозе применяют:
- препараты гормонов щитовидной железы;
- препараты нерадиоактивного неорганического йода;
- комбинированные препараты гормонов щитовидной железы и неорганического нерадиоактивного йода.

Лиотиронин — синтетический аналог трийодтиронина. Восполняет дефицит гормонов щитовидной железы при ее гипофункции.

После приема внутрь 95% препарата всасывается в течение 4 ч. Латентный период — 4–8 ч ($T_{1/2}$ — 2,5 сут). Максимальный терапевтический эффект наступает через 2–3 сут.

Показания к применению:
- первичный гипотиреоз;
- микседема, кретинизм;
- эндемический и спорадический зоб;
- цереброгипофизарные заболевания с гипотиреоидизмом;
- гипотиреоидное ожирение;
- рак щитовидной железы;
- диагностика гипотиреоза.

Побочные эффекты: тахикардия, аритмии, стенокардия, сердечная недостаточность, раздражительность, головная боль, аллергические реакции, подавление выделения ТТГ (по принципу обратной отрицательной связи).

Левотироксин натрия — синтетический аналог тироксина. Действует несколько слабее и медленнее, чем лиотиронин. Эффект наступает через 3–4 сут и достигает максимума через 10–15 сут.

Тиреотом℗ — комбинированный препарат, содержащий 40 мкг левотироксина натрия и 10 мкг лиотиронина.

Тиреоидин℗ — препарат, получаемый из высушенных и обезжиренных щитовидных желез скота. Препарат содержит левовращающие изомеры обоих тиреоидных гормонов. Действует аналогично лиотиронину, но несколько (в 3–5 раз) слабее влияет на обмен веществ.

Калия йодид — препарат неорганического нерадиоактивного йода. Фармакологические эффекты зависят от применяемых доз и содержания йода в организме.

При недостатке йода препарат возмещает его дефицит и восстанавливает нарушенный синтез тиреоидных гормонов. Это свойство может быть использовано при гипотиреозе.

При исходно нормальном содержании йода в организме препарат по принципу обратной отрицательной связи угнетает инкрецию ТТГ

аденогипофизом. Это свойство может быть использовано для профилактики эндемического зоба.

Накапливаясь в щитовидной железе, калия йодид защищает ее от действия радиации, препятствуя накоплению радиоактивного йода.

В качестве индивидуального препарата калия йодид используют для профилактики развития зоба при недостаточности йода (в дозе 100—200 мкг/сут).

Средства, используемые при гипертиреозе

Гипертиреоз лечат хирургическим, фармакотерапевтическим методами и их комбинацией.

Для фармакотерапевтической коррекции применяют так называемые антитиреоидные средства:

- разрушающие клетки фолликулов щитовидной железы;
- нарушающие захват йода;
- угнетающие синтез тиреоидных гормонов;
- угнетающие продукцию ТТГ аденогипофизом.

Препараты радиоактивного йода (^{131}I) широко используют за рубежом, считая их антитиреоидными средствами «первого ряда». Радиоактивный йод захватывается щитовидной железой и включается в тироглобулин. Изотоп излучает γ-лучи и β-частицы, при этом β-частицы оказывают цитотоксическое действие на клетки эпителия фолликулов. Период полураспада радиоактивного изотопа йода — 8 сут, излучение регистрируют в течение приблизительно 2 мес. *После однократного применения антитиреоидное действие радиоактивного йода сохраняется в течение 1—2 мес.*

Калия перхлорат тормозит способность щитовидной железы захватывать и накапливать йод. Применяют внутрь, при легких и средних формах токсического зоба. Курс лечения — 12 мес.

Препарат вызывает *серьезные побочные эффекты*: угнетение кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия), струмогенный эффект (развитие зоба по принципу обратной отрицательной связи). Обладает гепатотоксическим действием.

Тиамазол (Мерказолил▲, Тирозол▲) блокирует пероксидазу и угнетает йодирование тирозина. В результате уменьшается синтез трийодтиронина и тироксина. Применяют внутрь при диффузном токсическом зобе. В терапевтических дозах хорошо переносим.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, угнетение кроветворения, увеличение размеров щитовидной железы.

Препараты неорганического нерадиоактивного йода (см. выше) угнетают продукцию ТТГ аденогипофизом. Это свойство позволяет использовать их для профилактики струмогенного действия калия перхлората и тиамазола.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа — железа наружной и внутренней секреции. Инкреторную функцию выполняет островковый аппарат.

Островки Лангерганса состоят из клеток четырех типов:

- A-клеток (α-клетки), вырабатывающих глюкагон;
- B-клеток (β-клетки), вырабатывающих инсулин и амилин;
- D-клеток (δ-клетки), вырабатывающих соматостатин;
- F-клеток, вырабатывающих панкреатический полипептид.

Глюкагон и ***инсулин*** — гормоны, регулирующие уровень глюкозы в плазме крови. ***Соматостатин*** выполняет функции паракринного ингибитора секреции. Функции ***панкреатического полипептида*** неясны.

Инкреторная недостаточность поджелудочной железы проявляется симптомами дефицита инсулина, поэтому именно его принято считать основным гормоном поджелудочной железы.

Инсулин — полипептид, состоящий из двух цепей (A и B), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Цепь A состоит из 21, а цепь B — из 30 аминокислотных остатков. Инсулин синтезируется в аппарате Гольджи β-клеток в виде препроинсулина и превращается в проинсулин. Проинсулин состоит из двух цепей инсулина, соединенных цепью C-белка (из 35 аминокислотных остатков). После отщепления C-белка и присоединения четырех аминокислотных остатков образуются молекулы инсулина, которые упаковываются в гранулы и подвергаются экзоцитозу.



Инкреция инсулина имеет ***«пульсирующий» характер*** с периодом 15–30 мин. В течение суток в системный кровоток выделяется 5 мг инсулина, а всего в поджелудочной железе содержится (с учетом препроинсулина и проинсулина) 8 мг гормона.

Секреция инсулина ***регулируется нейрогуморальными факторами*** — парасимпатическая нервная система (через M_3-холинорецепторы) усиливает, а симпатическая нервная система (через α_2-адренорецепторы) угнетает выделение инсулина β-клетками. Соматостатин, продуцируемый D-клетками, уменьшает выделение инсулина, а некоторые аминокислоты (фенилаланин), жирные кислоты, глюкагон, амилин, инкретины (глюкагоноподобный полипептид-1, гастроингибирующий полипептид) и глюкоза — усиливают.

Определяющий фактор регуляции выделения инсулина — уровень глюкозы в плазме крови (рис. 28.2). Глюкоза проникает в β-клетку с помощью специфического транспортера GLUT-2 и запускает каскад метаболических реакций, в результате которых в β-клетках возрастает концентрация АТФ. Это приводит к инактивации АТФ-зависимых калиевых каналов, и мембрана β-клетки деполяризуется, при этом увеличивается частота открытия потенциалзависимых кальциевых каналов. Концентрация ионов Ca^{2+} в β-клетках увеличивается, приводя к усилению экзоцитоза инсулина.

Инсулин регулирует основной обмен, а также рост тканей (табл. 28.1).

Механизм влияния инсулина на рост тканей аналогичен механизму действия инсулиноподобных факторов роста.
Влияние инсулина на обмен веществ в целом можно охарактеризовать как ***анаболическое*** (гормон усиливает синтез белков, липидов, гликогена). Первостепенное значение имеет влияние инсулина на углеводный обмен. Указанные изменения в обмене веществ сопровождаются снижением уровня глюкозы в плазме крови (гипогликемией). Одна из причин гипогликемии — увеличение захвата глюкозы тканями.
Через гистогематические барьеры глюкоза проникает путем облегченной диффузии (энергонезависимого транспорта по электрохимическому градиенту) с помощью специальных транспортных систем GLUT. β-клетки поджелудочной железы содержат GLUT-2. «Инсулинозависимые» ткани (жировая и поперечнополосатая мышечная) содержат GLUT-4.
Количество белков-переносчиков глюкозы увеличивается при стимуляции инсулиновых рецепторов. Эндотелиоциты капилляров головного мозга содержат GLUT-1 — этот транспортер обеспечивает инсулинонезависимый (базальный) транспорт глюкозы в нейроны.

Таблица 28.1. Влияние инсулина на обмен веществ в разных тканях

Тип обмена	Гепатоциты	Адипоциты	Волокна поперечно-полосатых мышц
Углеводный обмен	↓ Глюконеогенез ↓ Гликогенолиз ↑ Гликолиз ↑ Гликогенез	↑ Захват глюкозы и синтез глицерина	↑ Захват глюкозы ↑ Гликолиз ↑ Гликогенез
Жировой обмен	↑ Липогенез ↓ Липолиз	↑ Синтез ТГ и синтез жирных кислот ↓ Липолиз	–
Белковый обмен	± Распад белка	–	↑ Захват аминокислот и синтез белка

Инсулин влияет на обмен веществ при помощи ***специфических мембранных инсулиновых рецепторов***, состоящих из двух α- и двух β-субъединиц.

α-Субъединицы расположены на наружной поверхности клеточных мембран и имеют центры связывания молекул инсулина.

β-Субъединицы — трансмембранные домены с тирозинкиназной активностью и тенденцией к взаимному фосфорилированию.

Связывание молекулы инсулина с α-субъединицами рецептора стимулирует эндоцитоз, и комплекс инсулин–рецептор погружается в цитоплазму клетки. Пока молекула инсулина связана с рецептором, он пребывает в активированном состоянии и стимулирует процессы фосфорилирования. После разъединения комплекса рецептор возвращается в мембрану, а молекула инсулина разрушается лизосомами.

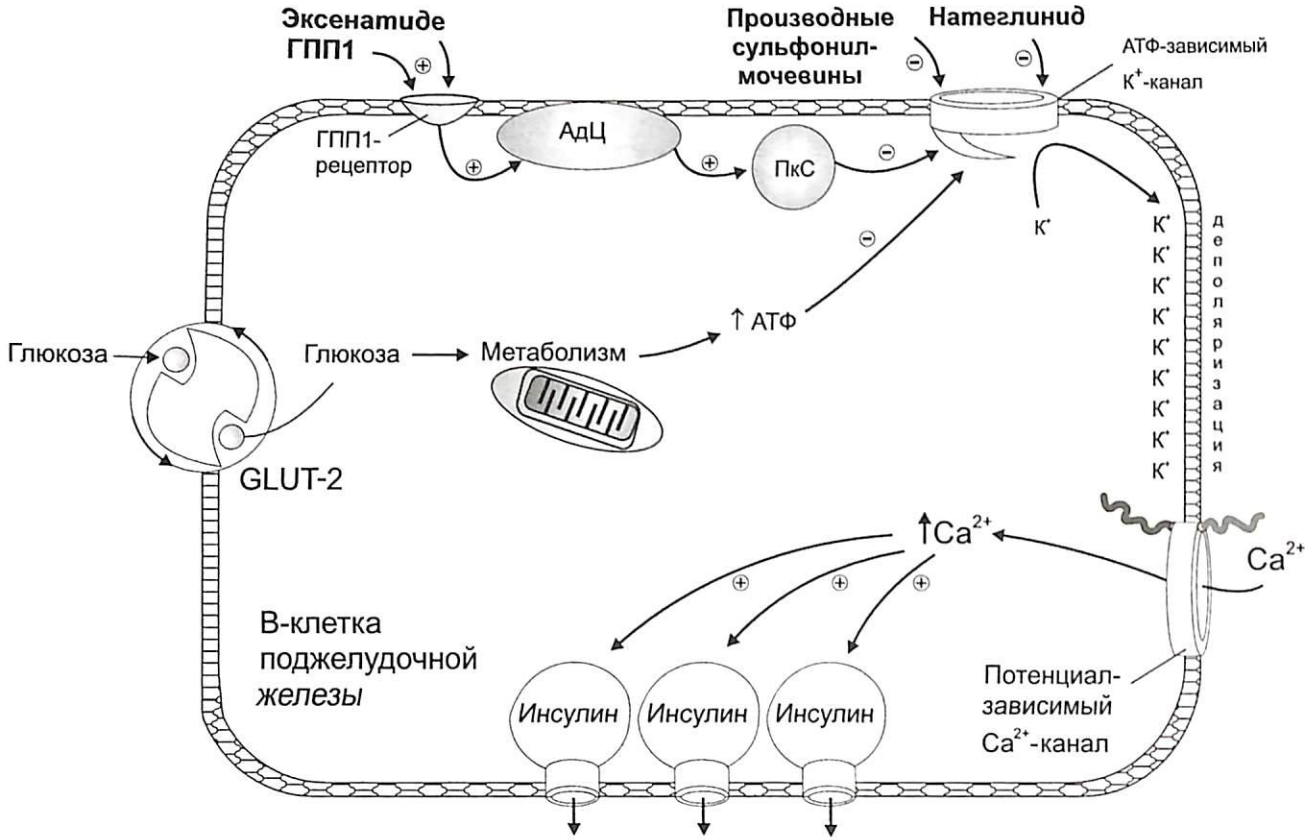

Рис. 28.2. Регуляция выделения инсулина

Активированные инсулиновые рецепторы запускают процессы фосфорилирования, активируют некоторые ферменты углеводного обмена и усиливают синтез GLUT-4 (рис. 28.3).

При недостаточной продукции эндогенного инсулина развивается сахарный диабет, основные симптомы которого — гипергликемия, глюкозурия, полиурия, полидипсия, кетоацидоз, ангиопатии и др.

Инсулиновая недостаточность может быть:

- абсолютной (аутоиммунный процесс, приводящий к гибели островкового аппарата);
- относительной (у пожилых и тучных людей).

В связи с этим принято различать сахарный диабет I типа (*абсолютная* инсулиновая недостаточность) и сахарный диабет II типа (*относительная* инсулиновая недостаточность). При обеих формах сахарного диабета показана диета.

Противодиабетические лекарственные препараты:

- препараты инсулина (средства заместительной терапии);
- синтетические противодиабетические средства для приема внутрь.

Препараты инсулина

Препараты инсулина — универсальные противодиабетические средства, эффективные при любой форме диабета.

Сахарный диабет I типа ранее называли *инсулинозависимым*, или инсулинопотребным. Лица, страдающие этой формой заболевания, пожизненно используют препараты инсулина.

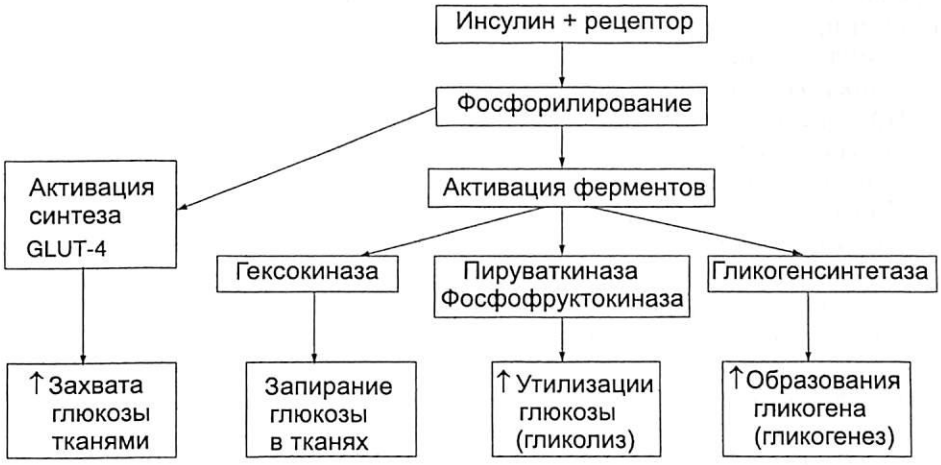

Рис. 28.3. Механизм гипогликемизирущего действия инсулина

При сахарном диабете II типа (*инсулинонезависимом*) лечение начинают с назначения синтетических противодиабетических средств, а препараты инсулина применяют при неэффективности высоких доз синтетических гипогликемических ЛВ.

Препараты инсулина получают из поджелудочных желез млекопитающих — бычий (говяжий) и свиной инсулин. Они могут содержать примеси проинсулина, С-белка, глюкагона, соматостатина.

Разработаны методики получения генно-инженерного инсулина. Современные технологии позволяют получать высокоочищенные (монокомпонентные), кристаллизованные и монопиковые (при хроматографии регистрируется один пик инсулина) препараты.

Активность препаратов инсулина определяют биологическим путем и выражают в ЕД (1 ЕД инсулина утилизирует 4 г глюкозы).

Применяют инсулин только парентерально (подкожно, внутримышечно и внутривенно), поскольку он разрушается в ЖКТ. Инсулин имеет *невысокую продолжительность действия* (подвергается протеолизу в системном кровотоке).

В настоящее время широко применяют ***препараты инсулина пролонгированного действия***, которые синтезируют методом преципитации инсулина с протамином (иногда в присутствии ионов Zn^{2+} для стабилизации пространственной структуры молекул инсулина). В результате получают либо аморфный, либо кристаллический препарат. При введении под кожу такие формы образуют эффект депо, медленно высвобождая инсулин в системный кровоток.

Все пролонгированные формы инсулина — суспензии (противопоказано внутривенное введение). Один из недостатков таких препаратов — длительный латентный период, поэтому иногда их комбинируют с препаратами инсулина короткого действия. Такая комбинация обеспечивает быстрое развитие эффекта и его достаточную продолжительность.

Препараты инсулина быстрого действия используют *как для систематического лечения, так и для купирования диабетической комы* (вводят внутривенно).

Пролонгированные формы инсулина внутривенно вводить нельзя, поэтому основная сфера их применения — *систематическое лечение.*

Побочные эффекты — аллергические реакции, липодистрофии в местах инъекций. При введении слишком высоких доз инсулина или при недостаточном поступлении алиментарных углеводов может развиться чрезмерная гипогликемия вплоть до гипогликемической комы с потерей сознания, судорогами и явлениями сердечно-сосудистой недостаточности.

В случае развития комы больному следует внутривенно ввести 20–40 мл (но не более 100 мл) 40% раствора глюкозы.

Поскольку препараты инсулина применяют пожизненно, следует учитывать, что их гипогликемический эффект может изменяться под действием других препаратов.

- Усиливают гипогликемическое действие инсулина:
  - β-адреноблокаторы;
  - сульфаниламиды;
  - анаболические стероиды;
  - ингибиторы МАО.
- Ослабляют гипогликемическое действие инсулина:
  - тиазидные диуретики;
  - глюкокортикоиды;
  - тиреоидные гормоны;
  - гепарин.

Используемые в клинической практике инсулины различаются в зависимости от задач по величине латентного периода, времени достижения пика концентрации, продолжительности действия.

- К препаратам короткого действия (начало действия через 12–30 мин) относят:
  - обычный (*regular*) инсулин человеческий℗, идентичный эндогенному, в который для стабильности добавлены ионы цинка (пик — через 2–3 ч);
  - инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин глулизин, в которых с целью сохранения мономерных цепей инсулина заменены некоторые аминокислоты, что ускоряет всасывание препаратов и развитие пиковой концентрации (пик — через 0,5–2 ч);
- Препараты промежуточной продолжительности действия (начало действия через 1,5 ч):
  - инсулин-изофан℗ или NPH (*neutral protamine Hagedorn*) инсулин, в котором цинк-инсулин кристаллический комбинируют с положительно заряженным полипептидом протамином для увеличения продолжительности действия (пик через 4–10 ч);
  - инсулин ленте℗ (пик через 7–15 ч).
- Препараты длительного действия (начало действия через 4–6 ч):
  - инсулин гларгин, имеет изоэлектрическую точку ниже, чем обычный инсулин, что вызывает его преципитацию в месте введения (пик практически отсутствует);
  - инсулин детемир, в котором к молекуле обычного человеческого инсулина добавлен остаток жирной кислоты, что усиливает связь с альбумином (пик практически отсутствует).

Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь

Один из недостатков препаратов инсулина — невозможность энтерального применения. Это обусловило необходимость поиска гипогликемических средств, эффективных при приеме внутрь.

В настоящее время известны следующие группы препаратов:

- производные сульфонилмочевины;
- бигуаниды;
- производные тетрасахаридов;
- тиазолидиндионы;
- «глиниды»;
- ингибиторы SGLT2.

Препараты этих групп имеют отличные от инсулина механизмы действия. Их применяют при неосложненном сахарном диабете II типа.

В фармакотерапии сахарного диабета II типа применяют не только синтетические гипогликемические средства, но также аналоги естественных инкретинов (инкретиномиметики).

Все средства, применяемые при сахарном диабете II типа, классифицируют по механизму действия.

- Средства, увеличивающие инкрецию эндогенного инсулина:
  - производные сульфонилмочевины;
  - «глиниды»;
  - инкретиномиметики.
- Средства, уменьшающие инсулинорезистентность тканей:
  - бигуаниды;
  - тиазолидиндионы (сенситайзеры инсулина).
- Средства, препятствующие всасыванию глюкозы в кишечнике (ингибиторы α-глюкозидазы).
- Средства заместительной терапии — препараты инсулина (назначают при неэффективности препаратов указанных выше групп).

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины — наиболее изученная группа синтетических противодиабетических средств.

Выделяют два поколения (генерации) производных сульфонилмочевины:

- I поколение — карбутамид, толазамид, толбутамид;
- II поколение — хлорпропамид, глибенкламид, гликлазид, глипизид, гликвидон.

Механизм гипогликемического действия у всех производных сульфонилмочевины многокомпонентный.

Основной компонент — стимуляция выделения эндогенного инсулина β-клетками островкового аппарата поджелудочной железы. Эти вещества взаимодействуют со специфическим местом связывания (белок 140 кДа) в стенках АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы (см. рис. 28.2). В результате калиевые каналы блокируются, и мембраны β-клеток деполяризуются, открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, ионы Ca^{2+} входят в цитоплазму β-клеток и усиливают экзоцитоз эндогенного инсулина.

Помимо основного эффекта, производные сульфонилмочевины:

- восстанавливают чувствительность β-клеток к глюкозе;
- увеличивают плотность инсулиновых рецепторов в инсулинозависимых тканях;
- повышают чувствительность рецепторов к инсулину и улучшают передачу пострецепторного сигнала.

Они также недостаточно селективно взаимодействуют с калиевыми каналами β-клеток и поэтому могут блокировать калиевые каналы кардиомиоцитов и ангиомиоцитов (при длительном применении увеличивают смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы).

В течение трех лет регулярного применения у некоторых больных развивается ***вторичная резистентность*** к препаратам этой группы. В настоящее время широко применяют производные сульфонилмочевины II поколения.

Толбутамид (бутамид®) — производное сульфонилмочевины I поколения. Карбутамид и толазамид в настоящее время в России не зарегистрированы. Гипогликемическое действие толбутамида развивается в течение 1 ч (уровень глюкозы снижается на 30%), достигает максимума через 5–7 ч и сохраняется около 12 ч.

Побочные эффекты: повышение аппетита, гипогликемия, парестезии, бессонница, головокружение, тошнота, рвота. При длительном применении — повышение смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Противопоказания: гиперчувствительность, кетоацидоз, беременность, лактация.

Хлорпропамид отличается от толбутамида большей продолжительностью действия (24–36 ч после однократного применения), более высокой активностью (назначают по 0,25–0,5 г 1 раз в сутки) и наличием тетурамоподобного эффекта (угнетает альдегиддегидрогеназу и останавливает окисление этилового спирта на стадии образования уксусного альдегида). Об этой особенности действия препарата следует оповещать больных и рекомендовать воздерживаться от приема спиртных напитков на время лечения.

Глибенкламид (манинил®) — препарат II поколения. Отличается от толбутамида и хлорпропамида более высокой (на два порядка) актив-

ностью. Кроме гипогликемического эффекта препарат оказывает гиполипидемическое (снижает в плазме крови уровень атерогенных липопротеинов) и антитромбогенное действие.

Глипизид отличается от глибенкламида и прочих производных сульфонилмочевины II поколения относительно коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ — 3–4 ч) и поэтому обладает менее выраженной способностью к кумуляции.

Гликвидон (Глюренорм*) — наиболее эффективное и хорошо переносимое производное сульфонилмочевины. Препарат можно назначать лицам с заболеваниями печени и почек.

Гликлазид (Диабетон МВ*) в ходе метаболических изменений образует 8 метаболитов, один из которых оказывает выраженное влияние на микроциркуляцию. Это проявляется снижением агрегации тромбоцитов, коагуляции (гепариноподобное действие); активацией фибринолиза, а также антиоксидантным действием.

Глимепирид (Амарил*) — новый препарат из группы производных сульфонилмочевины. Место связывания глимепирида с АТФ-зависимыми калиевыми каналами β-клеток — белок массой 65 кДа. Скорость ассоциации/диссоциации глимепирида со специфическим местом связывания выше, чем у других производных сульфонилмочевины. Это обусловливает более быстрое наступление эффекта, менее выраженный риск развития гипергликемии, более высокую избирательность глимепирида к калиевым каналам β-клеток по сравнению с калиевыми каналами сердца и сосудов (меньше осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы).

К внепанкреатическим эффектам глимепирида относят:

- антиагрегантное действие (ингибируя ЦОГ, препятствует синтезу тромбоксана в тромбоцитах);
- антиоксидантное действие (стимулирует синтез эндогенного α-токоферола, повышает активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы);
- уменьшение липогенеза и гликогенеза в тканях (стимулирует гликозил-фосфатидилинозитолспецифическую фосфолипазу С).

Побочные эффекты: гипогликемия, транзиторные нарушения зрения в начале лечения (связаны с изменением уровня глюкозы в плазме крови); возможны (крайне редко) изменения картины периферической крови и аллергические реакции.

«Глиниды»

Механизм действия «глинидов» сходен с таковым у производных сульфонилмочевины. *«Глиниды» стимулируют инкрецию эндогенного инсулина*, блокируя АТФ-зависимые калиевые каналы β-клеток островков поджелудочной железы. Действие их довольно избиратель-

но, поскольку калиевые каналы β-клеток примерно в 300 раз чувствительнее к «глинидам», чем калиевые каналы сердца и сосудов.

Ценное свойство препаратов этой группы — *способность восстанавливать раннюю (стимулированную глюкозой) фазу секреции инсулина.* Вызванная «глинидами» секреция инсулина зависит от уровня глюкозы в плазме крови — по мере снижения концентрации глюкозы уменьшается и стимулированная препаратами инкреция инсулина. Это ***снижает до минимума риск гипогликемии, связанной с пропуском приема пищи.*** Наиболее выраженное стимулирующее действие «глинидов» на секрецию инсулина наблюдают в первые 15 мин после приема пищи. Это обусловливает применение «глинидов» *для профилактики постпрандиальной (после приема пищи) гипергликемии.*

Натеглинид (Старликс▲) — производное аминокислоты фенилаланина. При приеме внутрь быстро всасывается; биодоступность — около 72%. Максимальная концентрация в плазме достигается менее чем через 60 мин.

Репаглинид (производное бензоевой кислоты) — аналог натеглинида. Выводится преимущественно с желчью и разрешен к применению у больных с патологией почек.

Инкретиномиметики

Инкретины — стимуляторы инкреции эндогенного инсулина. Выделяются тонкой кишкой в ответ на прием пищи и потенцируют стимулированную глюкозой секрецию инсулина.

Один из инкретинов — ***глюкагоноподобный полипептид-1.*** Он состоит из 30 аминокислотных остатков и инактивируется дипептидилпептидазой 4 путем отщепления аминокислоты аланина.

Рецепторы к глюкагоноподобному полипептиду-1 расположены в мембранах β-клеток поджелудочной железы (а также α- и δ-клеток) (см. рис. 28.2). Стимуляция рецепторов β-клеток активирует аденилатциклазу (с последующей активацией протеинкиназы А) и фосфолипазу С (с последующей активацией протеинкиназы С). Активированные протеинкиназы блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы, что приводит к деполяризации мембран и повышению числа свободных ионов Ca^{2+} в β-клетках, стимуляции синтеза и инкреции эндогенного инсулина.

ЛВ, действующие по инкретиновому механизму, получили собирательное название «инкретиномиметики».

Эксенатид (Баета▲) — агонист рецепторов к глюкагоноподобному полипептиду-1. Его получают из слюнной железы североамериканской ящерицы *Gila Lizard.* Препарат на 52% гомологичен глюкагоноподобному полипептиду-1.

Эксенатид вводят подкожно в дозе 5–10 мг ($T_{1/2}$ — 2–4 ч), суточную дозу делят на два приема.

Обычно препарат назначают в комбинации с метформином или производными сульфонилмочевины.

Побочные эффекты: тошнота (у 20–30% пациентов) и рвота. Их возникновение, возможно, обусловлено стимуляцией рецепторов к глюкагоноподобному полипептиду-1 в мозге (от лат. *area postrema*) и замедлением эвакуации желудочного содержимого.

Инкретины, вырабатываемые в организме, быстро разрушаются дипептидилпептидазой-4 (сериновая пептидаза).

В настоящее время разработаны и зарегистрированы в России *ингибиторы дипептидилпептидазы-4*, которые относятся к пирролидинам — **вилдаглиптин** (гелвус[р]), **ситаглиптин**, **саксаглиптин** (последний проходит III стадию клинических испытаний). Эти препараты приводят к необратимому энзиматическому разрушению дипептидилпептидазы-4, продлевая период полуэлиминации естественных инкретинов и повышая их концентрацию в плазме крови в среднем в 2–3 раза. Существенных побочных эффектов при использовании ингибиторов дипептидилпептидазы-4 не отмечают.

Сахарный диабет II типа — неоднородная патология. Так, у пожилых лиц, ***не имеющих избыточной массы тела***, гипергликемия обусловлена недостаточной продукцией эндогенного инсулина (*гипоинсулинемией*).

В то же время ***у лиц с избыточной массой тела*** гипергликемия может протекать на фоне повышенного уровня инсулина (*гиперинсулинемии*). Такой феномен обозначают как «метаболический синдром» или «синдром X». В его основе лежит резистентность (нечувствительность) инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину. Инсулинорезистентность тканей ведет к компенсаторному увеличению инкреции инсулина. Гиперинсулинемия впоследствии приводит к гиперлипидемии, ожирению, гипертензии и другим нарушениям функции сердечно-сосудистой системы.

При подобном течении сахарного диабета II типа целесообразно применение средств, уменьшающих инсулинорезистентность тканей. Такими свойствами обладают бигуаниды и тиазолидиндионы.

Бигуаниды

Метформин (Глюкофаж[▲], Глиформин[▲], Сиофор 1000[▲], Сиофор 500[▲], Сиофор 850[▲]) — единственный представитель бигуанидов (буформин и фенформин[р] выведены из употребления). Гипогликемическое действие метформина и прочих бигуанидов не является следствием увеличения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Детальный механизм действия не вполне ясен, но существуют и установленные его компоненты:

- повышение чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину;
- стимуляция захвата глюкозы скелетными мышцами;
- стимуляция анаэробного гликолиза (утилизация глюкозы);
- снижение всасывания глюкозы в кишечнике;
- снижение продукции глюкозы гепатоцитами;
- понижение уровня глюкагона в крови.

Метформин влияет на углеводный обмен, снижает уровень атерогенных липопротеинов (ЛПНП), ХС, ТГ в плазме крови, снижает аппетит и массу тела.

Препарат применяют при сахарном диабете II типа (в особенности при сахарном диабете «тучных»).

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боли в животе. Указанные побочные эффекты возникают довольно часто, не опасны для жизни, но ограничивают применение метформина.

Из других побочных эффектов следует отметить лактатный ацидоз (слабость, сонливость, мышечные боли, одышка, гипотермия, гипотония, брадиаритмия). Возникновение метаболического ацидоза обусловлено стимуляцией анаэробного гликолиза, конечный продукт которого — молочная кислота.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (глитазоны; сенситайзеры инсулина) — относительно новая группа антидиабетических средств. К ней относят уже зарегистрированный в России **пиоглитазон** (актос℘, Пиоглар♠) и пока не прошедшие регистрацию **розиглитазон**℘ (авандиа℘), **троглитазон**℘. Тиазолидиндионы не только уменьшают инсулинорезистентность тканей, но и замедляют прогрессирование атеросклероза.

