

А.И. Венгеровский

## Фармакология. Курс лекций

Библиография: Фармакология. Курс лекций [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А.И. Венгеровский. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433225.html>

Авторы: А.И. Венгеровский

Издательство: ГЭОТАР-Медиа

Год издания: 2015

Прототип: Электронное издание на основе: Фармакология. Курс лекций : учеб. пособие / А.И. Венгеровский. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 736 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3322-5.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>№</b>	<b>Содержание</b>	<b>стр</b>
<b>1</b>	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Раздел I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>Лекция 1. ФАРМАКОКИНЕТИКА. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Лекция 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Лекция 3. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>Лекция 4. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)</b>	<b>35</b>
<b>8</b>	<b>Лекция 5. ФАРМАКОДИНАМИКА</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Лекция 6. ФАРМАКОДИНАМИКА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>Раздел II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ Лекция 7. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ</b>	<b>56</b>
<b>11</b>	<b>Лекция 8. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА</b>	<b>61</b>
<b>12</b>	<b>Раздел III. СИНАПТОТРОПНЫЕ (МЕДИАТОРНЫЕ) СРЕДСТВА Лекция 9. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СИНАПСОВ. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ</b>	<b>63</b>
<b>13</b>	<b>Лекция 10. АДРЕНОМИМЕТИКИ</b>	<b>74</b>
<b>14</b>	<b>Лекция 11. <math>\alpha</math>-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. СИМПАТОЛИТИКИ</b>	<b>83</b>
<b>15</b>	<b>Лекция 12. <math>\beta</math>-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ</b>	<b>88</b>
<b>16</b>	<b>Лекция 13. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ. ХОЛИНОМИМЕТИКИ</b>	<b>95</b>
<b>17</b>	<b>Лекция 14. ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ</b>	<b>102</b>
<b>18</b>	<b>Лекция 15. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ</b>	<b>107</b>
<b>19</b>	<b>ЛЕКЦИЯ 16. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. МИОРЕЛАКСАНТЫ</b>	<b>111</b>
<b>20</b>	<b>Раздел IV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Лекция 17. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)</b>	<b>120</b>
<b>21</b>	<b>Лекция 18. НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА Лекция 19. ЭТАНОЛ</b>	<b>129</b>
<b>23</b>	<b>Лекция 20. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА</b>	<b>141</b>
<b>24</b>	<b>Лекция 21. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>	<b>151</b>
<b>25</b>	<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	<b>162</b>
<b>26</b>	<b>Лекция 23. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ</b>	<b>178</b>
<b>27</b>	<b>Лекция 24. ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>	<b>185</b>
<b>28</b>	<b>Лекция 25. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>	<b>199</b>
<b>29</b>	<b>Лекция 26. АНКСИОЛИТИКИ</b>	<b>213</b>
<b>30</b>	<b>Лекция 27. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА</b>	<b>221</b>
<b>31</b>	<b>Лекция 28. АНТИДЕПРЕССАНТЫ</b>	<b>223</b>
<b>32</b>	<b>Лекция 29. НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СОЛИ ЛИТИЯ)</b>	<b>235</b>
<b>33</b>	<b>Лекция 30. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ</b>	<b>237</b>
<b>34</b>	<b>Лекция 31. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА</b>	<b>245</b>
<b>35</b>	<b>Лекция 32. АНАЛЕПТИКИ (ТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)</b>	<b>249</b>
<b>36</b>	<b>Раздел V. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-</b>	<b>253</b>

	СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ Лекция 33. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ. НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ	
<b>37</b>	Лекция 34. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	265
<b>38</b>	Лекция 35. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА	280
<b>39</b>	Лекция 36. ВАЗОПРЕССИН	296
<b>40</b>	Лекция 37. АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	301
<b>41</b>	Лекция 38. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА	316
<b>42</b>	Лекция 39. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН- АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ	329
<b>43</b>	Лекция 40. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	342
<b>44</b>	Раздел VI. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ Лекция 41. АНТИАГРЕГАНТЫ	351
<b>45</b>	Лекция 42. АНТИКОАГУЛЯНТЫ	359
<b>46</b>	Лекция 43. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ. СТИМУЛЯТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)	367
<b>47</b>	Лекция 44. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ МАКРОЦИТАРНОЙ АНЕМИИ ВИТАМИН В <sub>12</sub>	372
<b>48</b>	Лекция 45. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА. ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА	377
<b>49</b>	Раздел VII. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА Лекция 46. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	387
<b>50</b>	Лекция 47. ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	401
<b>51</b>	Раздел VIII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ Лекция 48. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ	405
<b>52</b>	КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ	405

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

\* - торговое наименование лекарственного средства

⊖ - лекарственное средство в России аннулировано (исключено из официального Регистра лекарственных средств)

АДГ - антидиуретический гормон

АДФ - аденозиндифосфат

АКТГ - адренкортикотропный гормон

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГАМК -  $\gamma$ -аминомасляная кислота

ГМГ-КоА - 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ГОМК -  $\