По механизму действия — антагонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR). PPAR локализуются в ядрах клеток инсулинзависимых тканей (например, в адипоцитах) и регулируют транскрипцию ряда генов, участвующих в жировом и углеводном обмене.

Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-γ (PPAR-γ) регулируют дифференцировку адипоцитов, накопление в них жирных кислот, инициацию адипогенеза, а также синтез и встраивание в мембраны GLUT-4, жировой обмен (окисление жирных кислот) и метаболизм медиаторов воспаления — простагландинов (за счет стимуляции синтеза ЦОГ-2).

Тиазолидиндионы *уменьшают инсулинорезистентность тканей* (антагонисты рецепторов PPAR-γ2) и увеличивают количество более

чувствительных к инсулину мелких адипоцитов. Тиазолидиндионы *увеличивают* также *количество инсулинзависимых переносчиков глюкозы GLUT-4* и уменьшают концентрацию свободных жирных кислот и глицерина, препятствующих захвату глюкозы инсулинзависимыми тканями.

Замедление прогрессирования атеросклероза — результат агонистической активности тиазолидиндионов в отношении PPAR-α. В результате ускоряется катаболизм медиаторов воспаления, уменьшается концентрация атерогенных липопротеинов и увеличивается концентрация антиатерогенных ЛПВП в плазме крови.

Пиоглитазон (актос®, Пиоглар®) при применении внутрь быстро всасывается, попадает в плазму крови через 30 мин и достигает максимальной концентрации через 2 ч. Применяют внутрь 1 раз в сутки как в монотерапии, так и в комбинации с производными сульфонилмочевины, бигуанидами, препаратами инсулина.

Побочные эффекты: гипогликемия, отеки, анемия, снижение концентраций билирубина и печеночных ферментов.

Средства, препятствующие всасыванию глюкозы в кишечнике (ингибиторы α-глюкозидазы)

Акарбоза (Глюкобай®) — олигосахарид (тетрасахарид), получаемый из микроорганизмов *Actinoplanes utahensis* путем ферментации.

Акарбоза — обратимый ингибитор панкреатической α-амилазы и кишечной мембранно-связанной α-глюкозидазы. В результате алиментарные полисахариды не расщепляются до дисахаридов (эффект угнетения α-амилазы), а дисахариды не расщепляются до моносахаридов (эффект угнетения α-глюкозидазы). Таким образом, нарушаются образование и всасывание моносахаридов в кишечнике.

Выраженной гипогликемии препарат не вызывает, но при назначении перед приемом пищи снижает постпрандиальную (после приема пищи) гипергликемию. Применяют акарбозу чаще всего в комбинации с другими противодиабетическими средствами.

Побочные эффекты: метеоризм (у 20—30% пациентов), диарея (у 3% пациентов), боли в животе. Возникновение побочного действия обусловлено тем, что оставшиеся в тонкой кишке углеводы ферментируются микрофлорой с выделением газа.

Ингибиторы SGLT2

Канаглифлозин является ингибитором SGLT2. За счет блокады SGLT2 канаглифлозин уменьшает реабсорбцию прошедшей фильтрацию глюкозы и снижает почечный порог для глюкозы, тем самым повышая выведение глюкозы почками. Это приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови при помощи инсулинне-

зависимого механизма у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Увеличение выведения глюкозы почками посредством ингибирования SGLT2 также приводит к осмотическому диурезу, мочегонный эффект приводит к снижению АД.

28.2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

К стероидным гормонам относятся производные циклопентанпергидрофенантрена — гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды и минералокортикоиды), а также женские и мужские половые гормоны.

Предшественник всех стероидных гормонов в организме человека — прегненолон, синтезируемый из холестерина.

Стероидные гормоны связываются с ***внутриклеточными рецепторами***, расположенными в цитоплазме клеток-мишеней.

Взаимодействие стероидных гормонов с рецепторами (общая модель процесса) происходит поэтапно.

- Комплекс стероидного гормона с рецептором транспортируется в ядро клетки.
- В ядре этот комплекс взаимодействует с эффекторными элементами, локализованными на акцепторных участках хроматина (гены).
- По данным исследований, в результате взаимодействия происходят стимуляция или ингибирование экспрессии генов, что приводит к изменению синтеза мРНК и белков.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ И АНТАГОНИСТЫ



Надпочечники — парный орган, расположенный на верхнем полюсе каждой почки, состоящий из наружного вещества (коры) и внутреннего мозгового вещества.

Мозговое вещество надпочечников выделяет ***адреналин*** и ***норадреналин***.

В коре надпочечников различают три зоны — клубочковую (внешнюю), пучковую и сетчатую (внутреннюю). Все три зоны синтезируют непосредственно в кровь большое количество (более 50) стероидов, называемых ***кортикостероидами***.

Некоторые кортикостероиды имеют небольшую биологическую активность и функционируют в основном как предшественники. Другие кортикостероиды — истинные гормоны (их всего восемь), составляют 80% всех образующихся жизненно необходимых человеку кортикостероидов и обеспечивают гуморальную регуляцию адаптации к изменяющимся условиям внешней среды (важные неспецифические факторы защиты организма от стресса).

Острая недостаточность коры надпочечников приводит к снижению АД и температуры тела, нарушению всех видов обмена веществ. При развитии недостаточности коры надпочечников очень быстро (через несколько часов) может наступить смерть.
При хронической недостаточности коры надпочечников (аддисонова болезнь) отмечают снижение массы тела, потемнение кожи и слизистых оболочек, боли в животе.



В 1948 г. швейцарский химик Тадеуш Рейхштейн и американский биохимик Эдвард Кендэлл впервые выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников. В сентябре 1948 г. американский врач Филипп Хенч ввел кортизон больному ревматоидным артритом. В результате пациент после шести лет вынужденной неподвижности вследствие сильных болей в суставах начал самостоятельно вставать и ходить.

Кортизол (эндогенный ГК) синтезируется из холестерина. *Образование кортизола начинается с реакции, ограничивающей скорость синтеза — превращения холестерина в прегненолон* (реакция катализируется ферментом, отщепляющим боковую цепь холестерина). На первом этапе 27-углеродный холестерин превращается в 21-углеродный предшественник — общий для всех гормонов коры надпочечников. Далее процесс может идти по трем различным направлениям с образованием минералокортикоидов, глюкокортикоидов или надпочечниковых андрогенов.

По преимущественному влиянию на обмен веществ основные гормоны коры надпочечников делят на две группы:

- глюкокортикоиды, которые синтезируются сетчатой и пучковой зонами;
- минералокортикоиды, которые синтезируются клубочковой зоной коры надпочечников и в большей степени (по сравнению с глюкокортикоидами) влияют на минеральный обмен.

Препараты глюкокортикоидов

Классификация

- Аналоги естественных гормонов:
  - ✧ гидрокортизон.
- Синтетические производные гидрокортизона:
  - ✧ преднизолон;
  - ✧ преднизон;
  - ✧ метилпреднизолон.

- Фторированные синтетические производные ГК:
  - ✧ дексаметазон;
  - ✧ триамцинолон.
- ГК для местного применения:
  - ✧ бетаметазон;
  - ✧ флуоцинолона ацетонид;
  - ✧ флуметазон (в составе комбинированных препаратов лоринден С®, Лоринден А▲).
- Глюкокортикоиды для ингаляционного применения:
  - ✧ беклометазон;
  - ✧ будесонид;
  - ✧ флутиказон.

В медицинской практике, в зависимости от требуемого эффекта, применяют три вида глюкокортикоидной терапии:

- заместительную (восполнение недостатка ГК в организме);
- супрессивную (подавление стероидогенеза в коре надпочечников путем торможения выработки кортиколиберина и АКТГ);
- патогенетическую (использование внеметаболических фармакотерапевтических эффектов ГК).

Внеметаболические эффекты глюкокортикоидов

Главные внеметаболические эффекты ГК — противовоспалительный, иммуносупрессивный, противоаллергический и противошоковый.

Глюкокортикоиды используют также в комплексной терапии лейкозов (см. гл. 39 «Противоопухолевые средства»).

Противовоспалительное действие ГК обусловлено несколькими факторами.

Глюкокортикоиды ***индуцируют синтез липокортина, угнетающего активность фосфолипазы A_2***. Ингибирование фосфолипазы A_2 предотвращает гидролиз мембранных ФЛ поврежденных тканей, что препятствует образованию арахидоновой кислоты. При нарушении образования арахидоновой кислоты из ФЛ прекращается как ее дальнейший метаболизм по циклооксигеназному пути — с выключением синтеза простагландинов (ЦОГ попросту не имеет субстрата для синтеза медиаторов воспаления) (см. п. 30.2 «Нестероидные противовоспалительные средства»), так и по липоксигеназному пути — с последующим ингибированием синтеза лейкотриенов. Это самый быстроразвивающийся эффект. При этом происходит преимущественно уменьшение выраженности внешних признаков (симптомов) воспалительной реакции (боли, повышения температуры, отека и покраснения тканей в области воспаления).

Противовоспалительное действие ГК потенцируется их ***способностью тормозить экспрессию генов ЦОГ-2***, что также приводит к

снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления (в том числе провоспалительных простагландинов E_2 и I_2).

Глюкокортикоиды ***тормозят экспрессию молекул межклеточной адгезии в эндотелии кровеносных сосудов, нарушая проникновение нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления***. После введения ГК отмечается повышение концентрации нейтрофилов в крови (за счет поступления их из костного мозга и вследствие ограничения миграции из кровеносных сосудов). Это снижает количество нейтрофилов в месте воспаления. Снижается также и количество циркулирующих в крови лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов за счет их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань. При этом происходит угнетение функции лейкоцитов (особенно тканевых макрофагов), что ограничивает их способность реагировать на антигены, митогены, патогенные микроорганизмы, а также вырабатывать кинины и пирогенные факторы. Максимальная степень выраженности всех этих изменений отмечается через 6 ч после введения глюкокортикоидных препаратов, а исчезает эффект только через 24–36 ч.

Глюкокортикоиды тормозят транскрипцию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и некоторых других. Отмечают также снижение скорости транскрипции и усиление деградации генов, кодирующих рецепторы к ИЛ-1 и ИЛ-2, ингибирование транскрипции генов металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы и др.), участвующих в повышении проницаемости сосудистой стенки, в процессах рубцевания и деструкции хрящевой ткани при заболеваниях суставов.

В основе механизмов иммуносупрессивного и противоаллергического действия ГК [см. п. 32.2 «Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры)» и п. 32.3 «Противоаллергические средства»] лежат не только вышеописанные процессы, но и метаболические эффекты (например, торможение синтеза белков, в том числе антител).

Противошоковое действие ГК обусловлено их стимулирующим влиянием на сократимость сердца и способностью повышать АД, а также уменьшением синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатора шока).

Применение глюкокортикоидов

ГК применяют при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, которые сопровождаются выраженными воспалительными проявлениями.

Их используют при поражении соединительной ткани — коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и др.), ревматоидном артрите, бронхиальной астме, иритах и иридоциклитах, экземах и др.

В качестве противошоковых средств ГК применяют при анафилактическом, ожоговом и травматическом шоке.

Глюкокортикоиды используют, как правило, при неэффективности других методов лечения, при этом нередко отмечают различные побочные эффекты.

Побочные эффекты глюкокортикоидов

- Остеопороз (проявление катаболического действия).
- Изъязвления слизистой оболочки ЖКТ (ульцерогенное действие).
- Снижение иммунитета.
- Отеки (наличие минералокортикоидного компонента, задержка натрия).
- Повышение АД.
- Гипергликемия.
- Нарушения жирового обмена (лунообразное лицо, «бычий горб»).
- Расстройства высшей нервной деятельности.

Кроме того, ГК вызывают гипокалиемию, повышают свертываемость крови, снижают содержание в крови лимфоцитов, эозинофилов, увеличивают число нейтрофилов.

При резкой отмене ГК после систематического лечения возникает выраженный синдром отмены, который проявляется симптомами надпочечниковой недостаточности. Это обусловлено угнетением секреции АКТГ, который в обычных условиях стимулирует продукцию ГК.

Гидрокортизон (гидрокортизона ацетат®) — аналог кортизола. Выпускают крем, мазь, раствор или суспензию для инъекций (по 25 или 100 мг в ампулах). Применяют при острой надпочечниковой недостаточности (внутривенно по 100 мг каждые 6–8 ч), анафилактическом шоке, воспалительных заболеваниях суставов.

Синтетические производные кортизола (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) используют преимущественно в качестве системных противовоспалительных, иммуносупрессивных и противошоковых препаратов.

Преднизолон — ГК средней продолжительности действия. Хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки, обладает большей, чем гидрокортизон, глюкокортикоидной активностью. Препарат оказывает выраженное системное, преимущественно катаболическое, дозозависимое влияние на все виды обмена веществ в лимфоидной, жировой, соединительной ткани, мышцах и коже; по сравнению с гидрокортизоном обладает меньшим минералокортикоидным эффектом.

Метилпреднизолон обладает большей, по сравнению с преднизолоном, способностью накапливаться преимущественно в воспаленных (а не в здоровых) тканях. При применении метилпреднизолона реже, чем при использовании преднизолона, развиваются атрофия кожи, мышц и остеопороз костей. Поэтому этот препарат больше подходит для длительного применения.

Наиболее мощным (за счет большего сродства к глюкокортикоидным рецепторам) противовоспалительным действием, а также минимальным влиянием на минеральный обмен обладают фторированные производные кортизола (дексаметазон, триамцинолон, флудрокортизон).

Дексаметазон — фторированное производное преднизолона, оказывающее длительное системное действие. Благодаря наличию в молекуле дексаметазона атома фтора это вещество в 10 раз превосходит преднизолон по противовоспалительной активности и, что немаловажно, практически не влияет на минеральный обмен.

Бетаметазон — синтетический фторсодержащий ГК длительного действия. Применяют местно. Выпускают мази и кремы (например, Акридерм*, Белодерм*, Целестодерм-В* и некоторые другие).

Фторированные производные кортизола плохо всасываются через кожу и слизистые оболочки (при использовании мазей), оказывают в основном местный эффект. При их назначении отмечают снижение риска развития побочных эффектов.

Беклометазон — ГК, практически не оказывающий системного действия. При стероидзависимой (наиболее тяжелой) форме бронхиальной астмы проводят аэрозольные ингаляции с беклометазоном, при вазомоторных ринитах вводят интраназально.

Препараты минералокортикоидов

Основные минералокортикоиды — ***альдостерон*** и его предшественник ***дезоксикортикостерон***. Секрецию этих гормонов регулирует АКТГ. В норме у людей, употребляющих в пищу среднее количество соли, в сутки секретируется 100–200 мкг альдостерона ($T_{1/2}$ составляет 15–20 мин) и 200 мкг дезоксикортикостерона ($T_{1/2}$ составляет 70 мин).

В крови альдостерон связывается с белками плазмы крови. Примерно 70% его выводится с мочой в виде конъюгата тетрагидроальдостерона, а 30% экскретируется в свободном виде или в виде 3-оксоглюкуронида.

Механизм действия минералокортикоидов основан на связывании со специфическими минералокортикоидными рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней (в первую очередь в клетках конечной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек).

Минералокортикоиды ***усиливают реабсорбцию натрия*** в конечной части дистальных почечных канальцев и корковом отделе собирательных трубочек, в потовых и слюнных железах, слизистой оболочке ЖКТ.

Заместительную терапию минералокортикостероидами проводят при острой и хронической недостаточности коры надпочечников.

Дезоксикортон (дезоксикортикостерона ацетат℞) активизирует синтез в печени белка-переносчика натрия, усиливает реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона (в дистальной части дистальных почечных канальцев и собирательных трубочках), в потовых, слюнных железах и слизистой оболочке кишечника, а также усиливает секрецию и выделение ионов калия.

Дезоксикортон практически не влияет на углеводный обмен, пигментацию, эстрогенную и андрогенную активность.

Показания к применению: острая недостаточность коры надпочечников, хроническая недостаточность коры надпочечников, общая мышечная слабость.

Флудрокортизон — сильнодействующий стероид, обладающий минералокортикоидными (в малых дозах) и глюкокортикоидными свойствами. Это *наиболее широко применяемый минералокортикоид.* Препарат используют совместно с гидрокортизоном как натрийзадерживающее средство при хронической надпочечниковой недостаточности.

Препараты антагонистов кортикостероидов

Антагонисты кортикостероидов ингибируют синтез гормонов коры надпочечников.

Митотан (хлодитан℞) и аминоглутетимид® — неселективные ингибиторы синтеза кортикостероидов, блокирующие превращение холестерина в прегненолон и вызывающие уменьшение образования всех гормонально-активных стероидов. Их применяют для лечения гормонально-активных опухолей надпочечников и синдрома Иценко—Кушинга.

Аминоглутетимид® назначают в комбинации с дексаметазоном для снижения или полной блокады продукции эстрогенов и андрогенов у больных с карциномой молочной железы. Дневная доза аминоглутетимида®, хорошо переносимая пациентами, составляет 1 г; при назначении более высоких доз препарата нередко отмечают сонливость. В настоящее время в РЗЛС РФ препарат не зарегистрирован.

Метирапон℞ обладает селективным действием (в малых дозах), угнетает синтез кортизола и кортикостерона. Метирапон℞ используют

для диагностики и лечения синдрома Иценко–Кушинга. В РЗЛС РФ не зарегистрирован.

Спиронолактон — селективный антагонист альдостерона, применяемый в качестве диуретического средства [см. гл. 25 «Мочегонные средства (диуретики)»].

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ И АНТАГОНИСТОВ

Препараты половых гормонов

Классификация препаратов половых гормонов

- Эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и антагонисты эстрогенов.
- Препараты гестагенов и их антагонистов.
- Препараты андрогенов и их антагонистов.

У женщин и мужчин разные гормональные профили, однако выработка и эстрогенов, и андрогенов контролируется гонадотропинами передней доли гипофиза — лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), а в конечном счете регулируется гонадотропным рилизинг-гормоном. Процессы синтеза гестагенов, андрогенов и эстрогенов взаимосвязаны. Гормоны всех трех групп образуются на основе холестерина, их образование подобно синтезу гормонов надпочечников.

Терминами «гестагены», «андрогены», «эстрогены» обозначают не один гормон, а группы похожих веществ.

К гестагенам относят ***прогестерон*** — общий предшественник тестостерона и эстрогена, и ***целый ряд синтетических производных прогестерона***, которые используют в терапевтических целях. Гестагены стимулируют секрецию, но не пролиферацию эндометрия (оказывают антипролиферативное действие). Прогестерон обеспечивает сохранение беременности.

Все андрогены обладают маскулинизирующим действием, к ним относят дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон и дигидростестостерон. ***Тестостерон*** — классический циркулирующий гормон, ***дигидротестостерон*** — классический внутриклеточный гормон. Андрогены необходимы для полового созревания и для формирования мужского фенотипа в процессе развития.

К эстрогенам относят ряд гормонов, обладающих характерной феминизирующей активностью. Самый активный естественный эстроген — ***17-бета-эстрадиол***. ***Эстрон*** и ***эстриол*** обладают меньшей активностью.

Эстрогены образуются при ароматизации андрогенов (см. рис. 28.1). В яичниках и плаценте наиболее активно синтезируется фермент ароматаза, превращающий андрогены в эстрогены. Однако образование эстрогенов под действием ароматазы происходит также и в других тканях (например, в жировой ткани, в нейронах гипоталамуса, в мышцах). После менопаузы большинство эстрогенов образуются в жировой ткани. Она же является основным источником эстрогенов у мужчин.

Образовавшиеся гормоны поступают в плазму, где прочно связываются с белками-переносчиками (альбуминами и глобулином, связывающим половые гормоны). Проникает в клетки и связывается с внутриклеточными рецепторами только свободная фракция гормонов.

Интересно то, что по существу тестостерон — ***это прогормон***, обладающий небольшим сродством к андрогенным рецепторам и невысокой андрогенной активностью. В органах-мишенях он превращается в дигидротестостерон, который в 10 раз активнее тестостерона связывается с рецепторами.

Процесс превращения тестостерона в дигидротестостерон контролирует фермент 5-α-редуктаза. Значение дигидротестостерона, как самого активного андрогена, становится понятным на примере пациентов с врожденной недостаточностью 5-α-редуктазы. Мужчины с недостаточностью этого фермента фенотипически похожи на женщин (не происходит дифференциации по мужскому типу, поскольку тестостерон не превращается в дигидротестостерон). Некоторая специфичность ингибиторов 5-α-редуктазы обусловлена различной тканевой экспрессией этого фермента.

Гестагены, андрогены и эстрогены связываются с ***соответствующими внутриклеточными рецепторами*** (глюкокортикоиды, минералокортикоиды, витамин D и гормоны щитовидной железы связываются с рецепторами одного суперсемейства).

Хотя есть отдельные рецепторы для прогестерона, андрогенов и эстрогенов, из-за высокой структурной схожести между гормонами ***полной избирательности в их действии нет***. Рецепторы прогестерона и андрогенов, вероятно, происходят от одного рецептора.

Большинство гестагенов обладает значительной перекрестной чувствительностью с андрогенными рецепторами, и длительное применение гестагенов приводит к появлению андрогенных эффектов (вирилизация или маскулинизация). Большинство синтетических гестагенов, используемых для контрацепции и заместительной терапии, специально модифицированы для уменьшения их андрогенного влияния.

Наиболее изучены рецепторы эстрогенов. Полагают, что они работают так же, как и рецепторы остальных гормонов. Поскольку

гестагены, андрогены и эстрогены — это липофильные гормоны, их свободные фракции (не связанные с белками плазмы), могут свободно проникать через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки.

В клетке лиганды гормонов связываются со своими специфическими внутриклеточными рецепторами и впоследствии димеризуются. Например, после взаимодействия эстрогена с рецептором происходит димеризация двух комплексов эстроген–рецептор, а затем этот димер связывается с эстрогензависимым элементом в промоторном участке ДНК. Это взаимодействие с эстрогензависимым элементом, совместно с коактиваторами или корепрессорами, стимулирует или подавляет транскрипцию специфических генов. Таким образом проявляется физиологический эффект гормона.

Помимо этого эстрогены могут связываться с рецепторами, расположенными на мембране клетки. Физиологические эффекты этого альтернативного сигнального пути в настоящее время активно изучаются.

Препараты эстрогенов

В женском организме эстрогены обеспечивают половое созревание и развитие вторичных половых признаков.

Эстрогенные препараты при попадании в кровь связываются с α-глобулином и с альбуминами. Не связанные с белками плазмы эстрогены за счет высокой липофильности по механизму простой диффузии проникают через плазматическую мембрану клеток и взаимодействуют со специфическими внутриклеточными рецепторами.

Различают два подтипа эстрогеновых рецепторов:

- эстрогеновые рецепторы-α (ERα);
- эстрогеновые рецепторы-β (ERβ).

Эти рецепторы имеют сходное строение и состоят из четырех функциональных доменов: лигандсвязывающего, ДНК-связывающего и двух доменов, активирующих транскрипцию.

ER-α расположены в матке, влагалище, яичниках, а также в молочных железах, костной ткани, гипоталамусе, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. ER-β обнаружены в предстательной железе и яичниках, в меньшем количестве — в легких, головном мозге и сосудах.

Эстрогены:

- увеличивают массу костной ткани;
- способствуют закрытию эпифизарных зон роста (как у женщин, так и у мужчин);
- препятствуют развитию атеросклероза за счет повышения содержания ЛПВП и снижения содержания ЛПНП;
- активируют синтез фибриногена и витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, IX, X).

Эстрогены стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани. Возникающее при этом уменьшение ОЦК способствует компенсаторному усилению секреции альдостерона и антидиуретического гормона, что приводит к задержке ионов натрия и воды в организме. По этой причине введение экзогенных эстрогенов может способствовать развитию отеков.

При климаксе у женщин снижается содержание эстрогенных гормонов, а основным источником эстрогенов становится жировая ткань, где под влиянием фермента ароматазы происходит переход синтезируемого в надпочечниках андростендиона в эстрон и эстрадиол. Снижение концентрации эстрогенов сопровождается у многих женщин «приливами», потливостью, сердцебиением, расстройствами сна, явлениями атрофии органов мочеполовой системы (атрофический вагинит и сухость влагалища) и развитием остеопороза.

Показания к назначению эстрогенных препаратов:

- заместительная терапия при первичной недостаточности эстрогенных гормонов и связанных с этим нарушений (недоразвитие половых органов, задержка менструаций и др.);
- заместительная гормональная терапия в постменопаузном периоде с целью предупреждения и устранения климактерических нарушений;
- гормональная контрацепция (препараты эстрогенов в сочетании с гестагенами).

Побочные эффекты эстрогенных препаратов: тошнота, рвота, анорексия; усиление приступов мигрени, изменение настроения; нагрубание и болезненность молочных желез.

За счет задержки ионов натрия и воды экзогенные эстрогены могут вызывать отеки и повышение массы тела; развитие желчнокаменной болезни в связи с повышением содержания ХС в желчи. Они также повышают риск развития тромбозов и тромбоэмболий. Увеличивается и риск возникновения онкологических заболеваний эстрогензависимых органов (матки, молочных желез и др.), что в определенной степени связано с ускорением пролиферативных процессов.

Эстрогены биотрансформируются в печени с образованием конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотами, которые вместе с желчью попадают в кишечник, где осуществляются их гидролиз и всасывание. Конъюгаты эстрогенов выводятся из организма с мочой и частично с желчью.

Классификация эстрогенных препаратов

- Природные эстрогены:
  - ✧ эстрадиол, эстриол.
- Синтетические эстрогены:
  - ✧ этинилэстрадиол, местранол.

Эстрадиол хорошо всасывается при приеме внутрь, однако, прежде чем попасть в системный кровоток, подвергается метаболизму с участием микрофлоры в просвете и стенке кишечника, а также в печени.

Эстриол — натуральный эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу приблизительно в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. Время связывания препарата с рецептором слишком коротко, чтобы вызвать пролиферативную реакцию эндометрия, но достаточно для стимуляции слизистой оболочки влагалища, шейки матки и мочевыводящих путей. Однако при частом введении эстриола его эстрогенное действие становится сопоставимым с действием эстрадиола, поэтому во избежание пролиферативного эффекта лекарственные формы препарата можно назначать не чаще 1 раза в сутки в дозе, не превышающей 4 мг для перорального приема и 0,5 мг для вагинального введения.

Синтетические эстрогены были получены в процессе изменения структуры природных гормонов путем введения этинильной (для получения этинилэстрадиола) и метильной (для получения местранола) групп в 17-м и 3-м положении молекулы эстрадиола. Их основное отличие от природных эстрогенов — ***высокая эффективность при энтеральном применении***.

Этинилэстрадиол после приема внутрь накапливается в жировой ткани, откуда постепенно поступает в кровоток, оказывая пролонгированное действие. Входит в состав большинства комбинированных оральных контрацептивов, так как обладает высокой биодоступностью по сравнению с природными эстрогенами.

Местранол — метиловый эфир этинилэстрадиола. За счет отщепления метильной группы в печени быстро превращается в активную форму — этинилэстрадиол.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — **кломифен**, **тамоксифен**, **торемифен** и **ралоксифен** в одних тканях взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами как агонисты, а в других — как антагонисты. В идеале такие препараты должны стимулировать эстрогеновые рецепторы в тех тканях, где эстрогены оказывают положительные эффекты (кости, печень), и блокировать — в молочной железе и эндометрии, где митогенное действие эстрогенов нежелательно.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов конкурируют с эстрадиолом за участки связывания эстрогеновых α- и β-рецепторов. Тканевую специфичность этих препаратов объясняют, во-первых, различиями в конформации рецепторов при связывании разных лигандов и, во-вторых, особым для каждого типа клеток набором коактиваторов и косупрессоров рецепторов.

Кломифен блокирует эстрогеновые рецепторы в гипоталамо-гипофизарной системе, что нарушает работу механизма отрицательной обратной связи и устраняет ингибирующее действие эстрогенов на выделение гонадотропных гормонов гипофиза. В результате возрастает секреция ФСГ и ЛГ, что способствует созреванию фолликулов в яичниках и наступлению овуляции. Кроме того, кломифен взаимодействует с эстрогеновыми рецепторами в периферических тканях (табл. 28.2).

Таблица 28.2. Взаимодействие эстрадиола и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов с рецепторами в различных тканях

Лекарственный препарат	Взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами в тканях			
	эндометрий	молочные железы	костная ткань	гипоталамус–гипофиз
Эстрадиол	Агонист	Агонист	Агонист	Агонист
Кломифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	Антагонист
Тамоксифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	–
Торемифен	Частичный агонист	Антагонист	Агонист	–
Ралоксифен	Антагонист	Антагонист	Агонист	–

Применяют кломифен в качестве индуктора овуляции для лечения бесплодия, связанного с нарушением овуляции (ановуляторного бесплодия).

К побочным эффектам препарата относят приливы, нечеткость зрения, расстройства менструального цикла.

Тамоксифен блокирует эстрогеновые рецепторы в молочных железах, поэтому его назначают в постменопаузном периоде при раке молочной железы.

Как агонист эстрогеновых рецепторов костной ткани тамоксифен препятствует возникновению остеопороза.

Взаимодействуя с рецепторами в эндометрии по типу частичного агониста, препарат при длительном применении может способствовать развитию гиперплазии и рака эндометрия.

При его использовании могут возникать приливы, потливость, сердцебиение — проявления, характерные для гипоэстрогенных состояний.

Торемифен по свойствам и применению аналогичен тамоксифену.

Ралоксифен оказывает на костную ткань эстрогенное действие, а на эндометрий и молочные железы — антиэстрогенное. Препарат показан для профилактики и лечения остеопороза у женщин в пост-

менопаузном периоде. В отличие от тамоксифена и торемифена, он не повышает риск гиперплазии и рака эндометрия. В РЗЛС РФ не зарегистрирован.

Ингибиторы синтеза эстрогенных гормонов

Образование эстрогенов из андрогенов происходит при участии фермента ароматазы, поэтому препараты, ингибирующие этот фермент, угнетают и образование эстрогенов.

Ингибиторы ароматазы назначают в постменопаузном периоде при эстрогензависимом раке молочной железы.

Классификация ингибиторов синтеза эстрогенных гормонов:

- стероидные препараты:
  - ✧ форместан[R], эксеместан;
- нестероидные препараты:
  - ✧ анастрозол, летрозол.

Гестагенные препараты

Основной гестагенный гормон человека — прогестерон. Гормон проникает через плазматические мембраны и в цитозоле образует связь со специфическими рецепторами.

Эффекты прогестерона обусловлены взаимодействием с гестагенными рецепторами яичников, молочных желез, гипоталамуса и гипофиза.

- Прогестерон вызывает ***секреторную трансформацию эндометрия*** и способствует образованию густой и вязкой шеечной слизи, что препятствует проникновению в матку сперматозоидов.
- Снижая сократимость гладкой мускулатуры миометрия, прогестерон ***способствует сохранению беременности***.
- Прогестерон ***стимулирует рост молочных желез***, подготавливая их к секреторной активности.
- Прогестерон ***влияет на обмен веществ***:
  - увеличивает содержание гликогена в печени;
  - активирует выделение инсулина в ответ на прием углеводов;
  - способствует накоплению липидов за счет повышения активности липопротеинлипазы;
  - уменьшает реабсорбцию ионов натрия за счет конкуренции с альдостероном за связь с рецепторами.

Инактивация прогестерона происходит в печени с образованием сульфатов и глюкуронидов, которые выводятся с мочой.

Классификация гестагенных препаратов

- Природные гестагенные препараты:
  - ✧ прогестерон.
- Синтетические гестагенные препараты:
  - ✧ медроксипрогестерон;
  - ✧ мегестрол;

- ✧ дидрогестерон;
- ✧ ципротерон (Андрокур*);
- ✧ норэтистерон;
- ✧ тиболон;
- ✧ левоноргестрел;
- ✧ дезогестрел;
- ✧ гестоден + этинилэстрадиол;
- ✧ норгестимат + этинилэстрадиол.

Препараты гестагенов обладают наибольшим сродством к гестагенным рецепторам, однако в той или иной степени могут связываться и с другими типами стероидных рецепторов (андрогенными, эстрогенными, минералокортикоидными). Поэтому гестагены могут оказывать *гестагенный*, *эстрогенный*, *антиэстрогенный*, *андрогенный* и *минералокортикоидный* эффект (табл. 28.3).

Таблица 28.3. Фармакологические эффекты препаратов гестагенных гормонов

Группа и препарат	Эффекты препаратов					
	гестагенный	эстрогенный	антиэстрогенный	андрогенный	антиандрогенный	антиминералокортикоидный
Прогестерон	+	–	+	–	–	+
Производные прогестерона						
Медроксипрогестерон	+	–	+	–	–	–
Ципротерон	+	–	+	–	+	–
Производные 19-нортестостерона						
Норэтистерон	+	+	+	+	–	–
Левоноргестрел	+	–	+	+	–	–
Диеногест	+	–	–	–	+	–
Производные спиронолактона						
Дроспиренон	+	–	–	–	+	+

Примечание. «+» — наличие эффекта; «–» — отсутствие эффекта.

Показания к назначению гестагенов:

- контрацепция;
- заместительная гормональная терапия в климактерическом периоде;
- невынашивание беременности;

- дисфункциональные маточные кровотечения;
- гиперплазии эндометрия;
- эндометриоз;
- миома матки;
- гормонально зависимый рак предстательной железы;
- рак эндометрия.

Антигестагенные препараты

Мифепристон уменьшает действие прогестерона, конкурируя за связь с прогестероновыми рецепторами. Применяется для прерывания беременности в I триместре. С этой целью мифепристон назначают однократно внутрь, а через 48 ч применяют один из препаратов простагландина Е — мизопростол (перорально) или динопрост (интравагинально).

Гормональные контрацептивные средства

Гормональные контрацептивные средства используют для предупреждения нежелательной беременности.

Их подразделяют на:

- ***комбинированные*** эстроген-гестагенные препараты;
- препараты, содержащие ***только гестагены***;
- ***экстренные*** (посткоитальные) контрацептивы.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (комбинированные пероральные контрацептивы) содержат эстроген (чаще всего этинилэстрадиол) и синтетический гестаген.

Экзогенные эстрогены в пролиферативную фазу менструального цикла по принципу отрицательной обратной связи *угнетают выработку ФСГ* гипофизом, что замедляет рост и созревание фолликулов в яичниках.

Экзогенные гестагены *угнетают выделение ЛГ гипофизом*, что приводит к подавлению овуляции.

Кроме того, под влиянием гестагенов железы шейки матки выделяют плотную вязкую слизь, затрудняющую проникновение сперматозоидов в полость матки.

Снижение перистальтики маточных труб, обусловленное гестагенами, приводит к несвоевременному попаданию оплодотворенной яйцеклетки в полость матки.

Под влиянием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов возникают *изменения в структуре эндометрия*, что затрудняет нормальную имплантацию оплодотворенной яйцеклетки.

Указанные эффекты эстрогенов и гестагенов используют и ***для прерывания беременности***.

В составе комбинированных пероральных контрацептивов гестагенные влияния значительно превышают эстрогенные, поэтому контрацептивное действие препаратов обусловлено в основном гестагенным компонентом. Роль эстрогенов заключается в потенцировании ингибирующего действия гестагенов на секрецию гонадотропных гормонов гипофиза.

В связи с тем, что систематический прием эстрогенов может способствовать развитию тромбозов (эстрогены стимулируют синтез прокоагулянтов в печени), содержание эстрогенов в таблетках обычно не превышает 35 мкг.

Классификация комбинированных пероральных контрацептивов

- Монофазные контрацептивы (содержат постоянную на протяжении всего цикла приема дозу эстрогена и гестагена):
  - ✧ Диане-35▲ (этинилэстрадиол 35 мкг и ципротерон 2 мг);
  - ✧ Жанин▲ (этинилэстрадиол 30 мкг и диеногест 2 мг);
  - ✧ Ярина▲ (этинилэстрадиол 30 мкг и дроспиренон 3 мг);
  - ✧ Логест▲ (этинилэстрадиол 20 мкг и гестоден 75 мкг);
  - ✧ Фемоден▲ (этинилэстрадиол 30 мкг и гестоден 75 мкг);
  - ✧ Минизистон▲ (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 125 мкг).
- Трехфазные препараты (содержат двухступенчатые дозы гестагена):
  - ✧ Триквилар▲ (этинилэстрадиол 30, 40 и 30 мкг и левоноргестрел 50, 75 и 125 мкг);
  - ✧ Три-Мерси▲ (этинилэстрадиол 35, 30 и 30 мкг и дезогестрел 50, 100 и 150 мкг).

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты содержат 21 таблетку (драже) в упаковке. Препараты начинают принимать с первого дня менструального цикла и принимают последовательно в одно и то же время в течение 21 дня; затем следует 7-дневный перерыв.

Побочные эффекты комбинированных пероральных контрацептивов:

- со стороны ЖКТ — тошнота, рвота;
- со стороны репродуктивной системы — межменструальные кровянистые выделения, аменорея, нагрубание и болезненность молочных желез;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — повышение АД, повышение риска тромбэмболии.

Гестагенные контрацептивы содержат только гестагены (левоноргестрел, дезогестрел, норэтистерон и др.).

Различают ***гестагенные пероральные контрацептивы*** («мини-пили») и ***внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы***.

Гестагенные пероральные контрацептивы содержат микродозы (30—500 мкг) гестагенов. По механизму действия они отличаются от комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

Овуляция при их использовании у большинства женщин *сохраняется*; противозачаточное действие связано с повышением вязкости шеечной слизи, нарушением координированных сокращений маточных труб и процесса имплантации.

Отсутствие эстрогенного компонента снижает контрацептивную эффективность «мини-пили». К основным преимуществам контрацепции с использованием пероральных гестагенных препаратов относят отсутствие эстрогензависимых осложнений.

Препараты «мини-пили» — экслютон▲ (500 мкг линэстренола) и Чарозетта▲ (75 мкг дезогестрела).

Внутриматочные гестагенсодержащие контрацептивы — резервуар, содержащий 52 мг левоноргестрела. Покрывающая резервуар мембрана обеспечивает непрерывное выделение гормона в полость матки со скоростью 20 мкг/сут. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении пяти лет.

Внутриматочное введение левоноргестрела подавляет пролиферацию эндометрия и способствует образованию вязкой густой слизи, которая предупреждает проникновение спермы в матку, угнетает подвижность и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах. У некоторых женщин происходит угнетение овуляции. Совокупность перечисленных механизмов обеспечивает контрацептивный эффект препарата, который используют для длительной контрацепции (до 5 лет), особенно у рожавших женщин, а также с целью защиты эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами.

Экстренные (посткоитальные) контрацептивы женщина может использовать для предупреждения беременности после полового акта без предохранения. Экстренную контрацепцию нельзя рекомендовать в качестве способа постоянного предохранения от беременности даже при редких половых актах.

Механизм действия посткоитальных контрацептивов — подавление или задержка овуляции, нарушение процессов оплодотворения, транспорта и имплантации яйцеклетки. Известно, что жизнеспособность сперматозоидов в половых путях женщины сохраняется от 3 до 7 сут, а неоплодотворенной яйцеклетки — 12—24 ч. В связи с этим назначать посткоитальные контрацептивы целесообразно в первые 24—72 ч после полового контакта.

Для экстренной гормональной контрацепции применяют: эстрогены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, гестагены — **левоноргестрел** (Постинор▲), **даназол** и **мифепристон**.

Препараты мужских половых гормонов (андрогены)

Основной андроген в мужском организме — тестостерон. Он является C_{19}-стероидом, который в организме превращается в два других стероидных гормона — дигидротестостерон и эстрадиол. Эффекты тестостерона обусловлены его собственным действием, а также действием дигидротестостерона и эстрадиола.

Под влиянием фермента 5α-редуктазы часть тестостерона превращается в более активный дигидротестостерон. **Дигидротестостерон** обеспечивает:

- дифференцировку наружных половых органов по мужскому типу во внутриутробном периоде, их созревание в ходе пубертатного периода;
- рост волос по мужскому типу;
- гиперплазию предстательной железы.

Под влиянием фермента ароматазы (в печени, жировой ткани, яичниках, ЦНС) тестостерон превращается в эстрадиол, который способствует поддержанию минеральной плотности костной ткани и способствует закрытию эпифизарных зон роста в конце пубертатного периода.

Тестостерон и дигидротестостерон инактивируются в печени с образованием андростерона и других неактивных метаболитов.

В качестве лекарственных препаратов применяют синтетические аналоги тестостерона — Тестостерона пропионат* (назначают внутримышечно 1 раз в сутки), метилтестостерон (назначают в таблетках под язык).

Андрогенные препараты *применяют в порядке заместительной терапии* при недостаточном половом развитии, импотенции, обусловленной недостаточной продукцией андрогенов. Назначают строго по показаниям, поскольку их применение ведет к уменьшению продукции эндогенных половых гормонов. Длительное использование андрогенов приводит к атрофии клеток, синтезирующих тестостерон.

Андрогенные препараты назначают также *женщинам с сохраненным менструальным циклом при раке молочной железы.*

Андрогенные препараты стимулируют синтез белков в организме, что проявляется увеличением массы скелетных мышц. Кроме того, они способствуют кальцификации костной ткани.

Побочные эффекты андрогенных препаратов:

- задержка натрия и воды, отеки;
- у женщин — маскулинизирующее действие (рост волос на лице, огрубление голоса).

Андрогенные препараты *противопоказаны* при раке предстательной железы.

Антиандрогенные препараты

Антиандрогенные препараты нарушают образование андрогенных гормонов или блокируют связывание андрогенов с андрогеновыми рецепторами.

Финастерид (Проскар▲) ингибирует фермент 5α-редуктазу в предстательной железе и препятствует превращению тестостерона в более активный дигидротестостерон. Это устраняет стимулирующее влияние дигидротестостерона на пролиферацию клеток простаты и уменьшает размеры железы. Препарат используют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, назначают внутрь.

Флутамид и **бикалутамид** — нестероидные конкурентные антагонисты андрогеновых рецепторов. Применяют в сочетании с аналогами гонадолиберина при раке предстательной железы. Флутамид назначают 3 раза в сутки, бикалутамид — 1 раз.

Ципротерон — производное прогестерона, частичный агонист андрогеновых рецепторов. Препарат подавляет секрецию гонадотропных гормонов гипофиза и уменьшает эффекты андрогенов в периферических тканях.

Показания к назначению антиандрогенных препаратов:

- у мужчин — для снижения гиперсексуальности и при раке предстательной железы в сочетании с аналогами гонадолиберина;
- у женщин — при акне и явлениях маскулинизации.

Анаболические стероиды

Анаболические стероиды — соединения, сходные по химической структуре с андрогенами. Подобно андрогенам стимулируют синтез белков и кальцификацию костной ткани. В то же время специфическое андрогенное действие у этих веществ выражено в малой степени.

Нандролон (Ретаболил▲) вводят внутримышечно 1 раз в 3–4 нед при мышечной дистрофии, остеопорозе.

Побочные эффекты нандролона: задержка роста у детей, маскулинизация у женщин, снижение продукции тестостерона у мужчин; возможны нарушения функции печени.

Глава 29

Витамины

Витамины — биологически активные органические соединения, выполняющие роль коферментов в обменных процессах. Большинство витаминов не синтезируется в организме человека и поступает с пищей. При недостаточном поступлении витаминов развивается гиповитаминоз или авитаминоз.

Витамины имеют различную химическую структуру и относятся к разным классам соединений. В настоящее время насчитывают 13 групп, или семейств, витаминов. Почти каждое семейство состоит из нескольких витаминов, их предложено называть ***витамерами*** (табл. 29.1).

Таблица 29.1. Классификация витаминов

Витамин	Витамер	Функция
A	Ретинол Ретиналь Ретиноевая кислота	Зрительные пигменты, дифференцировка эпителия
B_1	Тиамин	Кофермент декарбоксилирования 2-кетокислот, переноса кетогрупп
B_2	Рибофлавин	Кофермент реакций восстановления жирных кислот и метаболитов цикла Кребса
B_6	Пиридоксол Пиридоксаль Пиридоксамин	Кофермент обмена аминокислот
B_{12}	Кобаламин	Кофермент метаболизма пропионата, аминокислот, карбоновых групп
C	Аскорбиновая кислота Дегидроаскорбиновая кислота	Гидроксилирование тропоколлагена, метаболизм ЛВ и стероидов
D	Колекальциферол (D_3) Эргокальциферол (D_2)	Гомеостаз кальция, метаболизм кости
E	α-Токоферол γ-Токоферол	Мембранные антиоксиданты

Окончание табл. 29.1

Витамин	Витамер	Функция
K	Филлохиноны (K_1) Менахиноны (K_2) Менадион (K_3)	Свертывание крови, метаболизм кальция
Биотин	Биотин	Кофермент реакций карбоксилирования
Ниацин[P]	Никотиновая кислота Никотинамид	Кофермент ряда дегидрогеназ
Пантотеновая кислота	Пантотеновая кислота	Кофермент метаболизма жирных кислот
Фолиевая кислота	Фолиевая кислота Фолацины	Кофермент метаболизма карбоновых групп

СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Глава 30
Противовоспалительные средства

История создания противовоспалительных средств — яркий пример плодотворного альянса фармакогнозии, химии и фармакологии.

Растительные противовоспалительные средства использовались еще в Древнем Египте. В папирусе Эберса приводится рецепт отвара из коры мирта как противовоспалительного средства. Гиппократ использовал экстракт из коры ивы как жаропонижающее и аналгетическое средство. В фольклоре североамериканских индейцев, южноафриканских готтентотов также упоминаются замечательные свойства экстракта из коры ивы (*Salicacae*).

В 1763 г. английский священник Эдвард Стоун опубликовал сообщение об успешном применении при лихорадке порошка коры ивы, растворенного в воде, чае и пиве у 50 пациентов. Это был первый отчет о клинических испытаниях.

В 1828 г. профессор фармации Иохан Бучнер выделил из экстракта ивы чистое вещество ***салицин***.

В 1853 г. Фредерик Герхард синтезировал ацетилсалициловую кислоту.

Воспаление — реакция соединительной ткани на повреждение клеток. Под действием факторов, вызывающих воспаление, ФЛ клеточных мембран частично расщепляются фосфолипазой A_2 с образованием арахидоновой кислоты. Из арахидоновой кислоты образуются эйкозаноиды: под влиянием ЦОГ синтезируются простагландины, а под влиянием 5-липоксигеназы — лейкотриены. Известны две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

ЦОГ-1 экспрессируется в клетках постоянно и образуется в слизистой оболочке желудка, тромбоцитах и бронхах.

Синтез ЦОГ-2 запускается цитокинами (ИЛ-1) в очаге воспаления и приводит к повышению температуры тела, отеку и болезненности.

Если воспалительная реакция чрезмерно выражена или если воспаление принимает хронический характер, то применяются противовоспалительные средства.

Классификация противовоспалительных средств

- Стероидные противовоспалительные средства:
  - глюкокортикоиды (см. также п. 28.2 «Гормональные средства стероидной структуры»).

- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС):
  - неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:
    - ✧ салицилаты — ацетилсалициловая кислота (Аспирин▲);
    - ✧ пиразолидины — фенилбутазон (Бутадион▲);
    - ✧ индолацетаты — индометацин;
    - ✧ фенилацетаты — диклофенак (Вольтарен▲);
    - ✧ оксикамы — мелоксикам (Мовалис▲), лорноксикам, пироксикам, теноксикам;
    - ✧ пропионаты — ибупрофен (Нурофен▲), кетопрофен (Фастум▲), напроксен;
  - селективные ингибиторы ЦОГ-2 («коксибы»):
    - ✧ рофекоксиб;
    - ✧ целекоксиб (Целебрекс▲);
  - преимущественые ингибиторы ЦОГ-2 (сульфонанилиды):
    - ✧ нимесулид.
- Медленно действующие противоревматоидные средства:
  - препараты золота:
    - ✧ ауранофин;
    - ✧ натрия ауротиомалат;
  - 4-аминохинолины:
    - ✧ хлорохин (Делагил▲, хингамин℞);
    - ✧ гидроксихлорохин (Плаквенил▲);
  - препараты разных групп:
    - ✧ метотрексат;
    - ✧ лефлуномид;
    - ✧ инфликсимаб;
    - ✧ этанерцепт;
    - ✧ диацереин (Артрокер▲).

30.1. СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Фармакологические свойства ГК подробно рассмотрены в пункте 28.2 «Гормональные средства стероидной структуры». Противовоспалительное действие ГК основано на их способности ингибировать фосфолипазу A_2. При этом нарушается образование арахидоновой кислоты и, как следствие, — простагландинов, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, ГК подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Поскольку ГК обладают также иммуносупрессивным действием, их часто применяют при аутоиммунных заболеваниях, сопровожда-

ющихся воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, нейродермит, экзема).

Длительное применение ГК в больших дозах вызывает побочные эффекты: снижение иммунитета, остеопороз, гипергликемию, изъязвление слизистой оболочки желудка, нарушение синтеза белков, психические нарушения, задержку натрия и воды, повышение АД, перераспределение жировой ткани и др.

30.2. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) основан на ингибировании ЦОГ. Блокада ЦОГ-2 обусловливает аналгетический (обезболивающий), антипиретический (жаропонижающий) и противовоспалительный эффекты НПВС.

Аналгетическое действие НПВС связано с ограничением синтеза простагландинов E_2 и I_2 и уменьшением действия брадикинина на периферические ноцицепторы (болевые рецепторы). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Жаропонижающее действие НПВС также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. При воспалении ИЛ-1 стимулирует выработку простагландина E_2 в гипоталамусе, что вызывает лихорадку. Нарушение синтеза простагландина E_2 в ЦНС приводит к развитию жаропонижающего действия. Жаропонижающий эффект ненаркотических аналгетиков используют при заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела выше 38 °С, а также при субфебрильной температуре, если велик риск развития судорожного синдрома (например, у маленьких детей) или если пациент плохо ее переносит.

Неселективные НПВС ингибируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, поэтому даже при кратковременном их применении высок риск развития побочных эффектов, обусловленных угнетением ЦОГ-1.

Типичный нежелательный эффект: ульцерогенное действие (раздражение и изъязвление слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки). Причиной считают угнетение синтеза простагландинов группы Е, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатов, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка).

Блокируя ЦОГ-1 тромбоцитов, неселективные НПВС способны уменьшать их агрегацию. Угнетение активности ЦОГ-1 тромбоцитов приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A_2.

Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 ингибируют главным образом ЦОГ-2, индуцируемую воспалением, поэтому побочные эффекты, обусловленные ингибированием ЦОГ-1, развиваются существенно реже (в 8–15% случаев). Нежелательное действие возникает обычно при длительном приеме препаратов в больших дозах.

Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (сульфонанилиды) дополнительно ингибируют рецепторы активации пролиферации пероксисом (PPAR), фосфодиэстеразу IV типа и металлопротеазы (коллагеназу и гиалуронидазу). Это усиливает и увеличивает продолжительность обезболивающего и жаропонижающего действия, а также повышает безопасность применения препаратов — в отличие от других НПВС сульфонанилиды не разрушают суставные ткани, их можно применять при бронхиальной астме и непереносимости других НПВС.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и тонкой кишки, максимальную концентрацию препарата в плазме крови отмечают через 1–2 ч после приема.

Малые дозы (50–325 мг/сут) ацетилсалициловой кислоты используют *для уменьшения агрегации тромбоцитов.*

Средние суточные дозы (325–1500 мг/сут) используют для *жаропонижающего* и *непродолжительного аналгетического* действия.

Высокие суточные дозы (1,5–8 г/сут) оказывают *противовоспалительное действие*, но при этом высок риск развития побочных эффектов, типичных для НПВС.

В настоящее время ацетилсалициловую кислоту часто применяют как эффективный антиагрегант для профилактики тромбоза коронарных сосудов при ишемической болезни сердца и для профилактики ишемического инсульта (см. гл. 24 «Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование»).

Специфическим *побочным эффектом* ацетилсалициловой кислоты считают «аспириновую триаду»:

- развитие непереносимости любых НПВС (кроме сульфонанилидов);
- образование полипов в полости носа (полипозный риносинусит);
- приступы удушья («аспириновая астма»).

Эти осложнения обусловлены активацией в условиях блокады ЦОГ липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Ибупрофен — быстродействующий аналгетик, в меньшей степени обладает противовоспалительными свойствами.

При болевом синдроме начало действия препарата отмечают через 30 мин, максимальный эффект — через 2–4 ч. Действие сохраняется в течение 4–6 ч.

Препарат хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь, хорошо проникает в синовиальную (суставную) жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови.

Для ибупрофена характерны все типичные *побочные эффекты* НПВС.

Препарат *противопоказан* при риске развития ангионевротического отека, при бронхоспастическом синдроме.

Диклофенак — одно из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной аналгетической и жаропонижающей активностью. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ в кровь. 50% диклофенака метаболизируется при первом прохождении через печень. При курсовом лечении больных ревматоидным артритом препарат интенсивно проникает в полости суставов.

Побочные эффекты (диспепсия, аллергические реакции, реже — изъязвления слизистой оболочки желудка и желудочные кровотечения) развиваются у 20% пациентов.

Индометацин — эффективное противовоспалительное средство. Наряду с блокадой ЦОГ угнетает активность фосфолипазы А и фосфолипазы С, уменьшает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат *применяют при* ревматических поражениях, подагре, анкилозирующем спондилите.

Побочные эффекты: выраженное ульцерогенное действие (возможны кровотечения из ЖКТ), угнетение кроветворения (апластическая анемия), аллергические реакции.

Мелоксикам — в малых дозах (недостаточных для противовоспалительного действия) является селективным ингибитором ЦОГ-2. Обезболивающее действие препарата развивается через 6—8 ч после инъекции или приема внутрь. Мелоксикам оказывает пролонгированное действие, назначается 1 раз в сутки. Это облегчает использование препарата при ревматических заболеваниях, однако создает высокий риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

Другие представители группы оксикамов являются типичными неселективными НПВС.

Целекоксиб оказывает выраженный аналгетический и противовоспалительный эффект при лечении ревматоидного артрита. Действие развивается медленно. Целекоксиб реже, чем неселективные НПВС, вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, не влияет на агрегацию тромбоцитов и не нарушает функции почек.

При использовании селективных блокаторов ЦОГ-2 увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений, инфаркта миокарда и инсульта головного мозга (по сравнению с пациентами, получающими неселективные НПВС).

Нимесулид — в дозе 200—300 мг в сутки оказывает обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Эффект развивается быстро (через 10—15 мин) и сохраняется достаточно долго (до 8 ч).

В сравнении с другими НПВС он менее токсичен для желудка, печени и почек, не разрушает суставные ткани, может применяться при аллергических заболеваниях (в том числе при аллергии на другие НПВС).

Нимесулид эффективен при любых ревматических заболеваниях, головной и зубной боли, при менструальных и спастических болях, а также при капилляротоксикозах (гриппе и других ОРЗ).

30.3. МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВОРЕВМАТОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Препараты золота используют для лечения ревматоидного артрита. Механизм противовоспалительного действия окончательно не выяснен. Установлено, что эти соединения *угнетают активность макрофагов* и *уменьшают продукцию медиаторов воспаления* иммунокомпетентными клетками (в том числе вызывают угнетение продукции ИЛ-1).

Препараты золота избирательно накапливаются в синовиальных тканях, а также в печени, почках, селезенке, лимфатических узлах. При систематическом применении терапевтический эффект проявляется через 4—6 мес.

Натрия ауротиомалат вводят внутримышечно, **ауранофин** — внутрь.

Из *побочных эффектов* наиболее часто возникают нарушения со стороны органов пищеварительной системы (стоматит, энтероколит, металлический привкус во рту). Возможны также угнетение кроветворения, нарушение функций почек (протеинурия), гепатотоксическое действие, пигментация кожи. В РЗЛС РФ в настоящее время оба препарата не зарегистрированы.

Менее токсичны, но и менее эффективны хлорохин, гидроксихлорохин и метотрексат. При систематическом применении терапевтический эффект препаратов проявляется приблизительно через 1 мес.

Побочные эффекты — тошнота, головная боль, нарушение зрения, протеинурия, дерматиты.

Лефлуномид — ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы. Нарушает синтез пиримидинов и вследствие этого снижает пролиферацию Т-хелперов (T_hCD_{4+}-лимфоцитов) при ревматоидном артрите.

Инфликсимаб — препарат химерных мышино-человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухолей α (ФНО-α), участвующему в аутоиммунных процессах.

Помимо ревматоидного артрита, применяют также при лечении системной красной волчанки и болезни Бехтерева.

Этанерцепт — комплексный препарат фрагментов рекомбинантных рецепторов ФНО-α и IgG человека. Блокируя специфические рецепторы, препятствует действию ФНО-α.

Диацереин — диацетилированное производное реина, представитель SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs in OsteoArthritis) — медленно действующих средств симптоматического лечения остеоартритов. Это первый нестероидный ингибитор синтеза и активности ИЛ-1. Применяется для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Диацереин обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты (боль в животе, понос) возникают редко.

Препарат *противопоказан* при беременности, тяжелых заболеваниях печени, почек и кишечника.

Глава 31

Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства)



Вот старый скряга у ларца с деньгами:
Подагра, судорога ног и рук,
Чуть видит он потухшими глазами...
Но, как Тантал, под игом страшных мук,
Он проклинает горький свой недуг.
Он знает, что и золото не в силах
Заставить вспыхнуть кровь в иссохших жилах.
В. Шекспир. «Лукреция»

Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и, соответственно, повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови.

Мочевая кислота — конечный метаболит, образующийся в организме из пуриновых оснований (промежуточные метаболиты — ***гипоксантин*** и ***ксантин***).

Мочевая кислота плохо растворяется в воде. Поэтому при повышении ее концентрации в крови ***кристаллы уратов*** (солей мочевой кислоты) могут откладываться в тканях (например, в области суставов, ушных раковин). Эти кристаллы поглощаются нейтрофилами (при выделении последними лизосомальных ферментов), что приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью (артрита).

Следует отметить, что ***на растворимость мочевой кислоты влияет температура тканей***. Именно поэтому при подагре в первую очередь поражаются дистальные (наиболее холодные) суставы стоп и кистей. Типичная локализация подагрической боли — основание большого пальца стопы.

Причины повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови при подагре:

- снижение ее выведения почками (в 90% случаев);
- увеличение образования в организме (в 10% случаев).

Лечение подагры состоит из двух компонентов — ***устранения острого приступа подагры***, сопровождающегося болью, и ***профилактика приступов***, направленная на снижение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Для лечения острого приступа подагры используют противовоспалительные средства: системное введение НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты) и внутрисуставные инъекции ГК.

Ацетилсалициловую кислоту ***не рекомендуют использовать для лечения острого приступа***, поскольку она нарушает экскрецию мочевой кислоты в почках и увеличивает ее концентрацию в плазме крови.

Колхицин — специфическое средство, ликвидирующее воспаление и боль при остром приступе подагры. Препарат обладает антимитотическим действием, угнетает лейкопоэз, нарушает хемотаксис лейкоцитов и, как следствие, уменьшает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления (нарушает фагоцитоз уратов). Колхицин проникает в лейкоциты (концентрация препарата в лейкоцитах превышает его концентрацию в плазме крови), нарушает взаимодействие между α- и β-тубулином и, соответственно, транспорт фагоцитированных кристаллов в лизосомы. Это приводит к уменьшению выделения медиаторов воспаления.

Колхицин обладает противовоспалительным действием *только при подагре* и неэффективен при артритах другой этиологии.

Для предотвращения острых приступов подагры необходимо снизить содержание мочевой кислоты в плазме крови. С этой целью используют средства, угнетающие синтез мочевой кислоты (аллопуринол), и средства, увеличивающие выведение мочевой кислоты (***урикозурические средства***).

Аллопуринол — структурный аналог гипоксантина. В организме гипоксантин под воздействием фермента ксантиноксидазы превращается последовательно в ксантин и мочевую кислоту. Аллопуринол, благодаря структурному сходству с гипоксантином, конкурентно угнетает активность ксантиноксидазы и за счет этого уменьшает образование мочевой кислоты. При этом содержание гипоксантина и ксантина в плазме крови увеличивается, но кристаллы не образуются, поскольку растворимость этих метаболитов в плазме крови, в отличие от мочевой кислоты, достаточно высока.

К *побочным эффектам* аллопуринола относят риск возникновения острого приступа подагры в первые несколько недель приема препарата. Это обусловлено возможностью поступления мочевой кислоты

в кровь из тканевых депо. Наиболее часто при приеме аллопуринола возникает аллергический дерматит, реже — диарея, сонливость, головная боль.

Аллопуринол *противопоказан* при остром приступе подагры, печеночной и хронической почечной недостаточности, беременности и грудном вскармливании.

Урикозурические средства **сульфинпиразон** и **пробенецид** (в настоящее время используются лишь в некоторых странах, в РЗЛС РФ отсутствуют) увеличивают выведение мочевой кислоты почками. Механизм действия препаратов основан на их конкуренции с мочевой кислотой за транспортную систему, реабсорбирующую эти соединения из дистальных отделов нефрона. В результате выведение мочевой кислоты с мочой увеличивается. Однако при этом концентрация мочевой кислоты в почечном фильтрате увеличивается, что создает риск образования кристаллов и уратных камней. Именно поэтому при приеме урикозурических средств необходимо употреблять большое количество жидкости или принимать средства, снижающие кислотность мочи (калия цитрат).

Урикозурические средства вызывают диспепсические расстройства — тошноту, боль в животе, понос. Возможно также развитие агранулоцитоза, лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Урикозурические средства усиливают действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, гипогликемических средств. Алкоголь, этакриновая кислота, тиазидные диуретики ослабляют действие урикозурических препаратов.

Глава 32

Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства)



Открытие А. Флемингом и С. Ваксманом пенициллина и стрептомицина из различных видов плесени и в результате две Нобелевские премии явились мощным стимулом к дальнейшему поиску биологически активных соединений из различных, порой экзотических микроорганизмов. В 1971 г. на наличие противомикробной активности исследовалось вещество, синтезируемое почвенными грибами. Антимикробных свойств у него обнаружено не было. Однако, к счастью, ученые провели полный комплекс исследований и обнаружили, что это вещество угнетает активность Т-лимфоцитов. С 1983 г. ***циклоспорин*** *был разрешен для клинического применения в качестве иммунодепрессанта.*

В 1975 г. из образцов плесени, привезенных с острова Пасхи, был выделен антибиотик, получивший название ***рапамицин***® *(местное название острова Пасхи — Рапа Нуи). Рапамицин® оказался слабым антимикробным средством, но эффективным иммунодепрессантом, более известным сейчас как сиролимус.*

32.1. ИММУНОСУПРЕССОРЫ

Иммуносупрессоры — средства предупреждения реакции отторжения трансплантата, подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.

Классификация иммуносупрессоров

- Цитостатики:
  - ✧ алкилирующие средства — циклофосфамид;
  - ✧ антиметаболиты — азатиоприн.
- Глюкокортикоиды:
  - ✧ преднизолон;
  - ✧ дексаметазон.

- Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов:
  - ✧ циклоспорин;
  - ✧ такролимус;
  - ✧ сиролимус.
- Препараты антител:
  - ✧ иммуноглобулин антитимоцитарный (Тимоглобулин*);
  - ✧ даклизумаб.

ЦИТОСТАТИКИ

Цитостатики оказывают выраженное иммуносупрессорное действие, связанное с их угнетающим влиянием на деление лимфоцитов (см. гл. 39 «Противоопухолевые средства»). Однако, поскольку они ***не обладают избирательностью действия***, их применение может сопровождаться выраженными побочными явлениями. В частности, они оказывают угнетающее влияние на кроветворение и вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию. Возможны активация вторичной инфекции и развитие септицемии.

Азатиоприн — синтетическое имидазольное производное 6-меркаптопурина. По механизму действия — антиметаболит. Оказывает иммуносупрессивный и цитостатический эффекты. Иммуносупрессорное действие основано на нарушении активности Т-супрессоров и снижении пролиферации В-лимфоцитов. Применяется для предупреждения тканевой несовместимости при пересадке органов, для лечения аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита и др.).

ПРЕПАРАТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Механизм иммуносупрессорного действия ГК связан с угнетением продукции ИЛ и пролиферации Т-лимфоцитов. По сравнению с цитостатиками эти препараты действуют более избирательно (не влияют на эритро-, тромбо- и лейкопоэз, в меньшей степени подавляют продукцию В-лимфоцитов).

В качестве иммуносупрессоров применяют синтетические ГК: преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон. Эти препараты используются для лечения аутоиммунных заболеваний — ревматизма, ревматоидного артрита, деформирующего остеоартроза, системной красной волчанки, склеродермии, анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева), гемолитической анемии и тромбоцитопении и др. Применяют ГК и в составе комплексной

терапии для предупреждения реакции отторжения трансплантата и формирования злокачественных новообразований.

При длительном системном применении глюкокортикоидных препаратов развиваются *побочные эффекты*:

- ульцерогенное действие;
- кушингоидный синдром (ожирение с преимущественным отложением жира в области лица, груди);
- «стероидный» сахарный диабет;
- остеопороз;
- атрофия кожи и мышц;
- задержка натрия и воды в организме;
- артериальная гипертензия;
- обострение хронических инфекций;
- нарушение менструального цикла;
- патология ЦНС;
- катаракта;
- синдром отмены.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА И ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВ

Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов на различных этапах блокируют активность ИЛ-2, сигнального пептида, стимулирующего дальнейшую выработку ИЛ-2, ФНО, интерферона.

Циклоспорин (Панимун Биорал▲, Сандиммун Неорал▲) — антибиотик, продуцируемый мицелиальными грибами. Представляет собой нейтральный гидрофобный циклический пептид, состоящий из 11 аминокислот. Циклоспорин подавляет продукцию ИЛ-2 за счет блокады кальциневрина, активирующего цитозольный ядерный фактор. Это приводит к угнетению дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов.

Препарат показан:

- при аутоиммунных заболеваниях;
- для предупреждения реакции отторжения при аллогенной трансплантации сердца, легких, печени, поджелудочной железы и других органов, при пересадке костного мозга.

Такролимус по механизму действия и показаниям к применению близок к циклоспорину.

Сиролимус является синергистом циклоспорина, поскольку угнетает формирование иммунного ответа на более позднем этапе, чем циклоспорин (тормозит синтез антител, а также реакцию Т-лимфоцитов на ИЛ-2 и их пролиферацию).

Иммуноглобулин антитимоцитарный — препарат антител кролика к тимоцитам человека. Показан для профилактики и лечения реакций

отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени, поджелудочной железы, а также для лечения апластической анемии.

Инфликсимаб — химерные моноклональные антитела к ФНО-α. Взаимодействие антител с ФНО-α снижает содержание последних в плазме. Используется в комбинации с иммунодепрессантами, поскольку возможно образование антител к самому инфликсимабу.

Даклизумаб — препарат моноклональных антител к рецепторам ИЛ-2. Подавляет ИЛ-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител и иммунный ответ на антигены. Применяется для профилактики отторжения трансплантата при пересадке почек. Назначают в комбинации с циклоспорином и ГК. В РЗЛС РФ аннулирован.

32.2. ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ)

Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) — стимуляторы иммунитета при иммунодефицитах, хронических вялотекущих инфекциях, некоторых онкологических заболеваниях.

ПОЛИПЕПТИДНЫЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ ЭНДОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АНАЛОГИ

Тимуса экстракт (**тималин**▲ и **тактивин**▲) — комплекс полипептидных фракций из тимуса (вилочковой железы) крупного рогатого скота.

Это препараты первого поколения из данной группы:

- восстанавливают количество и функцию Т-лимфоцитов;
- нормализуют реакции клеточного иммунитета, соотношение Т- и В-лимфоцитов, а также их субпопуляций;
- повышают активность естественных киллеров;
- усиливают фагоцитоз и продукцию лимфокинов.

Тимуса экстракт используют *в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета* — острых и хронических гнойных и воспалительных процессов, ожоговой болезни, трофических язв, а также при угнетении кроветворения и иммунитета после химио- и лучевой терапии. В качестве побочного действия могут возникать аллергические реакции.

Миелопид® получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней). В его состав входят шесть миелопептидов, каждый из которых обладает определенными биологическими функ-

циями. В частности, миелопептид-1 усиливает активность Т-хелперов, миелопептид-3 стимулирует фагоцитарное звено иммунитета.

Механизм действия препарата основан на стимуляции пролиферации и функциональной активности В- и Т-клеток. Миелопид® выпускают в виде стерильного порошка по 3 мг во флаконах. Препарат применяют в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний.

Иммунофан▲ представляет собой синтетический гексапептид (аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Препарат стимулирует образование ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками, повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому лимфокину, снижает продукцию ФНО, оказывает регулирующее влияние на выработку медиаторов иммунитета (воспаления) и Ig.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

Левамизол — производное имидазола, используется как противоглистное и иммуномодулирующее средство. Препарат регулирует дифференцировку Т-лимфоцитов, усиливает реакцию Т-лимфоцитов на антигены и митогены, стимулирует продукцию лимфокинов, усиливает цитотоксичность Т-клеток, а также кооперацию Т-лимфоцитов с В-лимфоцитами, что способствует синтезу иммуноглобулинов.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний▲) — синтетическое водорастворимое полимерное соединение. Препарат обладает иммуностимулирующим и детоксицирующим действием, увеличивает иммунную резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям. Полиоксидоний▲ активирует все факторы естественной резистентности — клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и естественные киллеры, повышая их функциональную активность при исходно сниженных показателях.

ПРЕПАРАТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АНАЛОГИ

Иммуностимуляторы микробного происхождения представляют собой:

- обладающие иммуностимулирующим действием очищенные лизаты бактерий (Бронхо-мунал▲);
- бактериальные рибосомы и их комбинации с мембранными фракциями (Рибомунил▲);
- липополисахаридные комплексы (продигиозан℗);
- фракции мембран бактериальных клеток (Ликопид▲).

Бронхо-мунал▲ — лиофилизированный лизат бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей. Препарат *стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет.*

Повышает число и активность Т-лимфоцитов (Т-хелперов), естественных киллеров, увеличивает концентрацию IgA, IgG и IgM в слизистой оболочке дыхательных путей. Усиливает выработку цитокинов (ИФН-γ, ФНО, ИЛ-2). Бронхо-мунал▲ применяют при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, резистентных к терапии антибиотиками.

Рибомунил▲ — рибосомально-протеогликановый комплекс из наиболее распространенных возбудителей инфекций носоглотки и дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*). *Стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет.* Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий, и вызывают в организме образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны стимулируют неспецифический иммунитет путем усиления фагоцитарной активности и стимуляции факторов неспецифической резистентности. Рибомунил▲ применяют при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей (хроническом бронхите, трахеите, пневмонии), отите, рините, синусите, фарингите, ангине и т.д.

Продигиозан℞ — высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigiosum*. Препарат усиливает неспецифическую и специфическую резистентность организма, преимущественно стимулирует В-лимфоциты, увеличивая их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки, продуцирующие антитела. *Активирует фагоцитоз и киллерную активность макрофагов. Усиливает продукцию гуморальных факторов иммунитета* — интерферонов (ИФН), лизоцима, комплемента (особенно при местном назначении в ингаляциях).

ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (ИФН) классифицируют по типу активного компонента на:

- ИФН-α;
- ИФН-β;
- ИФН-γ.

Различают также два типа ИФН, получаемых разными способами:

- природные (ИФН-α, ИФН-β, ИФН-α-n1);
- рекомбинантные (ИФН-α-2a, ИФН-α-2b, ИФН-α-1b).

Природные ИФН получают в культуре клеток лейкоцитов донорской крови (лимфобластоидных и других клеток) под воздействием вируса-индуктора.

Рекомбинантные ИФН получают генно-инженерным методом — путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена ИФН человека.

ИФН оказывают противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Как противовирусные средства препараты ИФН наиболее эффективны при лечении:

- герпетических заболеваний глаз (применяют местно в виде капель, субконъюнктивально);
- простого герпеса с локализацией на коже, слизистых оболочках и половых органах;
- опоясывающего лишая (применяют местно, в виде мази на гидрогелевой основе);
- острого и хронического вирусного гепатита В и С (вводят парентерально, ректально в суппозиториях);
- при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ (вводят интраназально в форме капель).

При ВИЧ-инфекции препараты рекомбинантного ИФН нормализуют иммунологические параметры, более чем в 50% случаев уменьшают остроту течения заболевания, снижают уровень виремии и содержания сывороточных маркеров инфекции. При СПИДе проводят комбинированную терапию препаратами ИФН с зидовудином.

Противоопухолевое действие препаратов ИФН связано с антипролиферативным эффектом и стимуляцией активности естественных киллеров. Для лечения опухолей используют ИФН-α, ИФН-α-2a, ИФН-α-2b, ИФН-α-n1, ИФН-β.

В качестве иммуномодулятора при рассеянном склерозе применяют ИФН-β-1b.

Интерферон альфа (Альфаферон▲) — препарат ИФН-α. Максимальная концентрация вещества в плазме накапливается через 1–6 ч, а через 18–36 ч препарат практически полностью исчезает из кровотока. При внутривенном введении концентрация Альфаферона▲ снижается ниже нормальной в течение 24 ч. Препарат плохо проникает через ГЭБ. Выводится почками.

Интерферон альфа-2 (реаферон℞) — рекомбинантный высокоочищенный стерильный белок, содержащий 165 аминокислот, идентичен человеческому лейкоцитарному ИФН-α-2a. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. При внутримышечном введении максимальную концентрацию отмечают через 3,8 ч, при подкожном — через 7,3 ч. Выводится в основном почками. $T_{1/2}$ — 5,1 ч.

Интерферон альфа-2b (Интрон А▲) — человеческий рекомбинантный ИФН-α-2b. В качестве стабилизатора содержит человеческий альбумин. Обладает противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. При местном применении не обнаруживается в крови. При распылении в дыхательных путях ИФН-α-2b определяют в легочной ткани и в небольшом количестве — в крови. При внутримышечном введении 70% поступает в системный кровоток. В организме биотрансформируется преимущественно в почках и в незначительной степени в печени. Выводится почками.

Интерферон альфа-n1℗ (ИФН-α-n1) — природный ИФН, представляет собой смесь различных подтипов человеческого ИФН-α. При внутримышечном введении максимальные концентрации в плазме отмечают через 4–8 ч. Интерферон бета® — природный человеческий фибробластный ИФН. Представляет собой видоспецифичный гликопротеин с молекулярной массой порядка 20 000 дальтон. Оказывает противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие.

Интерферон бета-1а (Ребиф▲) представляет собой негликозилированную форму человеческого ИФН-β. Это стерильный лиофилизированный белковый продукт, получаемый рекомбинантным способом.

Применение природных интерферонов в настоящее время ограничено, некоторые препапаты аннулированы в РЗЛС РФ.

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА (ИНТЕРФЕРОНОГЕНЫ)

Индукторы ИФН — препараты, усиливающие синтез эндогенного ИФН.

Имеют ряд преимуществ по сравнению с рекомбинантными ИФН:

- не обладают антигенной активностью;
- стимулированный синтез эндогенного ИФН не вызывает гиперинтерферонемии.

Тилорон (Амиксин▲) — низкомолекулярное синтетическое соединение. Это пероральный индуктор ИФН, обладающий широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

Тилорон применяют как противовирусное и иммуномодулирующее средство:

- для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ;
- для лечения вирусных гепатитов, герпеса простого (в том числе урогенитального) и опоясывающего лишая;
- в комплексной терапии хламидийных инфекций, нейровирусных и инфекционно-аллергических заболеваний;
- при вторичных иммунодефицитах.

Полиадениловая кислота + полиуридиловая кислота (Полудан▲) представляет собой биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот (в эквимолярных соотношениях). Препарат оказывает выраженное ингибирующее влияние на вирусы простого герпеса.

Меглюмина акридонацетат (Циклоферон▲) — низкомолекулярный индуктор ИФН. Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Меглюмина акридонацетат эффективно действует на вирус клещевого энцефалита, герпеса, цитомегаловирус, ВИЧ и т.д. Обладает антихламидийным действием. Эффективен при лечении системных заболеваний соединительной ткани. Обнаружено также радиозащитное и противовоспалительное действие препарата.

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

Интерлейкин-2 человека рекомбинантный (алдеслейкин℗) — рекомбинантный негликозилированный аналог ИЛ-2. Оказывает иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Активирует клеточный иммунитет. Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и ИЛ-2-зависимых клеточных популяций. Повышает цитотоксичность лимфоцитов и клеток-киллеров, которые распознают и уничтожают клетки опухоли. Усиливает продукцию ИФН-γ, ФНО, ИЛ-1. Препарат применяют при раке почек.

Интерлейкин-1 бета (Беталейкин▲) — ИЛ-1β человеческий рекомбинантный. Стимулирует лейкопоэз и иммунную защиту.

КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Молграмостим — рекомбинантный препарат человеческого гранулоцитарно-макрофагального КСФ. Представляет собой высокоочищенный водорастворимый пептид, состоящий из 127 аминокислотных остатков. *Стимулирует лейкопоэз, обладает иммунотропной активностью.* Усиливает пролиферацию и дифференцировку предшественников лейкоцитов, увеличивает содержание зрелых клеток в периферической крови, активизирует рост гранулоцитов, моноцитов, макрофагов. Молграмостим повышает также функциональную активность зрелых нейтрофилов, усиливает фагоцитоз и окислительный метаболизм, обеспечивающий механизмы фагоцитоза, повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток.

Филграстим (Нейпоген▲) — рекомбинантный препарат человеческого негликозилированного гранулоцитарного КСФ. Филграстим

регулирует продукцию нейтрофилов и их поступление в кровь из костного мозга.

Ленограстим — рекомбинантный препарат человеческого гликозилированного гранулоцитарного КСФ. Представляет собой высокоочищенный протеин. Ленограстим — иммуномодулятор и стимулятор лейкопоэза.

32.3. ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Аллергия (от греч. *allos* — иной и *ergon* — действие) — состояние измененной реактивности организма, проявляющееся в виде повышения его чувствительности к повторным воздействиям определенных веществ. В основе аллергии — иммунный ответ, протекающий с повреждением тканей. Вещества, вызывающие аллергию, называют аллергенами. При действии на организм аллергенов запускается аллергическая реакция (реакция гиперчувствительности).

Лечение аллергических заболеваний (реакций немедленного типа) начинают с установления природы аллергена (пыльца растений, шерсть животных, ЛВ, компоненты пищи и др.) и прекращения контакта с ним.

Если природа аллергена не установлена и нельзя избежать контакта с ним, используют лекарственные препараты, которые препятствуют развитию аллергической реакции на разных стадиях (противоаллергические средства).

В качестве противоаллергических средств назначают:

- антигистаминные препараты, блокирующие H_1-рецепторы;
- средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток;
- глюкокортикоиды;
- симптоматические средства.

Подавление иммуногенеза при аллергических реакциях замедленного типа проводят препаратами из группы иммуносупрессоров [см. п. 32.2 «Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры)»].

АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Гистамин — биогенный амин, образуется в организме путем декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Содержится в тучных клетках, базофилах, лейкоцитах.

Гистамин — естественный лиганд специфических гистаминовых (Н) рецепторов, локализованных в различных органах и тканях. Выделяют три подтипа гистаминовых рецепторов — H_1-, H_2-, H_3-рецепторы.

H_1-рецепторы локализованы в бронхах и кишечнике (при их возбуждении происходит сокращение гладких мышц этих органов), а также в кровеносных сосудах (при возбуждении сосуды расширяются).

H_2-рецепторы находятся на париетальных клетках желудка (при их стимуляции повышается секреция хлористо-водородной кислоты).

В ЦНС присутствуют H_1-, H_2- и H_3-рецепторы.

В обычных условиях гистамин находится в организме в неактивном (связанном) состоянии, но при различных патологических состояниях (аллергические реакции, ожоги, обморожения) количество свободного гистамина резко увеличивается. При этом гистамин вызывает ***спазм гладких мышц*** (включая мышцы бронхов), ***расширение кровеносных сосудов*** и снижение АД, ***увеличение проницаемости капилляров*** и вследствие этого отек тканей.

При внутрикожном и подкожном введении гистамина через несколько секунд на месте инъекции развиваются покраснение, местный отек, появляется чувство боли и зуда. Эти симптомы вызваны местным расширением капилляров, увеличением сосудистой проницаемости и раздражением чувствительных нервных окончаний и обусловлены в основном возбуждением гистаминовых H_1-рецепторов.

Антигистаминные средства, блокирующие H_1-рецепторы, применяют при аллергических реакциях немедленного типа: крапивнице, кожном зуде, аллергическом конъюнктивите, ангионевротическом отеке (отеке Квинке), аллергическом рините и др.

К препаратам, блокирующим H_1-гистаминовые рецепторы в органах и тканях, относят:

- ✧ дифенгидрамин (Димедрол▲);
- ✧ мебгидролин (Диазолин▲);
- ✧ хифенадин (Фенкарол▲);
- ✧ хлоропирамин (Супрастин▲);
- ✧ прометазин (Пипольфен▲);
- ✧ клемастин (Тавегил▲);
- ✧ астемизол;
- ✧ цетиризин (Зиртек▲);
- ✧ лоратадин (Кларитин▲);
- ✧ дезлоратадин (Эриус▲).

Под действием этих препаратов H_1-гистаминовые рецепторы становятся нечувствительными к свободному гистамину. На высвобождение свободного гистамина они практически не влияют.

Химическая структура большинства блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамина, хлоропирамина) содержит группу диэтиламина, но может включать производные других химических структур (цетиризин, лоратадин).

Блокируя H_1-гистаминовые рецепторы, антигистаминные средства предупреждают, уменьшают или устраняют многие эффекты гистамина — увеличение проницаемости капилляров и развитие отека, гиперемию, зуд. На увеличение секреторной активности желез желудка эти препараты действия не оказывают.

По степени антигистаминной активности их можно расположить в следующем порядке: прометазин > клемастин > дифенгидрамин, хлоропирамин, лоратадин.

Антигистаминные препараты подразделяют на три поколения (табл. 32.1).

Препараты I поколения наряду с антигистаминным оказывают выраженный седативный эффект и обладают относительно небольшой продолжительностью действия (исключение составляет мебгидролин).

Препараты II и III поколения принимают в меньших дозах, они действуют продолжительно и оказывают более избирательное действие на гистаминовые рецепторы. Эти ЛВ менее липофильны, хуже проникают через ГЭБ, практически не угнетают ЦНС и не оказывают седативного эффекта.

Необходимо учитывать, что ***медиаторами аллергии и воспаления выступают и другие физиологически активные вещества*** (лейкотриены, брадикинин, простагландины и др.), поэтому антигистаминные препараты могут быть недостаточно эффективны. Антигистаминные вещества часто применяют в комплексе с другими лекарственными средствами для устранения вызванных гистамином острых проявлений аллергических реакций.

Помимо антиаллергической активности, антигистаминные препараты обладают рядом других свойств (см. табл. 32.1), поэтому их иногда используют в качестве седативных, снотворных средств.

Вводят препараты внутрь, подкожно, внутримышечно, внутривенно. Следует иметь в виду, что некоторые из них обладают раздражающим действием при пероральном (хифенадин, мебгидролин) и внутримышечном (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, прометазин) введении.

Больные, как правило, хорошо переносят терапию блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов. При применении препаратов, обладающих холиноблокирующей активностью, возможно появление сухости во рту, нарушение функции ЖКТ, а препаратов, обладающих седативным эффектом, — появление сонливости, заторможенности.

Препараты *противопоказаны* при повышенной чувствительности к ним, а также во время беременности и лактации.

Таблица 32.1. Сравнительная характеристика блокаторов Н-рецепторов

Препараты	Холиноблокирующий эффект	Седативный эффект	Другие эффекты	Разовая доза, г	Продолжительность действия, ч
I поколение					
Дифенгидрамин (димедрол▲)	+	+	Снотворный; спазмолитический; противорвотный; местноанестезирующий	0,025–0,05	4–6
Хлоропирамин (супрастин▲)	+	+	Снотворный; спазмолитический; местноанестезирующий	0,025	4–6
Клемастин (тавегил▲)		+	Спазмолитический; местноанестезирующий	0,001	10–12
Прометазин (пипольфен▲)	+	+	Снотворный; противорвотный; α-адреноблокирующий; местноанестезирующий; потенцирование действия средств для наркоза, снотворных, аналгетиков	0,025	4–6
Мебгидролин (диазолин▲)	–	–	Противорвотный; потенцирование действия ЛВ, угнетающих ЦНС; местноанестезирующий	0,05–0,1	>24
II поколение					
Астемизол	–	–	Антисеротониновый	0,01	>24
III поколение					
Цетиризин (зиртек▲)	–	–	–	0,01	24
Лоратадин (кларитин▲)	–	–	–	0,01	24

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Препараты этой группы препятствуют высвобождению из тучных клеток гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии. Этот эффект связывают с угнетением трансмембранного тока ионов Ca^{2+} и снижением их концентрации в тучных клетках. Применяют с профилактической целью в основном *для предупреждения приступов бронхиальной астмы*, а также *при аллергическом рините*.

Кромоглициевая кислота (Интал▲) применяется в виде динатриевой соли, оказывает профилактическое действие при лечении больных бронхиальной астмой. Для купирования острых приступов препарат неэффективен. Применяют для предупреждения приступов бронхиальной астмы, приступов бронхоспазма, вызванных холодом и физической нагрузкой, аллергических ринитов. Кромоглициевая кислота практически не растворима в липидах и плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому ее применяют ингаляционно. Вводят 4–6 раз в сутки.

Недокромил (Тайлед Минт▲) по действию и применению аналогичен кромоглициевой кислоте. Вводят ингаляционно 2–4 раза в сутки.

Кетотифен (Задитен▲) тормозит высвобождение медиаторов воспаления и аллергии, подавляет накопление эозинофилов в дыхательных путях, а также блокирует H_1-рецепторы. Применяют *для предупреждения приступов бронхиальной астмы*, аллергических кожных реакций, сенной лихорадки, аллергических ринитов.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды препятствуют дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов аллергии, поэтому эффективны при аллергических реакциях немедленного типа (см. п. 16.4 «Средства, применяемые при бронхиальной астме» и «Препараты гормонов коры надпочечников, их заместителей и антагонистов»). Применяют ГК в основном при тяжелых и средней тяжести аллергических реакциях — анафилактическом шоке, ангионевротическом отеке (отеке Квинке), сывороточных реакциях.

СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Для купирования анафилактического шока, сопровождаемого падением АД и бронхоспазмом, применяют эпинефрин.

Эпинефрин расслабляет гладкие мышцы бронхов и устраняет бронхоспазм (вследствие стимуляции β_2-адренорецепторов бронхов),

а также повышает АД (вследствие стимуляции α-адренорецепторов сосудов). При анафилактическом шоке препарат вводят внутримышечно или внутривенно (см. п. 7.1, подраздел «Адреномиметики»).

Для купирования бронхоспазма можно использовать аминофиллин (Эуфиллин*), действующим началом которого является теофиллин, оказывающий миотропное спазмолитическое действие.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Основой противомикробной терапии является достижение избирательного токсичного действия на патогенные микроорганизмы, но не на организм хозяина. Противомикробные средства используют для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Различают антисептические, дезинфицирующие и химиотерапевтические средства.

Антисептические средства (антисептики) используют для обработки кожи, слизистых оболочек, ожоговых и раневых поверхностей. Некоторые антисептики используют при инфекциях мочевыводящих путей и ЖКТ.

Дезинфицирующие средства применяют для обработки элементов окружающей человека среды (помещения, одежда, предметы ухода за больными, выделения больных).

Химиотерапевтические средства воздействуют на микроорганизмы, находящиеся в организме человека. Эти препараты обладают определенным спектром противомикробного и противопаразитарного действия и относительно менее токсичны для человека и животных. К химиотерапевтическим средствам относят также ЛВ, применяемые для лечения злокачественных новообразований.

Единственное различие между антисептическими и дезинфицирующими средствами заключается ***в способах применения***. Многие препараты в соответствующих концентрациях можно применять и как антисептические, и как дезинфицирующие. Эти ЛВ активны в отношении большинства видов микроорганизмов, простейших и грибов, находящихся на разных стадиях развития, что свидетельствует о малой избирательности действия веществ на микрофлору. Большинство антисептиков и дезинфицирующих веществ обладают высокой токсичностью для человека, т.е. действуют неизбирательно.

Глава 33
Антисептические и дезинфицирующие средства

Антисептические и дезинфицирующие средства должны соответствовать следующим требованиям:

- обладать широким спектром действия в отношении микроорганизмов, простейших, вирусов, грибов;
- оказывать быстрое и продолжительное действие;
- быть гипоаллергенными и не повреждать медицинские инструменты;
- быть экономически доступными.

Классификация

- Галогены и галогенсодержащие соединения:
  - ✧ хлорамин Б℞;
  - ✧ хлоргексидин;
  - ✧ галазон (пантоцид®);
  - ✧ йод + [калия йодид + этанол] (Йода раствор спиртовой 5%▲).
- Окислители:
  - ✧ водорода пероксид (Перекись водорода▲);
  - ✧ калия перманганат.
- Кислоты и щелочи:
  - ✧ борная кислота;
  - ✧ аммиак.
- Соли тяжелых металлов:
  - ✧ ртути дихлорид;
  - ✧ серебра нитрат;
  - ✧ серебра протеинат (Протаргол▲);
  - ✧ Серебро коллоидное▲, колларгол®;
  - ✧ меди сульфат;
  - ✧ цинка сульфат.
- Альдегиды и спирты:
  - ✧ раствор формальдегида;
  - ✧ метенамин — гексаметилентетрамин®;
  - ✧ этанол (Этиловый спирт▲).
- Соединения ароматического ряда:
  - ✧ резорцинол (резорцин®);
  - ✧ фенол;

- деготь березовый;
- ихтаммол (Ихтиол▲).

- Красители:
  - бриллиантовый зеленый;
  - метилтиониния хлорид (метиленовый синий℞);
  - этакридин.
- Детергенты:
  - церигель℞;
  - бензалкония хлорид;
  - мыло зеленое.
- Производные нитрофурана:
  - нитрофурал (Фурацилин▲).
- Препараты растительного происхождения:
  - зверобоя продырявленного травы экстракт (новоиманин℞);
  - эвкалипта листьев экстракт (Хлорофиллипт▲).

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

Химиотерапия — лечение инфекционных, паразитарных болезней и злокачественных новообразований химиотерапевтическими средствами. Термин был предложен Паулем Эрлихом и обозначал использование ЛВ, поражающих паразита и не причиняющих вреда организму хозяина.

Химиотерапевтические средства угнетают деление клеток микроорганизмов и злокачественных трансформированных клеток без подавления пролиферации клеток макроорганизма.

При использовании химиотерапевтических средств необходимо соблюдать ряд правил (принципов).

- Следует **применять препарат, к которому чувствителен возбудитель.** Именно поэтому необходимо в кратчайшие сроки определить возбудителя заболевания и его чувствительность к химиотерапевтическим средствам.
- **Лечение нужно начинать как можно раньше**, поскольку микробные клетки в состоянии активного роста наиболее чувствительны к действию препарата. Кроме того, раннее начало лечения ограничивает возможность распространения инфекции.
- **Лекарственная форма и путь введения препарата** должны обеспечивать максимальный контакт химиотерапевтического средства с возбудителем.
- **Лечение начинают с ударных доз и продолжают максимально допустимыми дозами, точно соблюдая интервал между введениями.** При несоблюдении этого принципа возможно развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов и обострение заболевания.
- Необходимо правильно определять оптимальную продолжительность лечения и доводить курс до конца во избежание рецидива болезни или перехода ее в хроническое течение.
- **Комбинированная химиотерапия** иногда повышает эффективность лечения и уменьшает вероятность развития устойчивых форм микроорганизмов.
- При необходимости следует **повторять курс лечения** для профилактики рецидивов болезни.

Химиотерапевтические средства по спектру действия делят на антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противопротозойные и противогельминтные.

Глава 34
Антибактериальные химиотерапевтические средства

К антибактериальным химиотерапевтическим средствам относят следующие группы лекарственных средств:

- антибиотики;
- синтетические антибактериальные средства;
- противосифилитические средства;
- противотуберкулезные средства.

34.1. АНТИБИОТИКИ



История развития антимикробной терапии неразрывно связана с успехами иммунологии. В 1908 г. Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в знак признания достижений в области иммунологии получили И.И. Мечников и П. Эрлих. В этом же году степень бакалавра медицины и золотую медаль в Университете Лондона получил Александр Флеминг.

По некоторым данным, Флеминг остался работать в микробиологической лаборатории университета, чтобы не разрушать команду по спортивной стрельбе (он научился хорошо стрелять, участвуя в англо-бурской войне). Его научные исследования были посвящены антибактериальному действию жидких сред организма (в частности, крови и слез). В 20-е годы прошлого века А. Флеминг открыл содержащийся в слезной жидкости фермент лизоцим, обладающий антибактериальным действием. Легенда гласит, что однажды Флеминг очищал от агара чашки Петри, скопившиеся в раковине. В одной из них появилась колония плесени, что в общем-то было делом обычным. Но сэр А. Флеминг (правда, тогда он еще не был сэром, но благодаря своему уму стал им) заметил, что вокруг колонии плесени нет роста бактерий. Более того, его дальнейшие исследования показали, что плесень вызывает лизис бактерий.

Необходимо отметить, что еще в XIX в. Дж. Листер и французский студент-медик Э. Дюшен использовали плесень для лечения. В текстах китайских врачей, написанных 3000 лет назад, рекомендовалось использовать заплесневевший соевый творог для лечения кожных инфекций. Однако существенного значения этому факту никто не придавал.

В 30-е годы XX в. А. Флеминг, Э. Чейн и Г. Флори выделили пенициллин, а в 1945 г. получили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии.

Антибиотики — это химиотерапевтические вещества биологического происхождения, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов.

Классификация антибиотиков

- β-лактамы:
  - пенициллины;
  - цефалоспорины;
  - карбапенемы;
  - монобактамы.
- Макролиды и близкие к ним антибиотики.
- Аминогликозиды.
- Тетрациклины.
- Полимиксины.
- Полиены (противогрибковые антибиотики).
- Препараты хлорамфеникола (левомицетина).
- Гликопептидные антибиотики.
- Антибиотики разных химических групп.

Характер (тип) действия антибиотиков может быть **бактерицидным** (фунгицидным или протозоацидным, в зависимости от возбудителя), под которым понимают полное разрушение клетки инфекционного агента, и **бактериостатическим** (фунгистатическим, протозоастатическим), которое проявляется прекращением роста и деления его клеток.

Бактерицидный или бактериостатический характер влияния антибиотиков на микрофлору во многом определяется особенностями механизма их действия.

Установлено, что противомикробное действие антибиотиков развивается в основном как следствие нарушения:

- синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
- проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки;
- внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке;
- синтеза РНК в микроорганизмах.

При сопоставлении характера и механизма действия антибиотиков (табл. 34.1) видно, что ***бактерицидное действие*** оказывают преимущественно те антибиотики, которые нарушают синтез клеточной стенки, изменяют проницаемость цитоплазматической мембраны или нарушают синтез РНК в микроорганизмах. ***Бактериостатическое действие*** характерно для антибиотиков, нарушающих внутриклеточный синтез белка.

Таблица 34.1. Механизм и характер антимикробного действия антибиотиков

Механизм действия	Антибиотики	Преимущественный характер антимикробного действия
Нарушение синтеза клеточной стенки	β-Лактамные антибиотики	Бактерицидный
	Гликопептидные антибиотики	Бактерицидный
	Циклосерин	Бактерицидный
	Бацитрацин	Бактерицидный
Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Полимиксины	Бактерицидный
	Полиеновые антибиотики	Бактерицидный
Нарушение внутриклеточного синтеза белка	Макролиды	Бактериостатический
	Тетрациклины	Бактериостатический
	Линкозамиды	Бактериостатический
	Хлорамфеникол	Бактериостатический
	Аминогликозиды	Бактерицидный
Нарушение синтеза РНК	Рифампицин	Бактерицидный

По спектру антимикробного действия антибиотики можно условно разделить на **препараты широкого спектра** (действующие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору: тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины) и **препараты сравнительно узкого спектра** действия. ЛВ второй группы, в свою очередь, подразделяют на антибиотики, действующие ***преимущественно на грамположительную микрофлору*** (биосинтетические пенициллины, макролиды), и антибиотики, ***влияющие преимущественно на грамотрицательную микрофлору*** (полимиксины). Кроме того, различают противогрибковые и противоопухолевые антибиотики.

По клиническому применению различают **основные антибиотики**, с которых начинают лечение до определения чувствительности к ним микроорганизмов, вызвавших заболевание, и **резервные**, которые применяют при устойчивости микроорганизмов к основным антибиотикам или при непереносимости последних.

В процессе применения антибиотиков к ним может развиться **устойчивость (резистентность) микроорганизмов** — способность размножаться в присутствии терапевтической дозы антибиотика.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Природная устойчивость связана с ферментативной инактивацией антибиотика, а также отсутствием у микроорганизмов мишени для действия антибиотика или недоступностью ее вследствие низкой проницаемости клеточной стенки. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны.

Под **приобретенной устойчивостью** понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Приобретенная устойчивость связана либо со спонтанными мутациями в генотипе бактериальной клетки, либо с передачей плазмид от естественно-устойчивых бактерий к чувствительным видам.

Известны следующие **биохимические механизмы устойчивости** бактерий к антибиотикам:

- ферментативная инактивация препаратов;
- модификация мишени действия антибиотиков;
- активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки;
- снижение проницаемости клеточной стенки бактерий;
- формирование метаболического «шунта».

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может иметь ***групповую специфичность***, т.е. проявляться не только к применяемому ЛВ, но и к другим препаратам из той же химической группы. Такая устойчивость называется ***перекрестной***.

Соблюдение принципов применения химиотерапевтических средств позволяет уменьшить вероятность развития устойчивости.

Несмотря на то что антибиотики характеризуются высокой избирательностью действия, они вызывают некоторые побочные эффекты аллергической и неаллергической природы.

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

β-*Лактамные антибиотики* (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы) — это ЛВ, имеющие в составе молекулы β-лактамное кольцо, которое необходимо для реализации противомикробной активности этих соединений. При разрушении β-лактамного кольца бактериальными ферментами (β-лактамазами) антибиотики утрачивают антимикробное действие.

Все β-лактамные антибиотики оказывают ***бактерицидное действие***, в основе которого лежит угнетение ими синтеза клеточной стенки бак-

терий. Антибиотики этой группы ***нарушают синтез пептидогликана*** — биополимера, основного компонента клеточной стенки бактерий.

Пептидогликан состоит из полисахаридов и полипептидов. В состав полисахаридов входят аминосахара — N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамовая кислота. С аминосахарами связаны короткие пептидные цепи. Окончательно жесткость клеточной стенке придают поперечные пептидные цепочки, состоящие из пяти остатков глицина (пентаглициновые мостики).

Синтез пептидогликана протекает в три стадии:

- синтез в цитоплазме предшественников пептидогликана (N-ацетилмурамилпентапептида и N-ацетилглюкозамина), перенос их через цитоплазматическую мембрану с участием липидного транспортера, ингибируемого бацитрацином;
- включение этих предшественников в растущую полимерную цепь;
- образование поперечных связей между двумя соседними цепями при реакции транспептидирования, катализируемой ферментом транспептидазой пептидогликана.

Процесс расщепления пептидогликана катализирует фермент (муреингидролаза), активность которого в нормальных условиях сдерживается эндогенным ингибитором.

β-Лактамные антибиотики ингибируют:

- транспептидазу пептидогликана, что приводит к нарушению его образования;
- эндогенный ингибитор муреингидролазы, что приводит к активации этого фермента, расщепляющего пептидогликан.

β-Лактамные антибиотики **малотоксичны для макроорганизма, поскольку мембраны клеток человека не содержат пептидогликан**. Препараты этой группы эффективны преимущественно в отношении ***делящихся***, а не покоящихся клеток, поскольку в активно растущих клетках пептидогликан синтезируется наиболее интенсивно.

Пенициллины

В основе строения пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота — гетероциклическая система, состоящая из двух конденсированных колец: четырехчленного β-лактамного и пятичленного тиазолидинового.

Пенициллины отличаются друг от друга строением ацильного остатка у аминогруппы 6-аминопенициллановой кислоты.

По способу получения выделяют **природные** (биосинтетические) и **полусинтетические** пенициллины.

Природные пенициллины

Природные пенициллины — продукт синтеза различных видов плесневого гриба рода *Penicillium*.

Спектр действия природных пенициллинов включает:

- грамположительные кокки (стрептококки, пневмококки; стафилококки, не продуцирующие пенициллиназу);
- грамположительные палочки (возбудители дифтерии, сибирской язвы; листерии);
- анаэробы (клостридии);
- актиномицеты;
- грамотрицательные кокки (менингококки и гонококки);
- спирохеты (бледная трепонема, лептоспиры, боррелии).

Таким образом, препараты этой группы воздействуют преимущественно, на грамположительную микрофлору.

Природные пенициллины применяют при тонзиллофарингите (ангине), скарлатине, роже, бактериальном эндокардите, пневмонии, дифтерии, менингите и других заболеваний.

Препараты этой группы — средства выбора при лечении сифилиса и профилактики обострений ревматических заболеваний.

Все природные пенициллины **разрушаются β-лактамазами (пенициллиназами)**, поэтому их нельзя использовать для лечения стафилококковых инфекций, поскольку в большинстве случаев возбудитель — продуцирующий пенициллиназу стафилококк.

Классификация природных пенициллинов

- Препараты для парентерального введения (кислотонеустойчивые):
  - короткого действия:
    - ✧ Бензилпенициллина натриевая▲ и калиевая℗ соли;
  - длительного действия:
    - ✧ Бензилпенициллина новокаиновая соль▲;
    - ✧ бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1▲);
    - ✧ бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина (Бициллин-5▲).
- Препараты для энтерального введения (кислотоустойчивые):
  - феноксиметилпенициллин.

Бензилпенициллина натриевая▲ и калиевая℗ соли при внутримышечном введении накапливаются в крови в максимальных количествах через 30–60 мин и практически полностью выводятся из организма через 3–4 ч, поэтому внутримышечные инъекции препаратов необходимо проводить через каждые 3–4 ч.

Бензилпенициллина новокаиновая соль▲ действует 12–18 ч, бензатина бензилпенициллин (Бициллин-1▲) — 7–10 сут, бензатина

бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина (Бициллин-5▲) оказывает противомикробное действие в течение месяца.

Феноксиметилпенициллин по химическому строению отличается от бензилпенициллина наличием в молекуле феноксиметильной группы вместо бензильной, что придает ему устойчивость в кислой среде желудка и *делает пригодным для применения внутрь.*

Природные пенициллины имеют некоторые недостатки. Главные из них — разрушение под действием пенициллиназы, неустойчивость в кислой среде желудка (кроме феноксиметилпенициллина) и относительно узкий спектр действия.

Полусинтетические пенициллины

В процессе поиска более совершенных антибиотиков группы пенициллина на основе 6-аминопенициллановой кислоты были получены полусинтетические препараты. Химические модификации 6-аминопенициллановой кислоты проводили путем присоединения различных радикалов к аминогруппе. **Полусинтетические пенициллины отличаются от природных кислотоустойчивостью, устойчивостью к пенициллиназе и спектром действия.**

Классификация полусинтетических пенициллинов

- Препараты узкого спектра действия, устойчивые к действию пенициллиназы:
  - оксациллин;
  - диклоксациллин®.
- Препараты широкого спектра действия, не устойчивые к действию пенициллиназы:
  - аминопенициллины — ампициллин, амоксициллин;
  - карбоксипенициллины — карбенициллин, карфециллин, тикарциллин;
  - уреидопенициллины — азлоциллин, пиперациллин, мезлоциллин®.

Полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназы, эффективны при инфекциях, вызываемых пенициллиназообразующими стафилококками, и этим отличаются от препаратов бензилпенициллина. Препараты этой группы получили название **«антистафилококковые пенициллины»**. В остальном спектр действия полусинтетических пенициллинов соответствует спектру природных пенициллинов, но активность их ниже.

Оксациллин устойчив в кислой среде желудка, но из ЖКТ всасывается в кровь всего 20–30% препарата. Значительная часть связывается с белками крови. Через ГЭБ не проникает. Оксациллин применяют внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Диклоксациллин® отличается от оксациллина более высокой степенью абсорбции из ЖКТ (40–45%).

Аминопенициллины отличаются от препаратов бензилпенициллина кислотоустойчивостью и более широким спектром действия.

Аминопенициллины действуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные (сальмонеллы, шигеллы, кишечную палочку, некоторые штаммы протея, гемофильную палочку) микроорганизмы. Препараты этой группы не действуют на синегнойную палочку и пенициллиназообразующие стафилококки.

Ампициллин всасывается из ЖКТ на 30–40%. В плазме крови незначительно (до 15–20%) связывается с белками. Плохо проникает через ГЭБ. Из организма выводится с мочой и желчью, в которых создаются высокие концентрации препарата. Препарат вводят внутрь и внутривенно.

Амоксициллин — производное ампициллина со значительно улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь. Хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность — 90–95%) и создает более высокие концентрации в плазме крови. Применяют только внутрь.

В медицинской практике используют комбинированные препараты, содержащие разные соли ампициллина и оксациллина. К числу таких препаратов относят Ампиокс▲ (ампициллин + оксациллин 1:1) и Ампиокс-натрий▲ (ампициллин + оксациллин 2:1). Эти препараты обладают широким спектром действия и устойчивы к пенициллиназе.

Главное достоинство **карбокси-** и **уреидопенициллинов** — *активность в отношении синегнойной палочки* (*Pseudomonas aeruginosa*). Именно поэтому эти пенициллины называют **антисинегнойными**. Основные показания для препаратов этой группы — инфекции, вызванные синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой (сепсис, раневые инфекции, пневмонии и др.).

Карбенициллин разрушается в ЖКТ, поэтому его вводят внутримышечно и внутривенно. Через ГЭБ не проникает. Около 50% препарата связывается с белками плазмы крови. Выводится преимущественно почками.

Карфецциллин, в отличие от карбенициллина, кислотоустойчив, его принимают внутрь. Активность **тикарциллина** выше, чем карбенициллина, особенно по воздействию на синегнойную палочку.

Уреидопенициллины в 4–8 раз превосходят карбоксипенициллины по активности в отношении синегнойной палочки. Вводят парентерально.

Все полусинтетические пенициллины широкого спектра действия разрушаются бактериальными β-лактамазами (пенициллиназами),

что значительно снижает их клиническую эффективность. Исходя из этого были получены соединения, инактивирующие β-лактамазы бактерий — ***клавулановая кислота***, ***сульбактам*** и ***тазобактам***. Они входят в состав комбинированных препаратов, содержащих полусинтетический пенициллин и один из ингибиторов β-лактамаз. Такие препараты получили название **ингибиторзащищенных пенициллинов**. В отличие от монопрепаратов, ингибиторзащищенные пенициллины действуют на пенициллиназообразующие штаммы стафилококков, обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы, эффективны в отношении бактероидов.

Препараты группы пенициллина малотоксичны и обладают большой широтой терапевтического действия. Однако они относительно часто вызывают *аллергические реакции*, которые могут проявляться в виде крапивницы, кожной сыпи, отека Квинке, бронхоспазма и анафилактического шока. Аллергические реакции могут возникать при любом пути введения препарата, но наиболее часто развиваются при парентеральном введении. Лечение аллергических реакций заключается в отмене препаратов пенициллина, введении антигистаминных средств и ГК. При анафилактическом шоке внутривенно вводят эпинефрин и ГК.

Кроме того, пенициллины вызывают некоторые *побочные эффекты неаллергической природы* (например, раздражающее действие). При приеме внутрь могут вызывать тошноту, воспаление слизистой оболочки языка и ротовой полости; при внутримышечном введении — болезненность и инфильтраты, при внутривенном — флебиты и тромбофлебиты.

Цефалоспорины

Цефалоспорины — группа природных и полусинтетических антибиотиков, имеющих в своей основе 7-аминоцефалоспорановую кислоту.

По химическому строению основа этих антибиотиков (7-аминоцефалоспорановая кислота) имеет сходство с 6-аминопеницилановой кислотой. Однако есть и существенные различия — структура пенициллинов включает тиазолидиновое кольцо, а цефалоспоринов — дигидротиазиновое.

Черты структурного сходства цефалоспоринов с пенициллинами предопределяют одинаковый механизм и тип антибактериального действия, высокую активность и эффективность, низкую токсичность для макроорганизма, а также перекрестные аллергические реакции с

пенициллинами. **Важные отличительные особенности цефалоспоринов — их устойчивость к пенициллиназе и широкий спектр антимикробного действия.**

Цефалоспорины принято классифицировать по поколениям, внутри которых выделяют препараты для парентерального и энтерального введения (табл. 34.2).

Таблица 34.2. Классификация цефалоспоринов

Путь введения	Поколение цефалоспоринов				
	I	II	III	IV	V
Парентеральный (внутривенно, внутримышечно)	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон	Цефепим Цефпиром	Цефтобипрола медокарил
Пероральный	Цефалексин	Цефуроксим (зиннат*) Цефаклор	Цефиксим	—	—

Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения обладают широким спектром действия, *преимущественно влияют на грамположительную флору* и сопоставимы по спектру и силе действия с аминопенициллинами. Основная особенность препаратов этого поколения — их высокая антистафилококковая активность, в том числе против β-лактамазообразующих штаммов.

Цефалоспорины I поколения действуют на некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную палочку и клебсиеллы), но разрушаются β-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов. К этим препаратам *первично резистентны синегнойная палочка, протей, энтерококки и бактероиды.*

Цефалоспорины I поколения применяют при тонзиллофарингите, инфекциях кожи и мягких тканей, а также для профилактики послеоперационных осложнений.

Цефазолин при парентеральном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, но плохо — через ГЭБ. Создает высокие концентрации в плазме крови. Выделяется почками в неизмененном виде.

Цефалексин по спектру активности близок к цефазолину, но хуже действует на грамотрицательные бактерии. Хорошо всасывается из ЖКТ, но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Терапевтическая концентрация в крови после однократного введения сохраняется в течение 4–6 ч.

Цефалоспорины II поколения

Цефалоспорины II поколения отличаются от препаратов I поколения более высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечной палочки, протея, сальмонелл, шигелл). Как и цефалоспорины I поколения, не действуют на синегнойную палочку. Эти препараты более устойчивы к действию β-лактамаз грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины II поколения применяют при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии.

Цефуроксим при парентеральном введении хорошо проникает во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ (при воспалении). Выводится преимущественно почками.

Зиннат▲ (цефуроксим-аксетил) — производное цефуроксима для приема внутрь, пролекарство.

Цефаклор хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ не проникает. Выводится с мочой.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения отличаются *высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий*, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Некоторые из препаратов этой группы (цефтазидим, цефоперазон) действуют на синегнойную палочку. Вместе с тем по действию на стафилококки, стрептококки и другие грамположительные бактерии цефалоспорины III поколения уступают препаратам I–II поколений. Все цефалоспорины этого поколения устойчивы к действию β-лактамаз грамотрицательных микроорганизмов.

Показания к назначению цефалоспоринов III поколения — *инфекции различной локализации* (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, кишечные инфекции, сепсис, гонорея, менингит).

Цефотаксим (Клафоран▲) — основной представитель цефалоспоринов III поколения для парентерального введения. Препарат хорошо проникает в различные ткани и проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выделяется через почки. $T_{1/2}$ — приблизительно 60 мин.

Цефтриаксон по спектру активности сходен с цефотаксимом, но имеет более длительный $T_{1/2}$ — 5–7 ч. Цефтриаксон — средство выбора при лечении гонореи.

Цефтазидим (Фортум*) и **цефоперазон** (Цефобид*) отличаются высокой активностью в отношении синегнойной палочки, поэтому их применяют преимущественно при инфекциях, вызванных этим возбудителем.

Цефалоспорины IV поколения

У цефалоспоринов IV поколения еще более широкий спектр антимикробного действия, по сравнению с препаратами III поколения. Они более эффективны в отношении грамположительных кокков и более устойчивы к действию β-лактамаз.

Применяют цефалоспорины IV поколения *при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентной микрофлорой, а также для лечения инфекций у пациентов с иммунодефицитом.*

Цефепим (Максипим*) и **цефпиром** (Цефанорм*) при парентеральном введении хорошо проникают во многие органы и ткани, в том числе и через ГЭБ. Выводятся почками преимущественно в неизменном виде.

При использовании цефалоспоринов возможно развитие *аллергических реакций* (крапивницы, лихорадки, сывороточной болезни, анафилактического шока). Больным, имеющим в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, нельзя назначать цефалоспорины.

Из *неаллергических осложнений* возможно *нарушение функции почек*, что наиболее характерно для цефалоспоринов I поколения. В редких случаях цефалоспорины вызывают *лейкопению.* Для некоторых препаратов этой группы, имеющих в структуре 4-метилтиотетразольное кольцо (цефоперазон и др.), характерно тетурамоподобное действие. При приеме цефалоспоринов внутрь могут возникать диспепсические явления. При внутримышечном введении возможно появление инфильтратов, а при внутривенном — развитие флебитов.

При использовании цефалоспоринов следует учитывать возможность развития суперинфекции.

Карбапенемы

Карбапенемы характеризуются более высокой устойчивостью к действию β-лактамаз и обладают широким спектром антибактериального действия, в том числе действуют на штаммы, устойчивые к цефалоспоринам III и IV поколений.

Карбапенемы — *резервные антибиотики, их применяют при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов.*

Имипенем — производное тиенамицина, продуцируемого *Streptomyces cattleya.* Для медицинского применения выпускают комбинированный

препарат **Тиенам**▲, содержащий имипенем в сочетании со специфическим ингибитором дегидропептидазы I почечных канальцев — циластатином (**имипинем + циластатин**). Такое сочетание тормозит метаболизм имипенема в почках и значительно повышает концентрацию неизмененного антибиотика в почках и мочевыводящих путях. Тиенам▲ вводят внутривенно. Он хорошо проникает во многие органы и ткани, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. $T_{1/2}$ составляет 1 ч. При использовании препарата возможны аллергические реакции, тошнота, рвота, судороги.

Меропенем (Меронем▲) в отличие от имипенема не разрушается дегидропептидазой почечных канальцев, поэтому его применяют в виде монопрепарата. По остальным характеристикам близок к имипенему.

Монобактамы

Антибиотики этой группы имеют в своей структуре моноциклическое β-лактамное кольцо. Из монобактамов в медицинской практике применяют один антибиотик — **азтреонам**. Препарат *высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий* (кишечной и синегнойной палочки, протея, клебсиелл и др.) и не действует на грамположительные бактерии, бактероиды и другие анаэробы.

Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β-лактамазам, продуцируемым грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β-лактамазами грамположительных микроорганизмов и бактероидов.

Азтреонам — *препарат резерва*, его применяют при тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, брюшной полости и малого таза, менингите, сепсисе, при неэффективности других антибактериальных средств. Вводят препарат внутримышечно или внутривенно.

Из *побочных эффектов* отмечают диспепсические нарушения, кожные аллергические реакции, головную боль.

МАКРОЛИДЫ

Макролиды — класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с различными сахарами. Макролиды классифицируют в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом лактонном кольце (табл. 34.3).

Таблица 34.3. Классификация макролидов

Макролиды	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин	–	Спирамицин Джозамицин Мидекамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина

Для макролидов характерны следующие общие свойства:

- **способность нарушать синтез микробных белков на уровне рибосом**. Препараты связываются с 50S-субъединицей бактериальных рибосом и нарушают процесс образования пептидных связей (ингибируют процесс транслокации). Развитие резистентности микроорганизмов к макролидам обусловлено изменениями структуры рецепторов на 50S-субъединицах бактериальных рибосом, что нарушает связывание антибиотика;
- преимущественно **бактериостатический тип действия**. В высоких концентрациях оказывают бактерицидное действие на пневмококки, возбудители коклюша и дифтерии;
- высокая активность в отношении **грамположительных кокков** (стрептококков, стафилококков) и **внутриклеточных возбудителей** (хламидий и микоплазм);
- **способность проникать внутрь клеток** и создавать высокие внутриклеточные концентрации;
- **низкая токсичность** для макроорганизма;
- **отсутствие перекрестных аллергических реакций** с β-лактамными антибиотиками.

Спектр действия макролидов:

- грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки);
- грамположительные палочки (возбудители дифтерии, листерии);
- грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки);
- грамотрицательные палочки (легионеллы, геликобактерии);
- хламидии, микоплазмы, спирохеты.

Таким образом, *по спектру антимикробного действия макролиды напоминают препараты бензилпенициллина.*

Макролиды применяют для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, пневмонии (в том числе «атипичной» микоплазменной, хламидийной и вызванной легионеллами), коклюша, дифтерии, скарлатины, инфекций кожи и мягких тканей, хламидиоза, микоплазмен-

ной инфекции, инфекций полости рта, а также для круглогодичной профилактики ревматизма (при аллергии на пенициллины).

Эритромицин — природный макролид, продуцируемый *Streptomyces erythreus*. Препарат при назначении внутрь медленно всасывается из ЖКТ, частично разрушается в кислой среде желудка.

В присутствии пищи биодоступность эритромицина резко снижается. Препарат хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь, плохо проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно через ЖКТ. Длительность действия — 4–6 ч.

Олеандомицин — продукт синтеза *Streptomyces antibioticus*. Несколько менее активен, чем эритромицин.

Рокситромицин (Рулид▲) и **кларитромицин** (Клацид▲) — полусинтетические 14-членные макролиды. В отличие от эритромицина хорошо всасываются из ЖКТ, при этом пища на абсорбцию препаратов не влияет. Создают высокие концентрации в тканях. Действуют более продолжительно: $T_{1/2}$ рокситромицина составляет 13 ч, кларитромицина — 3–4 ч. Применяют внутрь.

Кроме вышеперечисленных показаний, кларитромицин применяют для эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для профилактики и лечения атипичных микобактериозов при СПИДе.

Азитромицин (Азивок▲, Сумамед▲) — полусинтетический 15-членный макролид, относится к ***подклассу азалидов***, поскольку в макроциклическом кольце содержит атом азота. В отличие от эритромицина, более активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов. *Создает самые высокие среди макролидов концентрации в тканях.* Препарат имеет длительный $T_{1/2}$ — до 35–55 ч, что дает возможность назначать препарат 1 раз в сутки.

Спирамицин, **джозамицин** и **мидекамицин** — природные 16-членные макролиды. Препараты эффективны в отношении некоторых штаммов стрептококков и стафилококков, резистентных к эритромицину. Хорошо всасываются из ЖКТ, при этом пища практически не влияет на биодоступность.

Побочные эффекты макролидов — аллергические реакции и диспепсия.

ЛИНКОСАМИДЫ

В группу линкосамидов входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог — клиндамицин.

Для линкосамидов характерны следующие общие свойства.

- Способность ингибировать синтез белка в микробной клетке (действуют подобно макролидам).

- **Преимущественно бактериостатический тип действия**. В высоких концентрациях могут действовать бактерицидно на грамположительные кокки.
- **Узкий спектр действия** (преимущественно грамположительные кокки, включая пенициллиназообразующие штаммы стафилококков). Высокоактивны в отношении бактероидов — облигатных неспорообразующих анаэробов.
- **Способность накапливаться в костной ткани и суставах**.
- **Быстрое развитие устойчивости микрофлоры**.
- **Отсутствие перекрестных аллергических реакций** с β-лактамными антибиотиками.

Линкосамиды применяют как *резервные антистафилококковые препараты* при тонзиллофарингите, пневмонии, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, а также *при инфекциях, вызванных бактероидами*.

Линкомицин всасывается из ЖКТ, при этом пища нарушает абсорбцию препарата. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с желчью.

Клиндамицин (далацин Ц фосфат®) более активен, чем линкомицин. В высоких дозах действует на токсоплазмы и плазмодии, поэтому дополнительные показания к применению — *тропическая малярия* (в сочетании с хинином) и *токсоплазмоз* (в сочетании с пириметамином). По сравнению с линкомицином у клиндамицина более высокая биодоступность, не зависящая от приема пищи.

При использовании линкосамидов могут возникать диспепсические расстройства, аллергические реакции.

Наиболее тяжелый *побочный эффект* — ***псевдомембранозный колит***, который развивается в результате подавления неспорообразующей анаэробной флоры кишечника и размножения *Clostridium difficile*. Продуцируемые *Clostridium difficile* энтеротоксины вызывают деструктивные изменения в стенке кишечника. Течение колита тяжелое, характерно развитие язв (вплоть до прободения кишечника и развития перитонита). Для лечения колита назначают внутрь ванкомицин или метронидазол, проводят дезинтоксикационную терапию.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

В основе молекулы аминогликозидов — циклический спирт аминоциклитол, соединенный с аминосахарами.

Классификация аминогликозидов

- Аминогликозиды I поколения: стрептомицин, неомицин, канамицин.

- Аминогликозиды II поколения: гентамицин, тобрамицин, сизомицин.
- Аминогликозиды III поколения: амикацин.

Все аминогликозиды обладают общими свойствами и различаются главным образом по активности, спектру действия, выраженности побочных эффектов и устойчивости к ним микроорганизмов.

Общие свойства аминогликозидов

- **Способность нарушать синтез белка** в микробной клетке. Аминогликозиды связываются с 30S-субъединицей рибосом бактериальной клетки и нарушают движение рибосомы по нити мРНК. Аминогликозиды нарушают также процессы считывания кода мРНК, что приводит к синтезу функционально неактивных белков.
- **Способность нарушать проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов.**
- **Бактерицидный тип действия.**
- **Потенцирование антибактериального действия** пенициллинов и цефалоспоринов.
- **Широкий спектр** антибактериального действия с преимущественным влиянием на грамотрицательную флору.
- **Высокая токсичность для человека**. Аминогликозиды обладают нефротоксическим действием (вызывают специфическое повреждение почек), ототоксическим действием (негативно влияют на слуховой и вестибулярный аппарат) и угнетают нервно-мышечную передачу (что проявляется ослаблением дыхания, снижением мышечного тонуса и двигательной функции).
- **Сходные фармакокинетические свойства** — аминогликозиды высокогидрофильны и практически не всасываются из ЖКТ, плохо проникают через гистогематические барьеры, практически не метаболизируются и выводятся почками в неизмененном виде, создавая в моче высокие концентрации.

Спектр действия аминогликозидов включает многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, протей, энтеробактерии, синегнойную палочку).

Аминогликозиды I поколения

Аминогликозиды I поколения эффективны в отношении микобактерий туберкулеза, возбудителей туляремии и чумы. К аминогликозидам не чувствительны анаэробы, спирохеты и простейшие.

Применяют аминогликозиды при инфекциях различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, при

синегнойной инфекции, а также при туберкулезе, чуме, туляремии, бруцеллезе.

Применение аминогликозидов I поколения в настоящее время ограничено в связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры и высокой токсичностью.

Стрептомицин применяют для лечения туберкулеза и *терапии некоторых особо опасных инфекций* (чума, туляремия) в комбинации с тетрациклином. Вводят препарат чаще всего внутримышечно. Стрептомицин оказывает *выраженное ототоксическое действие.*

Неомицин — самый ототоксичный аминогликозид. Применяют внутрь для санации кишечника при подготовке к операциям на ЖКТ (препарат не всасывается в кишечнике) и местно для лечения гнойных поражений кожи (пиодермии, инфицированные экземы и др.). Наружно неомицин иногда используют в комбинации с ГК (входит в состав комбинированных мазей). *Для парентерального введения препарат не используют из-за высокой токсичности.*

Канамицин применяют внутрь по тем же показаниям, что и неомицин, и парентерально для лечения туберкулеза.

Аминогликозиды II поколения

Аминогликозиды II поколения высокоактивны в отношении синегнойной палочки и некоторых других микроорганизмов, устойчивых к препаратам I поколения и антибиотикам других групп. К этим препаратам *медленнее развивается устойчивость.*

Основной представитель аминогликозидов II поколения — **гентамицин**.

Препарат *применяют* главным образом при тяжелых инфекциях (сепсисе, пневмонии, эндокардите, инфекциях мочевыводящих путей и др.), вызванных грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Вводят гентамицин внутримышечно и внутривенно. Используют его также местно при лечении инфицированных ран и ожогов. При применении гентамицина возникают *побочные эффекты*, типичные для аминогликозидов.

Тобрамицин и **сизомицин** по свойствам аналогичны гентамицину.

Аминогликозиды III поколения

К аминогликозидам III поколения относят **амикацин**. Поскольку амикацин не инактивируется бактериальными ферментами он, в отличие от гентамицина, действует на многие штаммы грамотрицательных бактерий, резистентных к аминогликозидам II поколения. *Применяют препа-*

рат для лечения наиболее тяжелых инфекций, вызванных полирезистентной микрофлорой. Вводят внутримышечно и внутривенно.

При парентеральном применении аминогликозидов необходим систематический контроль функций почек, состояния слуха и вестибулярной системы.

Аминогликозиды *противопоказаны* при заболеваниях почек и слухового нерва, беременности, миастении.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

К группе тетрациклинов относят природные и полусинтетические антибиотики, структурную основу которых составляют четыре конденсированных шестичленных кольца.

Классификация тетрациклинов

- Природные (биосинтетические) — тетрациклин, окситетрациклин.
- Полусинтетические — метациклин, доксициклин.

Общие свойства тетрациклинов

- **Ингибируют синтез микробных белков** на уровне 30S-субъединиц бактериальных рибосом, приостанавливают процесс удлинения полипептидной цепи.
- Бактериостатический тип действия.
- **Широкий спектр** антимикробного действия.
- Наибольшая активность в отношении **размножающихся** микроорганизмов.
- Высокая активность в отношении **внутриклеточных** микроорганизмов.
- **Липофильность**, обеспечивающая препаратам высокую степень всасывания из ЖКТ, способность преодолевать биологические барьеры и накапливаться в тканях.
- **Способность связывать в хелатные комплексы двухвалентные ионы** — железа, кальция, магния, цинка.

Как антибиотики широкого спектра действия тетрациклины применяют при многих инфекционных заболеваниях. В первую очередь препараты этой группы показаны *при бруцеллезе, риккетсиозах (сыпном тифе, ку-лихорадке и др.), чуме, холере, туляремии.*

Тетрациклины назначают при заболеваниях, вызываемых:

- кишечной палочкой (перитониты, холециститы и др.);
- шигеллой (бактериальная дизентерия);
- спирохетами (сифилис);
- хламидиями (трахома, орнитоз, мочеполовой хламидиоз и др.);
- микоплазмами (возбудителями микоплазменной атипичной пневмонии).

Тетрациклины используют также для эрадикации *H.pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Широкое применение препаратов тетрациклинового ряда в медицинской практике привело к появлению **большого количества резистентных к ним штаммов** стафилококков, энтерококков и пневмококков (с перекрестной устойчивостью ко всем тетрациклинам).

Длительность антибактериального действия препаратов данной группы неодинакова. По этому признаку различают:

- тетрациклины короткого действия (6–8 ч) — тетрациклин и окситетрациклин;
- тетрациклины длительного действия (12–24 ч) — метациклин и доксициклин.

Тетрациклины обычно назначают внутрь (в капсулах или таблетках, покрытых оболочкой). Препараты короткого действия назначают 4 раза в сутки, длительного — 1–2 раза в сутки. Кроме того, при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний растворимые соли тетрациклинов вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно, в полости тела).

При использовании тетрациклинов нередко возникают *побочные эффекты* аллергической и неаллергической природы. Наиболее частое проявление аллергических реакций — кожная сыпь и крапивница, в редких случаях могут возникнуть отек Квинке и анафилактический шок.

Из *побочных эффектов неаллергической природы* следует отметить раздражающее действие на слизистые оболочки пищеварительного тракта (тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, понос) при пероральном применении, а при внутривенном введении — развитие тромбофлебитов в случае попадания на стенку вены. Тетрациклины оказывают *гепатотоксическое действие*, особенно выраженное при нарушении функций печени.

Антибиотики данной группы оказывают общее катаболическое действие — угнетают синтез белка, способствуют выведению из организма аминокислот, витаминов и других соединений.

Тетрациклины ***депонируются в костной ткани, в том числе в тканях зубов***, и образуют труднорастворимые комплексы с кальцием, в связи с чем нарушается образование скелета, происходят окрашивание и повреждение зубов. ***По этой причине тетрациклины не следует назначать беременным и детям до 12 лет.***

Характерный побочный эффект тетрациклинов — дисбактериоз и суперинфекция с возникновением орального и других видов кандидоза. В редких случаях может возникнуть псевдомембранозный энтероколит.

Противопоказаны тетрациклины при беременности, кормлении грудью, тяжелой патологии печени и почек.

34.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Антибактериальной активностью обладают многие синтетические вещества из разных классов химических соединений. Наибольшую практическую ценность среди них представляют следующие группы препаратов:

- сульфаниламиды;
- производные:
  - хинолона;
  - нитрофурана;
  - 8-оксихинолина;
- хиноксалина;
- оксазолидиноны.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Химиотерапевтическая активность сульфаниламидов была обнаружена в 1935 г. немецким врачом Г. Домагком, который опубликовал данные об успешном применении в клинике пронтозила (красного стрептоцида), синтезированного в качестве красителя. Вскоре было установлено, что действующее начало красного стрептоцида — его метаболит сульфаниламид (стрептоцид). В 1939 г. Домагк получил Нобелевскую премию в области медицины и физиологии. Однако его настоящий триумф случился ранее — он использовал еще не испытанный пронтозил для лечения стафилококковой септицемии и таким образом спас жизнь своей дочери.

Впоследствии на основе молекулы сульфаниламида было синтезировано множество его производных, часть из которых получила широкое применение в медицине.

На микроорганизмы сульфаниламиды оказывают **бактериостатическое действие**, механизм которого основан на структурном сходстве ЛВ с парааминобензойной кислотой и конкуренции с ней в процессе синтеза фолиевой кислоты (фактора роста микроорганизмов). Сульфаниламиды конкурентно ингибируют дигидроптероатсинтетазу и препятствуют включению парааминобензойной кислоты в дигидро-

фолиевую. Нарушение синтеза дигидрофолиевой кислоты уменьшает образование из нее тетрагидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. В конечном итоге подавляется синтез нуклеиновых кислот, что приводит к торможению роста и размножению микроорганизмов.

Клетки макроорганизма не синтезируют, а используют уже готовую дигидрофолиевую кислоту, поэтому влияния на них сульфаниламиды не оказывают.

В средах с высокой концентрацией парааминобензойной кислоты (гной, тканевой детрит) сульфаниламиды малоэффективны. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина) и бензокаина (анестезина®), гидролизующихся с образованием парааминобензойной кислоты.

При длительном применении у микроорганизмов развивается устойчивость к сульфаниламидам.

Изначально сульфаниламиды проявляли антибактериальную активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако в настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков приобрели **устойчивость**. Сульфаниламиды сохранили свою активность в отношении нокардий, токсоплазм, хламидий, малярийных плазмодиев и актиномицетов.

Основные показания для назначения сульфаниламидов: нокардиоз, токсоплазмоз, тропическая малярия, устойчивая к хлорохину. В некоторых случаях сульфаниламиды применяют при кокковых инфекциях, бациллярной дизентерии, инфекциях, вызываемых кишечной палочкой.

Сульфаниламиды практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Основное различие между препаратами этой группы заключается в их фармакокинетических свойствах.

Классификация сульфаниламидов

- Сульфаниламиды для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из ЖКТ):
  - **короткого действия** ($T_{1/2}$ <10 ч) — сульфаниламид (Стрептоцид▲), сульфатиазол (норсульфазол℗), сульфаэтидол (этазол℗), сульфакарбамид (уросульфан℗), сульфадимидин (Сульфадимезин▲);
  - **средней продолжительности действия** ($T_{1/2}$ — 10–24 ч) — сульфадиазин (Сульфазин▲), сульфаметоксазол;
  - **длительного действия** ($T_{1/2}$ — 24–48 ч) — сульфадиметоксин, сульфамонометоксин;
  - **сверхдлительного действия** ($T_{1/2}$ >48 ч) — сульфален.

- Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (плохо всасывающиеся из ЖКТ):
  - фталилсульфатиазол (Фталазол▲);
  - сульфагуанидин (Сульгин▲).
- Сульфаниламиды для местного применения:
  - сульфацетамид (Сульфацил-натрия▲);
  - Сульфадиазина серебряная соль▲;
  - сульфатиазол серебра (Аргосульфан▲).
- Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты:
  - сульфасалазин;
  - месалазин (салазопиридазин℗);
  - салазодиметоксин.
- Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметоприм:
  - ко-тримоксазол (Бактрим▲, Бисептол▲).

Сульфаниламиды резорбтивного действия

Препараты для резорбтивного действия хорошо всасываются из ЖКТ. ***Наибольшую концентрацию в крови создают препараты короткой и средней продолжительности действия.*** С белками плазмы крови в большей степени связываются препараты длительного и сверхдлительного действия. Сульфаниламиды распределяются по всем тканям, проходят через ГЭБ, плаценту, накапливаются в серозных полостях тела.

Основной путь превращения сульфаниламидов в организме — ацетилирование, происходящее в печени. Степень ацетилирования для разных препаратов неодинакова. Ацетилированные метаболиты фармакологически неактивны, их растворимость значительно хуже, чем исходных сульфаниламидов, особенно при кислых значениях pH мочи. Это может приводить к образованию в моче кристаллов (кристаллурии). Выделяются сульфаниламиды и их метаболиты преимущественно почками.

Сульфаниламид — один из первых антимикробных препаратов сульфаниламидной структуры. В настоящее время препарат практически не используют ввиду его низкой эффективности и высокой токсичности.

Сульфатиазол, **сульфаэтидол**, **сульфадимидин**, **сульфакарбамид** применяют 4–6 раз в сутки.

Уросульфан℗ используют для лечения инфекций мочевыводящих путей, поскольку препарат выводится почками в неизмененном виде и создает в моче высокие концентрации.

Сульфаметоксазол входит в состав комбинированного препарата **ко-тримоксазол**.

Сульфамонометоксин и **сульфадиметоксин** назначают 1–2 раза в сутки.

Сульфален применяют ежедневно при острых или быстро протекающих инфекционных процессах, 1 раз в 7–10 дней — при хронических, длительно текущих инфекциях.

Сульфаниламиды для резорбтивного действия вызывают много *побочных эффектов*. При их применении возможны нарушения в системе крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка, агранулоцитоз), диспепсические расстройства. Обладают *гепатотоксичностью*. При кислых значениях pH мочи возможна *кристаллурия*. Для профилактики возникновения кристаллурии сульфаниламиды необходимо запивать щелочной минеральной водой или раствором соды.

Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника

Сульфаниламиды этой группы ***практически не всасываются в ЖКТ*** и создают высокие концентрации в просвете кишки, поэтому их применяют для лечения кишечных инфекций (шигеллеза, энтероколитов) и для профилактики кишечной инфекции в послеоперационном периоде. Однако в настоящее время многие штаммы возбудителей кишечных инфекций приобрели устойчивость к сульфаниламидам.

Фталилсульфатиазол оказывает антимикробное действие после отщепления фталевой кислоты и освобождения аминогруппы. Действующее начало фталилсульфатиазола — сульфатиазол.

Препарат назначают 4–6 раз в сутки. Фталилсульфатиазол малотоксичен, побочных эффектов практически не вызывает. Со фталилсульфатиазолом по действию сходен **сульфагуанидин**.

Сульфаниламиды для местного применения

Сульфацетамид применяют в глазной практике в виде растворов (10, 20 или 30%) и мази (10, 20 или 30%) при конъюнктивитах, блефаритах, гнойных язвах роговицы и гонорейных заболеваниях глаз. Препарат обычно хорошо переносится. Иногда, особенно при использовании более концентрированных растворов, возможно раздражающее действие. В этих случаях назначают растворы меньшей концентрации.

Сульфадиазина серебряная соль* и **сульфатиазол серебра** содержат в молекуле атом серебра, что усиливает их антибактериальное действие.

Препараты применяют местно в виде мазей при ожоговых и раневых инфекциях, трофических язвах, пролежнях. В качестве побочных эффектов могут развиться кожные аллергические реакции.

Комбинированные препараты сульфаниламидов и салициловой кислоты

К комбинированным препаратам, сочетающим в своей структуре фрагменты сульфаниламида и салициловой кислоты, относят **сульфасалазин**, **месалазин** (салазопиридазин®), салазодиметоксин. Под влиянием микрофлоры толстой кишки эти соединения гидролизуются до 5-аминосалициловой кислоты и сульфаниламидного компонента. Эти препараты обладают антибактериальным и противовоспалительным действием.

Применяют их при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также в качестве базисных средств при лечении ревматоидного артрита.

Сульфасалазин — азосоединение сульфапиридина с салициловой кислотой. Назначают внутрь. При приеме препарата могут возникнуть аллергические реакции, диспепсические явления, ощущение жжения в прямой кишке, лейкопения. **Месалазин** и **салазодиметоксин** обладают аналогичными свойствами.

Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом

Триметоприм — производное пиримидина. Оказывает ***бактериостатическое действие*** за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы и нарушения восстановления дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую.

Сродство триметоприма к бактериальной дигидрофолатредуктазе в 50 000 раз выше, чем к дигидрофолатредуктазе клеток млекопитающих.

Комбинированные препараты триметоприма с сульфаниламидами оказывают ***бактерицидное действие*** и обладают ***широким спектром антибактериальной активности*** (воздействуют на микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам).

Наиболее известный препарат из данной группы — **ко-тримоксазол** — сочетание пяти частей сульфаметоксазола (сульфаниламида средней продолжительности действия) и одной части триметоприма. Выбор именно сульфаметоксазола в качестве компонента ко-тримоксазола обусловлен тем, что он *имеет одинаковую скорость элиминации* с триметопримом.

Ко-тримоксазол хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, создает высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, моче, предстательной железе. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Выводится преимущественно с мочой.

Препарат *применяют при* инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, хирургических и раневых инфекциях, бруцеллезе.

При применении препарата возникают *побочные эффекты*, характерные для сульфаниламидов резорбтивного действия.

Ко-тримоксазол *противопоказан* при выраженных нарушениях функций печени, почек и кроветворения. Препарат не следует назначать беременным.

Аналогичные препараты: **лидаприм**® (сульфаметрол® + триметоприм), **Сульфатон**▲ (сульфамонометоксин + триметоприм), **потесептил**® (сульфадимидин + триметоприм).

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

Производные хинолона представлены **нефторированными** и **фторированными** соединениями. Наибольшую антибактериальную активность проявляют соединения, содержащие в положении 7 хинолонового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении 6 — атом фтора. Эти соединения названы **фторхинолонами**.

Классификация производных хинолона

- Нефторированные хинолоны (I поколение):
  - ✧ налидиксовая кислота (Невиграмон▲);
  - ✧ оксолиновая кислота;
  - ✧ пипемидовая кислота (Палин▲).
- Фторхинолоны (II поколение):
  - ✧ ципрофлоксацин (Цифран▲, Ципробай▲);
  - ✧ ломефлоксацин;
  - ✧ норфлоксацин (Нолицин▲);
  - ✧ офлоксацин (Таривид▲);
  - ✧ эноксацин®;
  - ✧ пефлоксацин (Абактал▲).
- III поколение:
  - ✧ левофлоксацин (Таваник▲);
  - ✧ спарфлоксацин.
- IV поколение:
  - ✧ моксифлоксацин;
  - ✧ гемифлоксацин;
  - ✧ гамфлоксацин℗.

Нефторированные хинолоны

Родоначальник группы нефторированных хинолонов — **налидиксовая кислота**. Препарат активен только в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов — кишечной палочки, шигелл, клебсиелл, сальмонелл. Синегнойная палочка устойчива к налидиксовой кислоте. Резистентность микроорганизмов к препарату возникает быстро.

Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, особенно натощак. Высокие концентрации налидиксовой кислоты создаются только в моче (около 80% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде). $T_{1/2}$ составляет 1–1,5 ч.

Применяют налидиксовую кислоту при инфекциях мочевыводящих путей (цистит, пиелит, пиелонефрит). Препарат назначают также для профилактики инфекций при оперативных вмешательствах на почках и мочевом пузыре.

При применении препарата возможны диспепсические расстройства, возбуждение ЦНС, нарушения функций печени, аллергические реакции.

Налидиксовая кислота противопоказана при почечной недостаточности.

Оксолиновая кислота и **пипемидовая кислота** аналогичны по фармакологическому действию налидиксовой кислоте.

Фторхинолоны

Для фторхинолонов характерен ряд общих свойств.

- ***Фторхинолоны ингибируют жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гиразу*** (топоизомеразу II типа), обеспечивающую суперспирализацию и ковалентное замыкание молекул ДНК. Блокада ДНК-гиразы приводит к разобщению нитей ДНК и соответственно к гибели клетки (бактерицидное действие). Избирательность антимикробного действия фторхинолонов связана с тем, что в клетках макроорганизма отсутствует топоизомераза II типа.
- ***Широкий спектр антибактериального действия***. Фторхинолоны активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, хеликобактерий, синегнойной палочки. Отдельные препараты (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) действуют на микобактерии туберкулеза. К фторхинолонам не чувствительны спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

- Фторхинолоны действуют на ***внеклеточно*** и ***внутриклеточно*** локализованные микроорганизмы.
- Для препаратов этой группы характерен выраженный ***постантибиотический эффект***.
- Резистентность микрофлоры к фторхинолонам развивается относительно ***медленно***.

Применяют фторхинолоны при инфекциях мочевыводящих, дыхательных путей, ЖКТ, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Назначают фторхинолоны внутрь и внутривенно.

При применении фторхинолонов возможны аллергические реакции, диспепсические явления, бессонница. **Препараты этой группы тормозят развитие хрящевой ткани, поэтому они противопоказаны беременным и кормящим матерям. Детям фторхинолоны можно назначать только по жизненным показаниям.** В редких случаях фторхинолоны приводят к развитию тендинитов (воспалению сухожилий), что при физической нагрузке может привести к разрывам.

Фторхинолоны III поколения более активны в отношении грамположительных бактерий, прежде всего — ***пневмококков***. Активность левофлоксацина и спарфлоксацина превышает активность ципрофлоксацина и офлоксацина в 2–4 раза, а моксифлоксацина — в 4 раза и более. Важно, что фторхинолоны III поколения одинаково действуют на пенициллинчувствительные и пенициллинрезистентные штаммы пневмококка.

Фторхинолоны III поколения обладают *более выраженной активностью в отношении стафилококков*, причем некоторые препараты оказывают умеренное воздействие в отношении метициллинрезистентных стафилококков. В отношении хламидий и микоплазм фторхинолоны II поколения обладают умеренной активностью, а фторхинолоны III поколения — высокой, сравнимой с активностью макролидов и доксициклина.

Некоторые фторхинолоны III поколения (моксифлоксацин и др.) эффективно действуют *на анаэробы*, включая *Clostridium spp.* и *Bacteroides spp.*, что позволяет применять их при смешанных инфекциях в режиме монотерапии. **Основное применение фторхинолонов II поколения — внебольничные инфекции дыхательных путей**. Показана также эффективность этих препаратов при инфекциях урогенитального тракта, кожи и мягких тканей.

Наиболее хорошо изучен из фторхинолонов III поколения **левофлоксацин** — левовращающий изомер офлоксацина. Поскольку левофлоксацин существует в двух лекарственных формах — *парентеральной* и *пероральной*, возможно его применение при тяжелых инфекциях в стационаре. Биодоступность препарата близка к 100%. Клиническая эффективность левофлоксацина при однократном назначении в дозе

250–500 мг/сут — существенное достоинство препарата. Однако при генерализованных инфекционных процессах, протекающих в тяжелой форме, левофлоксацин назначают дважды в сутки.

Формирование резистентности к левофлоксацину возможно, однако *устойчивость к нему развивается медленно. Перекрестная устойчивость не формируется.*

Левофлоксацин — ***наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности.*** В отношении влияния на ЦНС левофлоксацин — самый безопасный препарат, наряду с офлоксацином и моксифлоксацином. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются значительно реже, чем при применении других фторхинолонов. При увеличении дозы левофлоксацина до 1000 мг/сут выраженность побочных эффектов не нарастает; вероятность возникновения побочного действия не зависит от возраста больного.

В целом, левофлоксацин реже других фторхинолонов вызывает побочные эффекты и они менее выражены. Переносимость препарата расценивают как очень хорошую.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

Производные нитрофурана, обладающие антимикробной активностью, характеризуются наличием нитрогруппы в положении С5 и различных заместителей в положении С2 фуранового ядра.

К препаратам этой группы относят нитрофурал (Фурацилин▲), нитрофурантоин (фурадонин▲), фуразолидон, фуразидин (Фурагин▲).

Для производных нитрофурана характерны следующие общие свойства:

- ***способность нарушать структуру ДНК.*** В зависимости от концентрации нитрофураны оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие;
- ***широкий спектр антимикробного действия***, который включает бактерии (грамположительные кокки и грамотрицательные палочки), вирусы, простейшие (лямблии, трихомонады). Производные нитрофурана активны в отношении устойчивых к некоторым антибиотикам штаммов микроорганизмов. На анаэробы и синегнойную палочку не действуют;
- устойчивость к нитрофуранам возникает редко;
- высокая частота побочных реакций, возникающих при приеме препаратов.

Нитрофурал используют преимущественно в качестве антисептика (для наружного применения) для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов.

Нитрофурантоин создает высокие концентрации в моче, поэтому его применяют при инфекциях мочевыводящих путей.

Фуразолидон плохо всасывается в ЖКТ и создает высокие концентрации в просвете кишки. Применяют при кишечных инфекциях бактериальной и протозойной этиологии.

Фуразидин применяют внутрь при инфекциях мочевыводящих путей и местно для промывания и спринцевания в хирургической практике.

Производные нитрофурана могут вызвать диспепсические расстройства, поэтому нитрофураны следует принимать во время или после еды. Для препаратов этой группы характерно гепатотоксическое, гематотоксическое и нейротоксическое действие. При длительном применении производные нитрофурана могут вызвать нежелательные эффекты со стороны органов дыхания (отек легких, бронхоспазм, пневмониты).

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

К противомикробным средствам данной группы относят 5-нитро-8-оксихинолин — **нитроксолин** (5-НОК). Нитроксолин оказывает ***бактериостатическое действие*** путем селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК. Препарат обладает *широким спектром* антибактериального действия. Хорошо всасывается из ЖКТ и выделяется в неизмененном виде почками, поэтому в моче накапливается в высокой концентрации.

Применяют нитроксолин для лечения инфекций мочевыводящих путей и для профилактики инфекций после операции на почках и мочевыводящих путях. Пациенты обычно хорошо переносят препарат. Иногда возникают диспепсические явления. Моча при лечении нитроксолином окрашивается в шафраново-желтый цвет.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОКСАЛИНА

К препаратам этой группы относят **хиноксидин** и **гидроксиметилхиноксалиндиоксид** (Диоксидин*). Производные хиноксалина оказывают ***бактерицидное действие***, которое обусловлено активацией процессов перекисного окисления, приводящих к нарушению биосинтеза ДНК и глубоким структурным изменениям в цитоплазме микробной клетки.

В связи с высокой токсичностью производные хиноксалина *используют* ***только по жизненным показаниям*** *для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной*

полирезистентными штаммами (при неэффективности других антимикробных средств). Назначают хиноксидин и Диоксидин▲ только взрослым в условиях стационара. Препараты высокотоксичны; вызывают головокружение, озноб, судорожные сокращения мышц и т.п.

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Оксазолидиноны — новый класс синтетических антибактериальных средств, высокоактивных в отношении грамположительных микроорганизмов.

Линезолид — первый препарат этого класса, зарегистрированный в России под патентованным (торговым) названием **Зивокс▲**.

Для него характерны следующие свойства.

- ***Ингибирование синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки.*** В отличие от других антибиотиков, действующих на белковый синтез, линезолид воздействует *на ранних этапах трансляции* путем необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицей рибосом, в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. Этот уникальный механизм действия ***препятствует развитию перекрестной резистентности*** с такими антибиотиками, как макролиды, аминогликозиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол.
- ***Бактериостатический тип действия.*** Бактерицидная активность отмечена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и некоторых штаммов стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.
- ***Спектр действия*** включает ***основные грамположительные бактерии***, в том числе такие проблемные возбудители, как метициллин- и гликопептидрезистентные стафилококки; пенициллин- и макролидрезистентные пневмококки и гликопептидрезистентные энтерококки. Линезолид менее активен в отношении грамотрицательных бактерий.
- В высокой концентрации линезолид накапливается в бронхолегочном эпителии. Хорошо проникает в кожу, мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, почки, ЦНС, синовиальную жидкость, кости, желчный пузырь. Имеет 100% биодоступность.
- ***Резистентность микроорганизмов к*** линезолиду ***развивается очень медленно.*** Риск развития устойчивости повышается при длительном (4–6 нед) парентеральном применении препарата.

Активность *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования доказали эффективность линезолида при госпитальной и внеболь-

ничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных микроорганизмов), инфекциях, вызванных метициллин- и ванкомицинрезистентными микроорганизмами, при инфекциях кожи и мягких тканей.

34.3. ПРОТИВОСИФИЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Пауль Эрлих ввел понятие «волшебная пуля», идеальное лекарственное средство, которое само находит и уничтожает микроорганизмы. В качестве противосифидичекого средства им был предложен «исцеляющий мышьяк» № 606, сальварсан. В 1911 году Boston Medical Surgical Journal опубликовал первую статью об успешном применении сальварсана для лечения сифилиса.

Сифилис — венерическое заболевание, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы. Возбудитель сифилиса — ***бледная трепонема*** (*Treponema pallidum*). Основной путь заражения — половой, при различных формах половых контактов.

Лечение сифилиса, как правило, **комплексное**, включает антибактериальные препараты, а также средства, влияющие на иммунологическую резистентность организма. Терапию проводят по специальным схемам. Используют антибиотики и синтетические антибактериальные средства.

Классификация противосифилитических средств

- Антибиотики:
  - препараты бензилпенициллина:
    - ✧ Бензилпенициллина натриевая▲ и калиевая соли℗;
    - ✧ бензилпенициллин прокаина;
    - ✧ бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина (Бициллин-1▲, Бициллин-5▲);
  - цефалоспорины:
    - ✧ цефалоридин℗;
    - ✧ цефтриаксон;

- макролиды и азалиды:
  - ✧ эритромицин;
  - ✧ азитромицин (Сумамед*).

• Синтетические средства:
- препараты висмута:
  - ✧ бийохинол[Р];
  - ✧ бисмоверол[Р].
- препараты мышьяка:
  - ✧ миарсенол[Р];
  - ✧ ацетарсол (осарсол[Р]).

Ведущую роль в лечении сифилиса играют препараты бензилпенициллина, которые эффективны на всех стадиях заболевания. Препараты назначают курсами. При непереносимости бензилпенициллина для лечения сифилиса можно использовать антибиотики других групп (см. п. 34.1, подраздел «Макролиды», статья «Цефалоспорины»).

Препараты висмута и мышьяка применяют для лечения различных форм сифилиса преимущественно *в комбинации с антибиотиками группы пенициллина*. Механизм действия этих препаратов основан на способности блокировать сульфгидрильные группы ферментов в клетках микроорганизмов и нарушать тем самым течение нормальных обменных процессов. Препараты висмута вводят внутримышечно. При их применении возможно развитие гингивитов и стоматитов, гепатита, полиневритов.

34.4. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА



Но когда разглядели хорошенько Катерину Ивановну, то увидали, что она вовсе не разбилась о камень, как подумала Соня, а что кровь, обагрившая мостовую, хлынула из ее груди горлом. — Это я знаю, видал, — бормотал чиновник Раскольникову и Лебезятникову, — это чахотка-с; хлынет этак кровь и задавит.
Ф.М. Достоевский. «Преступление и наказание»

Противотуберкулезные средства — химиотерапевтические вещества, нарушающие рост и жизнедеятельность микобактерий туберкулеза.

Туберкулез — хроническая рецидивирующая инфекция, при которой микобактерии туберкулеза, выделяемые ими токсины и продукты тканевого распада вызывают разнообразные нарушения нормальной жизнедеятельности и патологические изменения в разных органах. В зависимости от локализации возбудителя выделяют ***туберкулез***

органов дыхания и ***внелегочный туберкулез*** (кожи, костей и суставов, мочеполовой системы, ЦНС, органов брюшной полости и т.д.).

Основные принципы лечения туберкулеза:

- для получения стойкого лечебного эффекта и предупреждения возможных рецидивов противотуберкулезные препараты необходимо применять длительно (6–12 мес и более);
- для преодоления резистентности микобактерий следует проводить комбинированную химиотерапию;
- следует специфические противотуберкулезные препараты сочетать с лекарственными средствами из разных фармакологических групп (иммуностимуляторами, гормональными препаратами, муколитическими средствами и др.).

До 40-х годов прошлого столетия человечество не знало эффективно действующих противотуберкулезных средств. В 1944 г. С. Ваксманом из культуральной жидкости лучистого грибка был выделен **стрептомицин** (кстати, Селман А. Ваксман эмигрировал в США из Украины). Два года спустя была обнаружена противотуберкулезная активность у аминосалициловой кислоты (ПАСК), а в 1952 г. — доказана эффективность производных **гидразида изоникотиновой кислоты**.

Активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладает значительное число препаратов, различающихся по происхождению, химической структуре, механизму действия и клинической эффективности.

Классификация противотуберкулезных средств

- Противотуберкулезные средства — антибиотики:
  - аминогликозиды — стрептомицин, канамицин, амикацин;
  - антибиотики разных химических групп — рифампицин, виомицин, циклосерин, капреомицин.
- Синтетические противотуберкулезные средства:
  - производные гидразида изоникотиновой кислоты — изониазид, фтивазид;
  - производные парааминосалициловой кислоты — аминосалициловая кислота (Натрия пара-аминосалицилат▲), бепаск℗;
  - производные тиоамида изоникотиновой кислоты — этионамид, протионамид;
  - производные разных химических групп — этамбутол, пиразинамид, тиоацетазон.

Основное отличие синтетических противотуберкулезных средств от антибиотиков заключается в спектре действия — **синтетические средства** активны ***только в отношении микобактерий***, а **антибиотики** обладают ***широким спектром антимикробного действия***.

В зависимости от эффективности и токсичности противотуберкулезные средства делят на две группы.

- Препараты основные (I ряда):
  - ✧ изониазид и его производные;
  - ✧ рифампицин;
  - ✧ стрептомицин;
  - ✧ аминосалициловая кислота (ПАСК);
  - ✧ этамбутол.
- Препараты резервные (II ряда):
  - ✧ циклосерин;
  - ✧ виомицин;
  - ✧ канамицин;
  - ✧ этионамид;
  - ✧ протионамид;
  - ✧ пиразинамид;
  - ✧ тиоацетазон.

Основные противотуберкулезные средства ***более активны***, однако при их применении довольно ***быстро развивается устойчивость*** микобактерий туберкулеза.

Резервные препараты ***менее активны***, но ***действуют на штаммы микобактерий туберкулеза, резистентные к основным препаратам***. Кроме того, многие резервные препараты ***более токсичны*** и чаще вызывают побочные эффекты.

По клинической эффективности все противотуберкулезные средства принято делить на три группы:

- группа I (наиболее эффективные средства) — изониазид и его производные, рифампицин;
- группа II (препараты средней эффективности) — стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид, офлоксацин, ломефлоксацин;
- группа III (препараты низкой эффективности) — аминосалициловая кислота (ПАСК), тиоацетазон.

I ГРУППА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Изониазид и его производные

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) — основной представитель производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств. Механизм действия препарата основан на *ингибировании ферментов, необходимых для синтеза миколевых кислот* (основного структурного компонента клеточной стенки микобактерий туберкулеза).

Изониазид оказывает ***бактерицидное действие на растущие клетки***, поскольку в них интенсивно происходит синтез миколевых кислот. *На клетки, находящиеся* ***в состоянии покоя***, *препарат действует* ***бактериостатически***. Для изониазида характерна высокая избирательность химиотерапевтического действия, так как в тканях макроорганизма, а также у других микроорганизмов миколевые кислоты отсутствуют.

Изониазид легко проникает через ГЭБ, его обнаруживают в различных тканях и жидкостях организма. Препарат метаболизируется в печени путем ацетилирования. Ацетилированная форма изониазида не обладает химиотерапевтической активностью. Установлено, что скорость ацетилирования определена генетически. У **«быстрых ацетиляторов»** средний период полувыведения изониазида — менее 1 ч, в то время как у **«медленных ацетиляторов»** — 3 ч. **«Быстрым ацетиляторам» препарат назначают в более высоких дозах**. Выводится изониазид преимущественно почками.

Изониазид используют при всех формах туберкулеза. Препарат вводят обычно внутрь, иногда ректально. При необходимости препарат применяют внутривенно и внутримышечно.

Для изониазида характерны *разнообразные побочные эффекты*. Наиболее часто они затрагивают центральную и периферическую нервную систему (невриты, мышечные подергивания, бессонница, психические нарушения, расстройства памяти). Возникновение периферических нейропатий связывают с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, а нарушения со стороны ЦНС — с возникающим недостатком ГАМК (предполагают, что изониазид нарушает переход глутамата в ГАМК).

Изониазид обладает *гепатотоксическим действием*, в некоторых случаях может вызвать лекарственный гепатит. При применении препарата возможны кожные аллергические реакции.

Для предупреждения и уменьшения побочных эффектов изониазида рекомендуют прием витаминов B_1, B_6 и глутаминовой кислоты.

Препарат *противопоказан* при эпилепсии, склонности к судорожным припадкам, нарушении функции печени и почек.

К производным гидразида изоникотиновой кислоты относят также фтивазид, опиниазид (салюзид растворимый▲), метазид.

Рифампицин

Рифампицин — полусинтетический антибиотик макроциклической структуры, обладающий широким спектром антибактериальной активности. Препарат активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры, некоторых грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Рифампицин ингибирует бактериальную ДНК-

зависимую РНК-полимеразу, что угнетает синтез РНК у бактерий. На человеческую РНК-полимеразу рифампицин не действует. **В малых дозах препарат оказывает бактериостатическое действие, в больших — бактерицидное.**

Рифампицин хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность при приеме натощак составляет 95%, но снижается в присутствии пищи. Препарат проникает в различные органы и ткани, проходит через ГЭБ. В печени рифампицин метаболизируется с образованием активного диацетилированного метаболита. Из организма выводится с мочой и желчью.

Рифампицин используют *при легочном и внелегочном туберкулезе* в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулезными средствами. Назначают внутрь и внутривенно.

При применении рифампицина возможны нарушения функции печени; тромбоцитопения, анемия; гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия).

Кроме того, препарат вызывает диспепсические расстройства и окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжевый цвет.

II ГРУППА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Стрептомицин и **канамицин** — антибиотики группы аминогликозидов (см. п. 34.1). Применяют эти препараты главным образом для лечения впервые выявленного туберкулеза легких и других органов. *Устойчивость микобактерий туберкулеза к аминогликозидам развивается довольно быстро.*

Стрептомицин вводят внутримышечно, интратрахеально и внутрикавернозно, канамицин — внутримышечно. Эти препараты характеризуются высокой токсичностью.

Виомицин (флоримицина сульфат^{р}) — антибиотик, продукт жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces floridae*. Препарат оказывает *бактериостатическое действие* на микобактерии туберкулеза, активен также в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. *Резервный препарат* для лечения различных форм и локализаций туберкулеза. Вводят внутримышечно. Виомицин оказывает *ототоксическое действие*, поэтому его нельзя комбинировать с антибиотиками из группы аминогликозидов.

Капреомицин — пептид, угнетающий синтез белка в бактериальной клетке. Препарат зарезервирован для лечения устойчивых к другим препаратам форм туберкулеза.

Циклосерин — антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*. В настоящее время препарат получают синтетически.

По химической структуре представляет собой D-4-амино-3-изоксазолидинон. Циклосерин *нарушает синтез клеточной стенки* микроорганизмов и оказывает *бактерицидное действие*. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия — угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Наиболее ценное его свойство — активность в отношении микобактерий туберкулеза. *Устойчивость к циклосерину развивается медленно.*

Циклосерин применяют внутрь. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, создавая высокие концентрации в плазме крови, проникает в различные ткани и жидкости организма, проходит через ГЭБ. Выводится из организма с мочой.

При использовании циклосерина часто возникают *побочные эффекты*, которые чаще всего проявляются нейротоксическими реакциями (головной болью, головокружением, дезориентацией; в тяжелых случаях — нарушением зрения, депрессией, психозом). Для профилактики этих нарушений назначают пиридоксин и глутаминовую кислоту.

Этамбутол — синтетическое противотуберкулезное средство, по химическому строению — производное этилендиимина. Оказывает выраженное *туберкулостатическое* действие, на другие микроорганизмы не действует. Препарат подавляет размножение микобактерий, устойчивых к стрептомицину и изониазиду.

Этамбутол назначают внутрь, он хорошо всасывается из ЖКТ, проникает в большинство тканей и жидкостей организма, проходит через ГЭБ. Выводится преимущественно почками.

При применении этамбутола могут усиливаться кашель, увеличиваться количество мокроты, появляться диспепсические явления, головная боль, снижаться острота зрения. В процессе лечения необходим систематический контроль остроты зрения, цветоощущения и других показателей состояния глаза.

Этионамид и **протионамид** — близкие по структуре синтетические препараты, производные изоникотиновой кислоты. Оказывают *бактериостатическое* действие, *тормозят развитие устойчивости* к другим противотуберкулезным препаратам и обладают синергизмом по отношению к ним.

Пиразинамид — синтетическое средство, оказывающее *туберкулостатическое* действие. На другие микроорганизмы не влияет. Устойчивость микобактерий к пиразинамиду возникает быстро.

Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма, метаболизируется преимущественно в печени, выводится почками.

Офлоксацин и **ломефлоксацин** — синтетические антибактериальные средства из группы фторхинолонов, активные в отношении микобак-

терий туберкулеза (см. п. 34.2). Препараты применяют *в комплексной терапии туберкулеза.*

III ГРУППА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аминосалициловую кислоту (ПАСК) применяют в виде натриевой или кальциевой соли.

Препарат оказывает *туберкулостатическое действие.* Основа туберкулостатического действия аминосалициловой кислоты — ***антагонизм с парааминобензойной кислотой*** (фактором роста микобактерий). ПАСК действует только на активно размножающиеся микобактерии. Применяют препарат *при всех формах туберкулеза в составе комбинированной химиотерапии.*

Тиоацетазон — синтетическое средство, оказывающее *бактериостатическое действие* на микобактерии туберкулеза и лепры. Препарат *высокотоксичен*, поэтому его применение ограничено. Тиоацетазон обычно назначают в сочетании с изониазидом, стрептомицином и другими противотуберкулезными средствами для повышения терапевтического эффекта и снижения риска формирования резистентных форм микобактерий. Препарат принимают внутрь.

Для лечения лепры применяют также дапсон и клофазимин.

Глава 35
Противогрибковые средства

Противогрибковыми средствами называют ЛВ, которые применяют для лечения микозов — заболеваний, вызываемых патогенными или условно-патогенными грибами.

По показаниям к применению все противогрибковые средства можно разделить на три группы:

1) средства для лечения системных микозов:
   - ✧ амфотерицин В;
   - ✧ миконазол;
   - ✧ кетоконазол;
   - ✧ флуконазол;
   - ✧ итраконазол;
2) средства для лечения дерматомикозов:
   - ✧ гризеофульвин;
   - ✧ тербинафин;
   - ✧ клотримазол;
   - ✧ миконазол;
   - ✧ эконазол;
   - ✧ кетоконазол;
3) средства для лечения кандидамикозов:
   - ✧ нистатин;
   - ✧ леворин;
   - ✧ амфотерицин В;
   - ✧ флуконазол;
   - ✧ клотримазол.

При системных (глубоких) микозах поражаются внутренние органы и ЦНС. К таким микозам относят кокцидиомикоз, криптококкоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.

Для поверхностных микозов (дерматомикозов) характерны грибковые поражения кожи, ногтей, волос, вызванные дерматофитами. К дерматомикозам относятся трихофития, микроспория, эпидермофития и др.

Возбудитель кандидамикозов — *Candida albicans*. Чаще всего кандидамикоз поражает слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов, половых органов. В редких случаях при выраженном иммунодефиците может возникнуть грибковая септицемия.

Классификация противогрибковых средств

- Антибиотики:
  - полиеновые антибиотики — амфотерицин В, нистатин, леворин;
  - гризеофульвин.
- Синтетические средства:
  - производные имидазола — кетоконазол (Низорал▲), клотримазол, миконазол, эконазол;
  - производные триазола — флуконазол (Дифлюкан▲), итраконазол (Орунгал▲);
  - производные N-метилнафталина — тербинафин (Ламизил▲);
  - производные ундециленовой кислоты — ундецин℞, цинкундан℞, Микосептин▲;
  - бис-четвертичные аммониевые соли — деквалиния хлорид (декамин℞).

Полиеновые антибиотики — ЛВ, содержащие полиненасыщенное макроциклическое лактонное кольцо.

Полиеновые антибиотики связываются с эргостеролом — основным компонентом клеточной стенки клетки гриба, в результате чего в оболочке образуются гидрофильные поры, через которые из клетки выходят ионы и низкомолекулярные вещества. Это приводит к гибели клетки (фунгицидное действие). Поскольку в мембранах макроорганизма эргостерол отсутствует, ***полиеновые антибиотики не обладают специфической токсичностью для человека.***

Амфотерицин В — антибиотик, продуцируемый актиномицетами (лучистыми грибами). Обладает широким спектром противогрибковой активности. Препарат *применяют* ***по жизненным показаниям*** *при тяжелых формах системных микозов.* Амфотерицин В не всасывается в ЖКТ, поэтому его применяют парентерально (вводят внутривенно капельно в течение 4–6 ч). Проникает во многие органы и ткани, но плохо проходит через ГЭБ; выводится из организма почками. $T_{1/2}$ — 24–48 ч, но при систематическом применении препарата может возрастать до 15 сут вследствие кумуляции в тканях.

Амфотерицин В ***очень токсичен*** и вызывает многочисленные нежелательные *побочные эффекты*: лихорадку, артериальную гипотонию, аллергические реакции, диспепсию, местнораздражающее действие (флебиты). Для амфотерицина В характерны нефротоксичность (гипокалиемия, гипомагниемия), нейротоксичность (парезы, тремор, судороги), гематотоксичность (анемия). При заболеваниях печени и почек препарат противопоказан.

Нистатин и **леворин** наиболее активно действуют на дрожжеподобные грибы рода *Candida.* Препараты применяют внутрь, они

практически не всасываются в ЖКТ и оказывают местное действие. Используют *для лечения кандидомикозов слизистых оболочек рта, влагалища, внутренних органов* (ЖКТ, легких, почек). С профилактической целью нистатин и леворин назначают *для предупреждения развития кандидоза при длительном применении антибиотиков* широкого спектра действия. При приеме препаратов могут наблюдаться диспепсические расстройства и повышение температуры тела.

Гризеофульвин — антибиотик, продуцируемый *Penicillium griseofulvum*. По химическому строению отличается от полиеновых антибиотиков.

Гризеофульвин обладает узким спектром активности (грибы-дерматофиты) и *эффективен только при дерматомикозах*. Препарат нарушает процесс деления грибковых клеток и оказывает ***фунгистатическое действие***. Хорошо всасывается из ЖКТ, особенно при приеме с жирной пищей, и накапливается в кератинсодержащих тканях (коже, ногтях, волосах). Гризеофульвин не убивает внедрившиеся в кератин грибы, а предотвращает инфицирование вновь образующегося кератина. Вновь образуемый во время лечения кератин содержит гризеофульвин и поэтому устойчив к грибковой инвазии. Таким образом, *выздоровление наступает при полной замене инфицированного кератина*. Применяется гризеофульвин при поражениях стоп, кистей, кожи головы, волос и ногтей.

Механизм действия азолов (производные имидазола и триазола) и тербинафина ***основан на ингибировании ключевых ферментов биосинтеза эргостерина в грибковой клетке***. Подавление синтеза эргостерина приводит к нарушению образования клеточной мембраны и подавлению репликации грибов. Тип действия этих препаратов зависит от концентрации: в малых дозах они оказывают преимущественно ***фунгистатическое действие***, в больших — ***фунгицидное***.

Производные имидазола и триазола — противогрибковые средства широкого спектра действия. Резистентность грибов к этой группе встречается редко. Данная группа представлена препаратами для местного и системного применения.

Кетоконазол — противогрибковый препарат, *эффективный при поверхностных и системных микозах*. Хорошо всасывается из ЖКТ, проникает во многие органы и ткани, через ГЭБ практически не проходит. Метаболизируется в печени, выделяется преимущественно через ЖКТ. Препарат характеризуется *значительной токсичностью* — оказывает нейротоксическое действие, вызывает поражение печени, нарушает биосинтез стероидных гормонов, что приводит к гинекомастии, импотенции (антиандрогенное действие). Клотримазол и эконазол применяют местно *при дерматомикозах*.

При грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек миконазол применяют местно, *при системных микозах* — внутрь и внутривенно. При приеме препарата возможны диспепсия и аллергические сыпи.

Флуконазол — противогрибковый препарат из группы производных триазола, содержит два атома фтора. Применяют *при системных микозах*, назначают внутрь и внутривенно.

Итраконазол эффективен *при системных микозах*. Применяют внутрь. Побочные эффекты: диспепсия, нарушение функций печени (при длительном применении), аллергические реакции, головная боль, головокружение.

Тербинафин — представитель нового класса противогрибковых препаратов — ***ингибиторов скваленэпоксидазы***. Подавление активности этого фермента приводит к дефициту эргостерола в грибковой клетке и *тормозит репликацию грибов*. Кроме того, происходит *внутриклеточное накопление сквалена*, приводящее к гибели грибковой клетки (фунгицидное действие).

Тербинафин — противогрибковое средство для лечения дерматомикозов. Накапливается в коже, подкожной жировой ткани, ногтевых пластинках. Метаболизируется в печени.

Показания к применению тербинафина: трихофития, микроспория, онихомикозы (грибковые поражения ногтей), отрубевидный (разноцветный) лишай. Препарат применяют *внутрь* (в виде таблеток) и *местно* (в виде крема). При приеме внутрь возможны потеря аппетита, тошнота, боли в животе, диарея, кожные реакции (например, сыпь). При применении крема возможно появление гиперемии, зуда, жжения, аллергических реакций.

Глава 36
Противовирусные средства

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, использующие для репликации биосинтетический аппарат клеток организма-хозяина. В связи с этим многие химические соединения, тормозящие репликацию вирусов, также угнетают жизнедеятельность клеток организма-хозяина и оказывают выраженное токсическое действие. Заражение вирусами приводит к активации ряда вирусоспецифичных биохимических реакций в клетках хозяина. Именно эти реакции могут служить мишенями при создании избирательно действующих противовирусных средств.

Репликация вируса происходит поэтапно.

- Подготовительный этап репликации — **фиксация** (адсорбция) вируса к специфическим рецепторам клеточной стенки.
- Затем вирионы путем эндоцитоза проникают внутрь клетки хозяина (**виропексис**).
- Лизосомальные ферменты клетки растворяют вирусную оболочку, происходит **депротеинизация** вируса и высвобождение нуклеиновой кислоты. В клетке синтезируются так называемые ранние белки-ферменты, необходимые для образования нуклеиновых кислот дочерних вирусных частиц.
- Затем происходит **синтез вирусной нуклеиновой кислоты**.
- Следующий этап — **образование «поздних» (структурных) белков** и **сборка** вирусной частицы.
- Последний этап взаимодействия вируса и клетки заключается в **выходе зрелых вирионов** во внешнюю среду.

Противовирусные средства — ЛВ, тормозящие процессы ***адсорбции***, ***проникновения*** и ***размножения*** вирусов. Для профилактики и лечения вирусных инфекций применяют химиотерапевтические препараты, ИФН и индукторы ИФН.

Классификация противовирусных средств

- Средства, нарушающие адсорбцию и проникновение вируса в клетку:
  - ✧ препараты иммуноглобулинов — **иммуноглобулин человека нормальный** (сандоглобулин®);
  - ✧ **энфувиртид**.
- Средства, нарушающие депротеинизацию вирусов:
  - производные адамантана:
    - ✧ амантадин, римантадин.

- Ингибиторы репликации вирусного генома:
  - аномальные нуклеотиды:
    - ✧ ацикловир, валацикловир, фамцикловир, рибавирин;
  - ингибиторы обратной транскриптазы:
    - ✧ зидовудин, ламивудин, диданозин, абакавир (нуклеазидный);
    - ✧ невирапин, делавиридин, эфавиренз (ненуклеазидные);
  - ингибиторы ДНК полимеразы:
    - ✧ фоскарнет натрия.
- Средства, нарушающие образование активных белков из неактивного полипротеина:
  - ингибиторы вирусной протеазы;
  - индинавир, саквинавир, ритонавир, лопинавир.
- Средства, нарушающие выход вирионов из клетки:
  - ингибиторы нейраминидазы:
    - ✧ занамивир, осельтамивир.

36.1. СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСОВ В КЛЕТКИ

Первым шагом для проникновения вириона в клетку является его адсорбция, поэтому нарушение этого этапа фактически предотвращает развитие инфекции. К числу препаратов, препятствующих проникновению вирусных частиц в клетки, относится энфувиртид, угнетающий вход вирионов ВИЧ в клетку.

Энфувиртид по структуре похож на сегмент gp41 вириона ВИЧ, прикрепляется к нему и нарушает адсорбцию вириона на клетке.

Маравирок также блокирует проникновение вирионов в клетку за счет блокады CCR_5 корецептора, обеспечивающего проникновение совместно с gp41.

Иммуноглобулин человека нормальный содержит специфические антитела к поверхностным вирусным антигенам. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в 2–3 нед для профилактики гриппа и кори (в период эпидемии).

Другой препарат человеческого IgG — сандоглобулин® — вводят внутривенно 1 раз в месяц по тем же показаниям. При применении препаратов возможно развитие аллергических реакций. Однако сандоглобулин в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрирован.

36.2. СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ ДЕПРОТЕИНИЗАЦИЮ ВИРУСОВ

Ремантадин* — производное адамантана. Сходен с амантадином (Мидантаном*), но превосходит его по противовирусному действию. *Препятствует депротеинизации вируса гриппа А* в клетке (блокирует pH-чувствительный M_2-протоновый канал, работа которого закисляет внутреннюю среду вириона и способствует отделению РНК вируса). Препарат назначают внутрь; используется в основном для профилактики гриппа.

Для профилактики и лечения гриппа используются средства, *блокирующие вирусный фермент* ***нейраминидазу*** и нарушающие высвобождение вирионов из клеток, — **занамивир** и **осельтамивир**.

36.3. АНОМАЛЬНЫЕ НУКЛЕОТИДЫ (ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕНОМА)

К этой группе соединений относят синтетические производные нуклеотидов (гуанина, аденина, тимидина), нарушающие синтез ДНК или РНК вирусов.

Ацикловир — аналог гуанина. Эффективен в *отношении вирусов Herpes simplex* (*вирус простого герпеса*) *и Herpes zoster* (*вирус, вызывающий опоясывающий лишай и ветряную оспу*).

Ацикловир проникает в клетки, зараженные вирусом. Под влиянием тимидинкиназы вируса происходит фосфорилирование ацикловира — образуется ацикловира монофосфат. Ферменты клетки производят дальнейшее фосфорилирование с образованием ацикловира трифосфата, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса и встраивается в ДНК вируса. В результате синтез вирусной ДНК прекращается.

Ацикловир назначают внутрь, а также местно в виде крема, мази; в тяжелых случаях вводят внутривенно.

Валацикловир — пролекарство. По сравнению с ацикловиром обладает более высокой биодоступностью, в организме превращается в ацикловир. Препарат назначают внутрь. Показания к применению аналогичны таковым для ацикловира.

Ганцикловир эффективен *при цитомегаловирусной инфекции* (ретинит, пневмония). Препарат может вызывать нарушения системы крови, функций печени. Назначают внутривенно и внутрь по жизненным показаниям.

Рибавирин (Рибамидил*) ингибирует синтез вирусных ДНК и РНК. *Эффективен в отношении вирусов герпеса, вирусных гепатитов, грип-*

па. Назначают внутрь и внутривенно. Рибавирин — препарат выбора для лечения инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (в том числе тяжелых пневмоний у новорожденных). В этом случае препарат назначают в виде аэрозоля.

36.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время существуют три основных «слабых» звена в цикле развития вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), на которые возможно воздействовать с помощью лекарственных средств — ***проникновение***, ***транскрипция*** и ***сборка***.

Энфувертид и **маравирок** нарушают проникновение вириона в клетку за счет нарушения слияния мембран вириона и клетки.

Нуклеотидные (нуклеозидные) ингибиторы обратной транскриптазы — *аномальные аналоги естественных рибозидов* (*нуклеотидов или нуклеозидов, содержащих рибозу*). В клетке такое вещество превращается в соответствующий трифосфатный аналог, который под действием вирусной обратной транскриптазы не может присоединиться к уже созданному участку вирусной цепи ДНК.

Препараты группы нуклеотидных (нуклеозидных) ингибиторов обратной транскриптазы: **зидовудин**, **залцитабин**, **диданозин**, **ламивудин**, **абакавир**.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы связываются с участком, примыкающим к активному центру фермента вириона, и блокирует синтез вирусной ДНК. К препаратам этой группы относят **невирапин**, **делавирдин**[®], **эфавиренз**.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы угнетают действие вирусной аспартилпротеазы. Этот фермент перед сборкой вирионов «разрезает» созданный в клетке вирусный полипротеин на отдельные ферменты (обратная транскриптаза, протеаза, интеграза).

К ингибиторам ВИЧ-протеазы относят **индинавир**, **саквинавир**, **ритонавир**, **лопинавир** + **ритонавир**.

Новой группой, представленной пока одним препаратом (**ралтегравир**), являются ингибиторы интегразы, блокирующие интеграцию ДНК вируса в ДНК клетки.

В связи с нарушением иммунных реакций СПИД сопровождается бактериальными, грибковыми, вирусными и протозойными инфекциями. Поэтому при лечении СПИДа наряду с препаратами, действующими на ВИЧ, назначают другие химиопрепараты (в том числе противовирусные, антибактериальные, противогрибковые и противопротозойные средства).

Так, препаратом выбора при кандидамикозе и криптококкозном менингите считают флуконазол, при герпетической инфекции — ацикловир, при цитомегаловирусном ретините — валганцикловир, при пневмоцистной пневмонии — ко-тримоксазол, при токсоплазмозном энцефалите — Фансидар▲.

При саркоме Капоши применяют препараты интерферонов, доксорубицин, блеомицин.

36.5. ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны (ИФН) — группа эндогенных низкомолекулярных гликопротеинов, вырабатываемых клетками организма при воздействии на них вирусов и некоторых биологически активных веществ эндогенного и экзогенного происхождения.

В 1957 г. обнаружили интересный факт: клетки, инфицированные вирусом гриппа, начинают вырабатывать и выделять в окружающую среду особый белок (ИФН), препятствующий размножению вирионов в клетках. Поэтому ИФН считают одним из важнейших эндогенных факторов защиты организма от первичной вирусной инфекции. Впоследствии была обнаружена иммуномодулирующая и противоопухолевая активность ИФН.

Известны три основных типа ИФН:

- ИФН-α (и его разновидности α_1 и α_2), который продуцируется лейкоцитами;
- ИФН-β, который продуцируется фибробластами;
- ИФН-γ, который продуцируется Т-лимфоцитами, синтезирующими лимфокины.

Механизм противовирусного действия ИФН заключается в том, что они ***стимулируют выработку рибосомами ферментов, ингибирующих трансляцию вирусной мРНК и, соответственно, синтез вирусных белков***. В результате угнетается репродукция вируса.

ИФН обладают широким спектром противовирусного действия.

В качестве противовирусных средств назначают в основном препараты ИФН-α.

Интерферон альфа (Интерферон человеческий лейкоцитарный▲) из донорской крови человека применяют для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Раствор препарата закапывают в носовые ходы.

Интерферон альфа в форме препарата Интерлок▲ (очищенного ИФН-α, полученного из донорской крови человека с помощью биосинтетических технологий) применяют как глазные капли для лечения заболеваний глаз (кератитов, конъюнктивитов), вызванных герпетической инфекцией.

Интерферон альфа-2 (реаферон[р]) — рекомбинантный ИФН-α_2 получают генно-инженерным способом. Реаферон[р] используют для лечения вирусных и опухолевых заболеваний (эффективен при вирусном гепатите, конъюнктивите, кератите, а также при хроническом миелолейкозе). Существуют данные о применении реаферона[р] в комплексной терапии рассеянного склероза. Препарат назначают внутримышечно, субконъюнктивально и местно.

Интерферон альфа-2b (Интрон А[▲]) — рекомбинантный ИФН-α_{2b}. Препарат назначают при множественной миеломе, саркоме Капоши, волосатоклеточном лейкозе и других онкологических заболеваниях, а также при гепатите А, хроническом гепатите В, синдроме приобретенного иммунодефицита. Вводят подкожно и внутривенно.

Интерферон бета-1b (Бетаферон[▲]) — негликозилированная форма человеческого ИФН-β — лиофилизированный белковый продукт, получаемый методом рекомбинации ДНК. Препарат используют в комплексной терапии рассеянного склероза. Вводят подкожно.

При применении ИФН иногда развиваются *гематологические нарушения* (лейкопения и тромбоцитопения), *кожные аллергические реакции*, *гриппоподобные состояния* (повышение температуры тела, озноб, миалгия, головокружение).

36.6. ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА

Индукторы ИФН (интерфероногены) — вещества, которые при введении их в организм стимулируют образование эндогенного ИФН. Как правило, у таких препаратов интерфероногенное действие сочетается с иммуномодулирующей активностью.

Интерфероногенной активностью обладают некоторые препараты липополисахаридной природы (продигиозан[р]), низкомолекулярные полифенолы, флуорены и др.

Иммуномодулирующую активность, сопровождающуюся индукцией ИФН, обнаружили у бендазола (Дибазола[▲]) — производного бензимидазола.

К индукторам ИФН относят Полудан[▲] и оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир[▲]).

Полудан[▲] — полиаденилуридиловая кислота. Препарат назначают взрослым при вирусных заболеваниях глаз (глазные капли и субконъюнктивальные инъекции).

Оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир[▲]) — натриевая соль 10-метиленкарбоксилат-9-акридина. Препарат используют для лечения хламидийной инфекции. Вводят внутримышечно.

Глава 37

Средства для лечения протозойных инфекций



Гедеон Спилет взял коробочку и открыл ее.
В коробочке лежало приблизительно двести гран белого порошка.
Сайрес Смит взял в рот несколько крупинок и почувствовал на языке сильную горечь.
Сомнений быть не могло — это действительно был драгоценный хинин, лучшее средство против лихорадки.
Жюль Верн. «Таинственный остров»

Противопротозойные средства используют для лечения заболеваний, вызываемых различными видами (более 1000) патогенных простейших.

Простейшие — особый тип микроскопических одноклеточных живых организмов, имеющих более сложную, чем у бактерий, клеточную организацию и способных паразитировать и размножаться в органах и тканях организма человека.

37.1. ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

Различают:

- трехдневную малярию (вызывается *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*; приступы развиваются через 48 ч);
- четырехдневную малярию (вызывается *Plasmodium malariae*; приступы развиваются через 72 ч);
- тропическую малярию (вызывается *Plasmodium falciparum*; приступы развиваются через 36–72 ч).

Если человека кусает комар, зараженный малярийным плазмодием, в кровь попадают спорозоиты. Примерно через 30 мин после укуса спорозоиты внедряются в гепатоциты, где превращаются в преэритроцитарные формы плазмодия. По окончании преэритроцитарного цикла из клеток печени выходят тканевые мерозоиты, которые внедряются в эритроциты и образуют эритроцитарные формы.

Эритроцитарный цикл развития плазмодия, в зависимости от вида малярии, заканчивается через 2–3 сут разрушением эритроцитов. Это проявляется ***приступом заболевания с повышением температуры, ознобом***. Эритроцитарные циклы повторяются длительное время.

Часть эритроцитарных форм образует половые формы плазмодия — гамонты. Если больного малярией кусает комар, гамонты проникают в организм комара, где проходят половой цикл развития, заканчивающийся образованием спорозоитов. Таким образом, больной малярией становится источником инфекции для других людей.

При трехдневной малярии часть эритроцитарных мерозоитов внедряется в клетки печени, где происходит ***параэритроцитарный (вторичный тканевый) цикл развития***. Параэритроцитарные формы плазмодия могут давать начало эритроцитарным формам и таким образом быть причиной ***рецидивов заболевания***.

Наиболее опасные проявления малярии — приступы заболевания, особенно тяжело протекающие при тропической малярии. Разрушение эритроцитов ведет к закупорке капилляров и нарушению функций различных тканей. Поэтому при лечении малярии прежде всего применяют средства, действующие ***на эритроцитарные формы*** плазмодиев и предупреждающие или прекращающие приступы заболевания.

При трехдневной малярии для предупреждения рецидивов заболевания применяют ***средства, подавляющие параэритроцитарные формы*** плазмодиев.

Для предупреждения заболевания малярией используют средства, которые действуют ***на преэритроцитарные формы*** плазмодиев.

Чтобы предупредить распространения протозооза больным малярией назначают препараты, действующие ***на гамонты*** (общественная химиопрофилактика).

Хлорохин (хингамин^{р}) — противомалярийное, противоамебное, иммуносупрессивное и противовоспалительное средство. Действует на эритроцитарные формы плазмодиев. В качестве противомалярийного средства хлорохин назначают для купирования и предупреждения приступов малярии. Применяют внутрь и внутривенно.

Сходными свойствами обладает гидроксихлорохин (Плаквенил*).

При устойчивости плазмодиев к хлорохину применяют **мефлохин**, **хинин** (алкалоид коры хинного дерева), **Фансидар*** (комбинированный препарат пириметамина и сульфадоксина), **доксициклин**.

Пириметамин (хлоридин^{р}) — производное диаминопиримидина. Нарушает обмен фолиевой кислоты плазмодиев, эффективен в отношении преэритроцитарных, эритроцитарных форм плазмодиев и гамонтов. Эффективность препарата повышается в сочетании с сульфаниламидами (Фансидар*). Применяют в основном *для индивидуальной химиопрофилактики*.

Примахин действует на гамонты и на параэритроцитарные формы плазмодиев трехдневной малярии. *Препарат применяют для профилактики рецидивов трехдневной малярии и для общественной химиопрофилактики заболевания.*

Для профилактики малярии применяют комбинированный препарат **маларон**℞, в состав которого входят атовахин℞ и прогуанил. В Российской Федерации маларон℞ не зарегистрирован.

37.2. ПРОТИВОАМЕБНЫЕ СРЕДСТВА

Различают две формы дизентерийной амебы:

- вегетативные формы (трофозоиты), которые могут находиться в просвете кишечника, в стенке кишечника и в печени;
- цисты, которые могут существовать вне организма.

На амебы в просвете кишечника действуют **дилоксанид**℞ и **хиниофон**. Кроме того, непрямое действие оказывают тетрациклины, которые, подавляя нормальную микрофлору кишечника, нарушают условия для существования дизентерийных амеб.

На амебы в стенке кишечника и в печени действует эметин (алкалоид ипекакуаны), на амебы в печени — **хлорохин**.

Универсальное действие на амебы любой локализации (за исключением цист) оказывают **метронидазол** и **орнидазол**.

37.3. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТРИХОМОНИАЗЕ

Эффективными противотрихомонадными средствами являются нитроимидазолы — **метронидазол** (Трихопол▲), орнидазол (Гайро▲), тинидазол и др. Эти препараты применяют в виде таблеток и вагинальных суппозиториев. Кроме того, при трихомониазе применяют нитрофураны, в частности фуразолидон.

37.4. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЯМБЛИОЗЕ

При лямблиозе эффективны нитроимидазолы — **метронидазол** и другие, нитрофураны — **фуразолидон**, производное акридина — **мепакрин** (акрихин℞).

37.5. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗЕ

При токсоплазмозе применяют **пириметамин** (хлоридин℞) и **сульфаниламиды**, а также комбинированные препараты Фансидар▲ (пириметамин + сульфадоксин), **метакельфин**℞ (пириметамин + сульфален).

37.6. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЙШМАНИОЗЕ

Различают системный и кожный лейшманиоз.

При обеих формах лейшманиоза применяют препараты сурьмы — **натрия стибоглюконат**℞ (солюсурьмин℞), который вводят внутривенно, **меглюмина акридонацетат** и **пентамидин**, которые вводят внутримышечно.

При кожном лейшманиозе местно применяют мепакрин (акрихин℞), внутримышечно и местно — **мономицин**.

Глава 38
Противогельминтные (противоглистные) средства



— А знаете, барышни, что я вам скажу, — обращается она к подругам, — ведь у нашей Феклуши солитер, а когда у человека солитер, то он всегда ест за двоих: половину за себя, половину за глисту.
Нина сердито сопит и отвечает неожиданным для ее роста басом в нос:
— Никаких у меня нет глистов. Это у вас есть глисты, оттого вы такая худая.
А.И. Куприн. «Яма»

Среди глистных инвазий различают кишечные и внекишечные нематодозы, цестодозы и трематодозы. В европейских странах встречаются в основном кишечные нематодозы и цестодозы, а также трематодозы печени.

38.1. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КИШЕЧНЫХ НЕМАТОДОЗАХ

Нематоды (круглые гельминты) кишечника — аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав.

- ✧ Мебендазол (Вермокс▲) применяют при аскаридозе, энтеробиозе (инвазии острицами), анкилостомидозе, трихоцефалезе (инвазии власоглавом).
- ✧ Пирантел применяют при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе. Вызывает вначале сокращения, а затем паралич мышц у гельминтов.
- ✧ Пиперазина адипинат нарушает нервно-мышечную передачу у гельминтов и вызывает паралич. Применяют при аскаридозе и энтеробиозе.
- ✧ Левамизол (Декарис▲) эффективен при аскаридозе и анкилостомидозе, вызывает спастический паралич у гельминтов.

38.2. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КИШЕЧНЫХ ЦЕСТОДОЗАХ

Цестоды (ленточные гельминты) — бычий и свиной цепни, широкий лентец, карликовый цепень, эхинококк.

✧ Празиквантел вызывает спастический паралич у гельминтов. Применяют при тениаринхозе (инвазия бычьим цепнем), тениозе (инвазия свиным цепнем), дифиллоботриозе (инвазия широким лентецом), гименолепидозе (инвазия карликовым цепнем).

Кроме того, празиквантел эффективен при трематодозах печени (клонорхоз, описторхоз).

✧ Никлозамид (Фенасал▲) *обездвиживает гельминтов.* Применяют при тениаринхозе, дифиллоботриозе, гименолепидозе. При тениозе препарат можно применять *только в сочетании с солевыми слабительными для предупреждения возможного цистицеркоза.*

При эхинококкозе применяют албендазол или мебендазол.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Глава 39
Противоопухолевые средства



Твердый комок опухоли — неожиданной, ненужной, бессмысленной, никому не полезной приташил его сюда, как крючок тащит рыбу, и бросил на эту железную койку — узкую, жалкую, со скрипящей сеткой, со скудным матрасиком.
Стоило только переодеться под лестницей, проститься с родными и подняться в эту палату — как захлопнулась вся прежняя жизнь...
А. Солженицын. «Раковый корпус»

Противоопухолевыми (*противобластомными*) *средствами* называют ЛВ, задерживающие развитие злокачественных опухолей (рак, саркома, меланома) и злокачественных поражений крови (лейкемии и др.).

Лечение злокачественных новообразований противобластомными средствами обозначают термином «химиотерапия».

Показания к химиотерапии:

- высокочувствительные к противобластомным средствам опухоли;
- диссеминированные опухоли (когда хирургическое лечение неэффективно).

Существует и так называемая адъювантная химиотерапия, которая применяется для предотвращения микрометастазирования при хирургических операциях и для повышения эффективности лучевой терапии.

Поиск новых противоопухолевых препаратов проводится разными путями.



В 1960-е годы Национальный онкологический институт США предложил тестировать все новые химические соединения на противоопухолевую активность. Ботаник департамента сельского хозяйства А. Барклей отправил для исследования образцы, полученные из коры редкого тихоокеанского тиса Taxus brevifolia. Выбор Барклея был не случаен, ученый знал о цитотоксических свойствах веществ, содержащихся в коре тиса (согласно легенде, после поражения в битве с легионами Юлия Цезаря предводитель галлов Кативолкус покончил с собой, выпив настой коры тиса). Образцы Барклея показали широкий спектр цито-

токсической активности. После их химического анализа было выделено активное начало — Таксол®, более известный сейчас как ***паклитаксел.*** *Кстати, Таксол® оказался единственным эффективным противоопухолевым средством среди 110 000 исследованных соединений из 35 000 растений.*

Основным слабым местом злокачественных опухолей традиционно считается быстрый рост опухолевых клеток и быстрый цикл клеточного развития, что предполагает большую по сравнению с нормальными клетками чувствительность к нарушению митоза и синтеза ДНК. Действительно, антиметаболиты — первая группа химиотерапевтических средств — представляют собой аналоги эндогенных фолатов, пуринов и пиримидинов и ингибируют синтез нуклеотидов.

В конце 40-х годов прошлого столетия Сидней Фарбер с соавторами наблюдали временную ремиссию более чем у половины пациентов, которым проводилось лечение антифолатом **аминоптерином**.

В это же время для лечения лимфом и лейкозов также использовали **азотистый иприт** (горчичный газ), который, как было отмечено ранее (при его применении в качестве боевого отравляющего вещества), угнетающе действовал на костный мозг. При этом отмечались ремиссии онкологического процесса.

Все эти факты в сочетании с другими находками послужили основой для разработки множества классов противоопухолевых препаратов, воздействующих на синтез ДНК и митоз, приводящих к повреждению ДНК и нестабильности хромосом и тем самым оказывающих цитотоксическое действие и стимулирующих запрограммированную гибель клетки (апоптоз).

К сожалению, эти препараты характеризуются узким терапевтическим окном, поскольку к ним также чувствительны нормальные, достаточно активно делящиеся клетки (например, клетки ЖКТ и костного мозга). Кроме того, опухолевые клетки приобретают устойчивость к различным воздействиям.

Опухолевые злокачественные клетки характеризуются:

- неконтролируемой пролиферацией;
- низкой дифференциацией и потерей функции;
- инвазивным ростом;
- метастазированием.

Практически все противоопухолевые вещества обладают антипролиферативным действием (в большинстве случаев — за счет повреждения ДНК и инициации апоптоза). Мишенью для этих веществ являются не только опухолевые клетки, но и быстро делящиеся нормальные клетки (например, костного мозга), что определяет характерные для противоопухолевых веществ побочные эффекты.

Основные противоопухолевые вещества можно разделить на несколько групп.

- Цитотоксические средства:
  - антиметаболиты — метотрексат, гемцитабин, фторурацил, меркаптопурин, цитарабин;
  - алкилирующие средства — кармустин, ломустин, мелфалан, циклофосфамид, цисплатин, карбоплатин;
  - цитотоксические антибиотики — блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин;
  - препараты растительного происхождения (ингибиторы микротрубочек) — алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин), таксаны (доцетаксел, паклитаксел).
- Гормоны и их антагонисты.
- Ферменты — аспарагиназа.
- Препараты моноклональных антител — ритуксимаб, трастузумаб, бевацизумаб.
- Препараты разных групп.

39.1. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Фракция опухолевых клеток, составляющих так называемую растущую фракцию, является основной мишенью для цитотоксических средств. К химиотерапии более чувствительны быстро делящиеся клетки. Защитная реакция опухолевых клеток на действие лекарственных препаратов — развитие устойчивости.

Причинами резистентности клеток могут быть пассивные факторы (например, устойчивость структур клеток к химиотерапии, приобретенная за счет мутаций) и активные факторы — особенности выведения ЛВ из клетки, в частности р-гликопротеин (мембранный «насос»), выводящий противобластомные средства из цитоплазмы клеток. Эффективность лечения значительно повышается при комбинированной терапии.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Антиметаболиты структурно сходны с эндогенными веществами клетки. Эти соединения нарушают синтез ДНК и РНК за счет ингибирования синтеза пуринов и пиримидинов или за счет конкуренции с ними.

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты. Фолиевая кислота, необходимая для создания пуриновых нуклеотидов, в организме

человека не синтезируется, а поступает с пищей или продуцируется бактериями кишечника. В клетках фолиевая кислота под воздействием фермента дигидрофолатредуктазы превращается в тетрагидрофолат — кофермент реакций синтеза аденина, гуанина, тимидина. Метотрексат путем активного транспорта попадает в клетки и блокирует дигидрофолатредуктазу, нарушая, таким образом, синтез пуриновых нуклеотидов.

Меркаптопурин и **азатиоприн** (пролекарство, которое в тканях превращается в 6-меркаптопурин), относятся к аналогам инозина. В клетке происходит их превращение в 6-меркаптопуринрибозофосфат, который в процессе метаболизма включается в ДНК и РНК, что делает последние функционально несостоятельными. Меркаптопурин и азатиоприн используются при остром лимфобластном лейкозе. По неизвестной причине азатиоприн оказывает более выраженное угнетающее действие на иммунную систему, чем меркаптопурин, что делает его препаратом выбора как иммунодепрессанта.

Другие антиметаболиты оказывают аналогичное действие. Будучи структурными аналогами пуринов (флударабин, тиогуанин) и пиримидинов (цитарабин, гемцитабин), они включаются в метаболизм и образуют ложные нуклеотиды, что приводит к нарушению функции нуклеиновых кислот.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Алкилирующие средства оказывают цитотоксическое действие за счет ковалентного связывания с гетероциклическими атомами пуринов и пиримидинов. *Алкилирование молекул ДНК с последующим образованием сшивок и разрывов приводит к нарушениям ее матричных функций в процессе репликации и транскрипции.* Алкилирование ДНК является критической цитотоксической реакцией для опухолевой клетки. Препараты этой группы используются для комбинированной терапии рака лимфатической системы и солидных опухолей.

Кармустин и **ломустин** являются производными нитрозомочевины. Алкилирующее действие приводит к угнетению репликации ДНК и синтеза белка. Препараты высоколипофильны, что позволяет использовать их при опухолях головного мозга.

Циклофосфамид синтезирован на основе азотистого иприта (горчичного газа), использовавшегося как боевое отравляющее вещество в годы Первой мировой войны. Применяют внутрь. В печени под воздействием цитохрома Р450 препарат превращается в активное соединение, обладающее алкилирующим действием. Имеет широкий спектр противоопухолевой активности.

Цисплатин, карбоплатин — водорастворимые комплексные соединения, содержащие в центре атом платины. В клетке эти соединения активируются и взаимодействуют с ДНК, вызывая ее денатурацию. Используются для лечения злокачественных опухолей яичек и яичников. Цисплатин вызывает тяжелые побочные эффекты — тошноту, рвоту, нефротоксическое и нейротоксическое действие. У карбоплатина побочные эффекты выражены слабее.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ

Цитотоксические антибиотики — часто применяемые противоопухолевые средства, эффект которых определяется взаимодействием с ДНК.

Блеомицин — смесь содержащих медь хелатных гликопептидов, которые разрывают молекулы ДНК, окисляя ее образующейся перекисью водорода. Используется в комплексной терапии рака яичек. Эффективен при карциномах и лимфомах.

Доксорубицин и **даунорубицин** относятся к антрациклиновым антибиотикам. Имеют несколько механизмов противобластомного действия. Например, эти препараты связываются с ДНК и ингибируют синтез ДНК и РНК, связываются с клеточной мембраной и нарушают ее транспортные функции. Кроме того, доксорубицин и даунорубицин образуют в клетке перекись водорода, что приводит к разрывам ДНК. Однако их основное цитотоксическое действие определяется воздействием на топоизомеразу II, активность которой в пролиферирующих клетках значительно повышена. Вводятся внутривенно, в месте введения может возникать некроз. Обладают выраженным кардиотоксическим действием.

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИКРОТРУБОЧЕК)

Механизм цитостатического действия алкалоидов барвинка (винбластина и винкристина) заключается в нарушении полимеризации тубулина (белка микротрубочек), что приводит к остановке митоза. **Винбластин** применяют главным образом при лимфогранулематозе, а **винкристин** — в составе комбинированной химиотерапии лимфом и ряда солидных опухолей. Токсическое действие винбластина характеризуется в первую очередь угнетением костного мозга, а винкристина — неврологическими нарушениями и поражением почек. К новым винкаалкалоидам относится винорельбин.

Таксаны (**доцетаксел**, **паклитаксел**), в отличие от алкалоидов барвинка, нарушают митоз, поскольку фиксируют полимерную структуру тубулина и нарушают деполяризацию микротрубочек.

39.2. ГОРМОНЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

Злокачественные опухоли, чувствительные к стероидным гормонам, могут отвечать на введение гормонов торможением роста, прекращением роста при отмене гормона или реагировать двояко.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Глюкокортикоиды

Преднизолон и **дексаметазон** оказывают выраженное угнетающее воздействие на пролиферацию лимфоидной ткани, что позволяет использовать их при лейкемиях и лимфомах. Способность этих препаратов снижать внутричерепное давление и купировать тошноту и рвоту позволяет применять их как дополнительные средства при терапии опухолей.

Андрогены

Андрогены (тестостерон, Пролотестон*) применяют при раке молочной железы у женщин с сохраненной менструальной функцией и в том случае, когда продолжительность менопаузы не превышает 5 лет. Терапевтический эффект андрогенов при раке молочной железы основан на подавлении продукции эстрогенов.

Как побочные эффекты применения андрогенов возможны головокружение, тошнота, вирилизация и др.

Эстрогены

Диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, хлорталидон (хлортрианизен*).

Способность эстрогенов подавлять продукцию естественных андрогенов используют при раке предстательной железы. Эстрогены также применяются при раке молочной железы у женщин с менопаузой, продолжающейся более пяти лет. В данном случае эффект эстрогенов связан с подавлением гонадотропных гормонов гипофиза, которые опосредованно стимулируют рост опухоли.

Гестагены

Медроксипрогестерон (Депо-Провера*).

Гестагены применяют при раке матки и раке молочной железы.

АНТИГОРМОНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Антиандрогены

Ципротерон (Андрокур*), **флутамид**, **бикалутамид**.

Основа механизма действия антиандрогенов — конкурентная блокада андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях. Средства этой группы применяют главным образом как монотерапию (в комбинации с другими препаратами — при раке предстательной железы).

При длительном применении антиандрогенов возможны развитие гинекомастии и нарушение функции печени.

Антиэстрогены

Применяют антиэстрогенные средства *при эстрогензависимых опухолях молочной железы у женщин в менопаузном периоде.*

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов тамоксифен, торемифен и блокатор эстрогеновых рецепторов фулвестрант связываются с соответствующими рецепторами и препятствуют стимулирующему действию эстрогенов на гормончувствительные опухоли. Применяют при раке молочной железы. При применении тамоксифена возможны желудочно-кишечные расстройства, головокружение, кожная сыпь.

Блокаторы ароматазы **анастрозол**, **летрозол** и **эксеместан** препятствуют образованию эстрогенов из андрогенов. Используются для лечения рака молочной железы.

Аминоглутетимид[⊘] — блокатор синтеза всех стероидных гормонов. В настоящее время применяется редко, поскольку вытесняется блокаторами ароматазы. В РЗЛС РФ не зарегистрирован.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

Гозерелин (Золадекс*).

При создании стабильной концентрации этого препарата в крови снижается секреция гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к угнетению инкреции эстрогенов и андрогенов.

Препарат применяется при гормонозависимом раке предстательной железы, раке молочной железы у женщин репродуктивного возраста и раке матки.

39.3. ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аспарагиназа (L-аспарагиназа*) — фермент, катализирующий реакцию дезаминирования аспарагина до аспарагиновой кислоты. Опухолевые клетки нуждаются в поступлении аспарагина извне, поскольку собственный синтез не может обеспечить потребности интенсивно растущих клеток. Аспарагиназа разрушает аспарагин в крови, уменьшая таким образом поступление аминокислоты в опухолевые клетки.

Применяют препарат при лечении острого лимфобластного лейкоза.

39.4. ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Трастузумаб — рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к внеклеточному домену Her_2-рецептора эпидермального фактора роста. Около 25% опухолевых клеток молочной железы гиперэкспрессируют Her_2-рецепторы. Блокада внеклеточных доменов этих рецепторов приводит к потере чувствительности клеток к фактору роста и замедлению роста опухоли. Комбинируют трастузумаб с другими противоопухолевыми препаратами, чаще паклитакселом или его нанокорпускулярной формой — абраксаном®.

Ритуксимаб — препарат химерных моноклональных антител против поверхностного CD_{20}-антигена В-лимфоцитов. Ритуксимаб связывается с CD_{20} и провоцирует иммунную атаку организма на В-лимфоциты, имеющие этот белок. Важно отметить, что антиген CD_{20} находится на поверхности как нормальных, так и опухолевых В-лимфоцитов, однако при неходжкинской лимфоме — присутствует практически на всех опухолевых В-лимфоцитах.

Бевацизумаб — препарат моноклональных антител, антагонист сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Интенсивно растущей опухоли необходима развитая сеть сосудов для доставки кислорода и питательных веществ. Блокируя действие VEGF, бевацизумаб нарушает опухолевый ангиогенез.

39.5. ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП

Иринотекан и **топотекан** относятся к ингибиторам топоизомеразы I. Блокада фермента приводит к нарушению репарации молекулы ДНК. Иринотекан эффективен при раке толстой кишки. Топотекан применяется при мелкоклеточном раке легких и метастатических опухолях яичников, устойчивых к другим видам терапии.

Этопозид и **тенипозид**® блокируют топоизомеразу II. Образование комплекса препарат–ДНК–топоизомераза II приводит к разрыву ДНК. Этопозид применяют при овсяноклеточной карциноме в комбинации с блеомицином или цисплатином. Тенипозид® применяют при лимфоидном лейкозе и нейробластоме.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А
Агонисты 41
– -антагонисты 41
– опиоидных рецепторов 197
– полные 41
– – опиоидных рецепторов 197
– частичные 41
– – опиоидных рецепторов 203
Агрегация тромбоцитов 356
– ингибиторы 353
– стимуляторы 352
Адреналин 122
Адреноблокаторы 126
– α 126
– α-, β 137
– β 130
– кардиоселективные 136
– неселективные 132
Адреномиметики 118
– α 119
– α-, β 121
– β_1 120
– β_2 120
– непрямого действия (см. Симпатомиметики) 124
Адренорецепторы
– подтипы 117
– эффекты 118
Акатизия 215
Активатор плазминогена тканевой 377
Активация тромбоцитов 355
Активность лекарственного вещества 48
Аллергия 499
Аминогликозиды 525
– I поколения 526
– II поколения 527
– III поколения 527
Аналгетики
– наркотические
– – природные 197
– – синтетические 202
– ненаркотического типа действия 205
– опиоидные (наркотические) 195
– со смешанным механизмом действия 206
Ангиотензин
– I 309
– II 309
Андрогены 464
Анестезия
– инфильтрационная 63
– – средства 67
– поверхностная
– – средства 65
– проводниковая 63
– спинномозговая 63
– средства 68
– терминальная 62
– эпидуральная 63
Анестетики местные 61
Антагонизм 55
– косвенный функциональный 55
– прямой функциональный 55
– физический 55
– химический 55
Антагонисты 42
– альдостерона 390
– кортикостероидов 463
– миорелаксантов антидеполяризующих 111
– наркотических аналгетиков 204
– нерецепторные 49
– рецепторные 49
– физиологические 49
– химические 49
Антиагреганты 355
Антибиотики 510
– β-лактамные 513
– классификация 511
– основные 512
– резервные 512

– узкого спектра 512
– цитотоксические 570
– широкого спектра 512
Антидепрессанты 219
– NaRI 224
– SNRI 224
– SSRI 223
– классификация 220
– трициклические 222
Антикоагулянты 365
– непрямого действия 371
– прямого действия 366
Антиметаболиты 568
Антиоксиданты 344
Антипорт 39
Аритмии
– классификация 262
– типа пируэт (пируэтная тахикардия) 279
Аритмия-*re-entry* 263
Астма бронхиальная 247
Атеросклероз 332
Атропин
– отравление 104
– побочные эффекты 103
– применение 102
– фармакологические эффекты 101
АТФаза, H^+-, K^+-зависимая 409
Ацетилхолин 92
Ацетилхолинэстераза 81

Б

Барбитураты 166
Барорефлекс 302
Барьер гематоэнцефалический 25
Бензодиазепины 161
– классификация 163
Биодоступность 28
Биотрансформация лекарственных средств 33
Блок нервно-мышечный 109
Блокаторы
– ангиотензиновых рецепторов 311
Болезнь
– Паркинсона 182
– сердца ишемическая 280
Боль 192
Бред 210

В

Вещества вазоактивные эндогенные 313
Введение лекарственных средств
– внутривенное 29
– внутримышечное 29
– внутрь 27
– подкожное 30
– ректальное 28
– сублингвальное 27
– чрескожное 30
Взаимодействие лекарственных веществ 54
– фармакологическое 54
– фармацевтическое 54
Виды действия лекарственных веществ 45
Вирусы 553
Витамины 477
Волокна Пуркинье 262
Воспаление 480
Выведение лекарственных средств 35

Г

Галлюцинации 211
Ганглиоблокаторы 83, 108
Гастроцитопротекторы 411
Гепарин 366
Гепариноиды 369
Гепарины низкомолекулярные 368
Гепатопротекторы 419
Гестагены 464
Гиперлипопротеинемия 337
– типы 337
Гипертензия
– вторичная 301
– эссенциальная 301
Гипертиреоз, лечение 443
Гипоталамус 429
Гипотиреоз, лечение 442
Гипофиз 429
Гирудин 370

Гистамин 499
Гликозиды сердечные 278
Глиниды 452
Глюкокортикоиды 458
ГМГ-КоА-редуктаза 334
Горечи 401
Гормоны
– -регуляторы обмена кальция 438
– белково-пептидной структуры 429
– регуляция 440
– тропные 428
– щитовидной железы 440
– эффекты 440

Д
Действие
– атропиноподобное 104
– бактериостатическое 511
– бактерицидное 511
– избирательное 47
– косвенное 46
– прямое 46
– резорбтивное 46
– рефлекторное 46
– снотворные средства
– – с наркотическим типом 166
– – с ненаркотическим типом 161
– тератогенное 45
– токсическое 46
– фетотоксическое 46
– эмбриотоксическое 46
Депонирование лекарственных средств 32
Депрессия 219
Дискинезия
– желудочно-кишечного тракта 420
– поздняя 215
Дисфункция
– диастолическая 320
– систолическая 319
Диуретики 380
– калийсберегающие 387
– осмотические 392
– петлевые 385
– тиазидные 383
Диффузия пассивная 21

Ж
Железа поджелудочная 444
Железы внутренней секреции 428

З
Зависимость лекарственная 53
– психическая 53
– физическая 54
Закон диффузии Фика 22

И
Идиосинкразия 51
Иммуностимуляторы 493
– микробного происхождения 494
– синтетические 494
– эндогенные 493
Иммуносупрессоры 490
Ингибитор
– синтеза тромбоксана A_2 358
– фосфодиэстеразы тромбоцитов 361
Ингибиторы
– АПФ 310
– ВИЧ-протеазы 556
– интегразы 556
– карбоангидразы 390
– микротрубочек 570
– моноаминооксидазы (МАО) 225
– – избирательные 226
– – неизбирательные 225
– обратной транскриптазы 556
– протеолиза 414
– синтеза эстрогенов 469
– цитокинов синтеза, селективные 492
– ЦОГ
– – неселективные 482
– – селективные 483
Индекс терапевтический 50
Инкретиномиметики 453
Инкретины 453
Иннервация
– парасимпатическая
– – центры 76
– – эффекты возбуждения 76

– симпатическая
– – центры 76
– – эффекты возбуждения 75
Инсулин 444
Интерлейкины 498
Интерфероногены 497
Интерфероны 495
Инфаркт миокарда 298

К
Кальцитонин 439
Каналы ионные 45
– потенциалозависимые 45
– рецепторзависимые 45
Кандидамикозы 549
Карбапенемы 521
Катехоламины, синтез 116
Кашель 242
– влажный (продуктивный) 243
– сухой (непродуктивный) 243
Клиренс общий 36
Контрацептивы гормональные 472
– гестагенные 473
– комбинированные 472
– экстренные 474
Конъюгаты 35
Коэффициент распределения кровь–газ 149
Кумуляция 52
– материальная 52
– функциональная 52
Кураре 23

Л
Лейкопоэз
– ингибиторы 350
– стимуляторы 349
Лейшманиоз, лечение 562
Либерин 428
Лиганд 41
Линкосамиды 524
Липопротеины 334
– атерогенные 338
– высокой плотности (ЛПВП) 335
– низкой плотности (ЛПНП) 335
– очень низкой плотности (ЛПОНП) 335
– промежуточной плотности (ЛППП) 335
Лямблиоз, лечение 561

М
Макролиды 522
Малярия, классификация 559
Мелатонин 438
Метаболиты 35
Механизм отрицательной обратной связи 428
Механизмы действия лекарственных веществ 39
Микозы
– глубокие (системные) 549
– поверхностные 549
Минералокортикоиды 458
Миорелаксанты
– антидеполяризующие конкурентные 110
– деполяризующие 111
– периферического действия 109
– сравнительные характеристики 113
Митридатизм 53
Моноаминооксидаза (МАО) 225
Монобактамы 522
Морфин
– лечение отравления 201
– отравление 201

Н
Наркоз 146
– хирургический, уровни 149
Нарколепсия 125
Наркомания 54
Нарушения мозгового кровообращения
– острые 330
– хронические 330
Недостаточность сердечная 319
– коры надпочечников
– – острая 457
– – хроническая 457
– острая 320

– – лечение 328
– хроническая 320
– – лечение 321
Нейролептики
– атипичные 213, 217
– типичные 212
Нейромедиаторы 140
– L-Глутамат 143
– аминокислоты
– – гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) 142
– ацетилхолин 142
– моноамины 140
– – дофамин 140
– – норадреналин 141
– – серотонин 141
– пептиды 143
– прочие 144
Нематодозы, лечение 563
Несовместимость фармацевтическая 54
Нитраты органические 285
Нитроглицерин 285
Нитрофурана производные 538
Норадреналин 121
Норэпинефрин, применение 121, 122

О
Объем распределения 32
Оксазолидиноны 540
Окситоцин 395

П
Паралич аккомодации 102
Паратгормон 438
Паркинсонизм лекарственный 183
Пенициллины 514
– ингибиторзащищенные 518
– кислотоустойчивые 515
– полусинтетические 516
– природные 515
Пептид натрийуретический 316
Передача возбуждения
– адренергическая 77
– холинергическая 77
Период эффективный рефрактерный 264
Пиноцитоз 27
Подагра 487
Показатель периода полуэлиминации 36
Потенциал покоя
– волокна Пуркинье 263
– клеток синусового узла 265
Потенцирование 55
Привыкание 53
– перекрестное 53
– частные случаи 53
Препараты
– андрогенов 474
– антиандрогенные 475
– антигестагенные 472
– антитромбина III 369
– витамина K 373
– глюкокортикоидов 458
– гестагенные 470
– золота 485
– инсулина
– – быстрго действия 448
– – пролонгированные 448
– лекарственные
– – воспроизведенные 16
– – дженерические 16
– – препараты-синонимы 16
– минералокортикоидов 462
– моноклональных антител 572
– половых гормонов 464
– эстрогенные 466
– факторов свертывания 374
– ферментные 412
Проведение прямое лигандзависимое 89
Производные
– хиноксалина 539
– хинолона 535
– – нефторированные 536
– – фторхинолоны 536
Простагландины, эффекты 207
Протеин С активированный 370
Психоз маниакально-депрессивный 227

Психостимуляторы 232
Пути введения лекарственных средств
– парентеральные 29
– энтеральные 27
Пучок Гиса 262

Р

Расстройства экстрапирамидные 215
Рвота 403
Реактиваторы ацетилхолинэстеразы 99
Реакции
– аллергические 45
– неаллергические 45
Ренин 309
Рецептор (-ы) 39
– ГАМК 142
– гистаминовые 499
– опиоидные
– – классификация 193
– типы 39
Рилизинг-гормон 428
Ритмы циркадианные 52

С

Сахарный диабет 447
– I типа 447
– II типа 448
Свертывание крови 353
Свойства лекарственных веществ 48
Сенсибилизация 53
Симпатолитики 137
Симпатомиметики 124
Симпорт 39
Синапс (-ы) 78
– холинергические, локализация 79
Синдром
– злокачественный нейролептический 215
– Паркинсонизма 183
– преждевременного возбуждения желудочков 267
Синергизм 55
Система
– гемостаза 351
– контроля объема 317
– микросомальных ферментов 34
– ренинангиотензиновая 309
– сердца проводящая 260
– транспортные 44
– фибринолитическая 354
Сифилис, лечение 541
Соединения фосфорорганические 97
Сон
– быстроволновой 159
– медленноволновой 159
– расстройства 160
– регуляция 159
– структура 159
Спирт этиловый (этанол) 156
Средства
– адсорбирующие 71
– алкилирующие 569
– анаболические 476
– аналгезирующие (аналгетики) 192
– – классификация 195
– аналептические 237
– анксиолитические 228
– анорексигенные 402
– антацидные 406
– антиангинальные 283
– антиаритмические 260
– антигипертензивные 300
– – миотропные 312
– – нейротропные 301
– – снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы 309
– антигистаминные 499
– – классификация 501
– антидиарейные 425
– антипсихотические 210
– антисекреторные 408
– антисептические 506
– антифибринолитические 378
– антихолинэстеразные 82, 93
– – необратимого действия 97
– – обратимого действия 94
– – эффекты 93
– бронхолитические 250
– ветрогонные 424
– влияющие на свертывание крови 363

– вяжущие 69
– – неорганические 69
– – органические 69
– гиполипидемические 338
– дезинфицирующие 506
– действующие на адренергические синапсы, классификация 118
– действующие на афферентное звено ПНС 59
– для ингаляционного наркоза 148
– для наркоза
– – действие 146
– – требования к препаратам 147
– для неингаляционного наркоза 152
– – классификация 153
– диуретические 317
– желчегонные 415
– иммунотропные 490
– кардиопротекторные 296
– кардиотонические 323
– курареподобные (см. Миорелаксанты антидеполяризующие конкуретные) 83, 110
– лекарственные
– – всасывание 21
– – действующие на ЦНС 144
– – номенклатура 16
– – пути введения 27
– – режим назначения 52
– – химическое название 16
– мочегонные 380
– муколитические 244
– нейротропные 59
– нестероидные противовоспалительные (НПВС) 207
– ноотропные 235
– нормотимические 226
– обволакивающие 71
– отхаркивающие 242
– – классификация 243
– применяемые при ВИЧ-инфекции 556
– простациклиновых рецепторов 360
– противоамебные 561
– противовирусные 553
– противовоспалительные 480
– – нестероидные 482
– – стероидные 481
– противогельминтные 563
– противогрибковые 549
– противокашлевые 245
– – периферического действия 247
– – центрального действия
– – – наркотические 246
– – – ненаркотические 246
– противомалярийные 559
– противоопухолевые 566
– противопаркинсонические 181
– – классификация 184
– – средства, угнетающие холинергическую передачу 191
– – стимуляторы дофаминергической передачи 186
– противоподагрические 487
– противопротозойные 559
– противорвотные 403
– противоревматоидные 485
– противосифилитические 541
– противотрихомонадные 561
– противотуберкулезные 542
– – классификация 544
– противоэпилептические 170
– – блокаторы кальциевых каналов Т-типа 178
– – блокаторы натриевых каналов 176
– – повышающие эффективность ГАМК 171
– психотропные 209
– раздражающие 72
– рвотные 403
– седативные 231
– – комбинированные препараты 232
– – растительного происхождения 232
– секретомоторные 243
– – антибактериальные 530
– – противодиабетические 450
– слабительные солевые 421, 422

– снотворные 159
– – алифатические соединения 169
– – классификация 160
– – требования 161
– токолитические 398
– фибринолитические 376
– холелитолитические 419
– цитотоксические 568
– шизофрении 210
Стабилизаторы мембран тучных клеток 502
Статины 340
Стенокардия 283
– вазоспастическая 283
– напряжения 283
– нестабильная 284
Стимуляторы
– дыхания
– – классификация 241
– – рефлекторного типа действия 242
– – смешанного типа действия 242
– – центрального действия 241
– моторики ЖКТ 420
– опиоидных рецепторов
– – классификация 197
Стрептокиназа 376
Сульфаниламиды 530
– действующие в просвете кишечника 533
– для местного применения 533
– комбинированные 534
– резорбтивного действия 532
Суммирование 55
Сурфактант 257

Т
Тахифилаксия 53
Тетрациклины 528
Терапия заместительная 429
Тимеретики 220
Тимолептики 220
Тироглобулин 440
Тироксин 440
Токсикомания 54
Токсоплазмоз, лечение 562
Транквилизаторы 228
Транспорт
– активный 25
– парацеллюлярный 23
Триглицериды 333
Трийодтиронин 440
Тромб
– красный 353
– тромбоцитарный 353
Тромбообразование
– внутрисосудистое 351
– локальное 351
Тромбоциты 355
Туберкулез 542

У
Узел
– атриовентрикулярный 261
– синусовый 261
Урокиназа 378
Устойчивость микроорганизмов
– перекрестная 513
– приобретенная 513
– природная 513

Ф
Фактор свертывания крови тканевой 353
Фармакодинамика 38
Фармакокинетика 38
Фармакология 21
Фермент ангиотензинпревращающий 309
Фибраты 343
Фибринолиз 354
ФОС
– лечение отравлений 98
– отравления 98
Фторхинолоны 536

Х
Хиломикроны 334
Химиотерапия 509
– принципы 509
Холекинетики 418
Холеретики 415

Холеспазмолитики 418
Холинорецепторы
– мускариновые 79
– -$м_1$ 85
– -$м_2$ 86
– -$м_3$ 86
– никотиновые 79
Холиномиметики 83
– -м 85
– -н 91, 92
Холиноблокаторы-м 100
– фармакологические эффекты 87
– применение 93
Хронофармакология 52

Ц
Центр сосудодвигательный 302
Цестодозы, лечение 564
Цефалоспорины 518
– I поколения 519
– II поколения 520
– III поколения 520
– IV поколения 521
Циклотимия 227
Цитостатики 491

Ш
Широта терапевтического действия 50

Э
Экстрасистолия 263
Эндокринные железы 428
Эпилепсия, классификация 170
Эпинефрин, применение 122, 123
Эпифиз 437
Эрготизм 398
Эритропоэза
– ингибиторы 349
– стимуляторы 348
Эстрогены 464
Эффективность лекарственного вещества 48
Эффекты фармакологический (-ие) 38
– основной 38
– побочный 39
Эффект первого прохождения через печень 27

8-оксихинолина производные 539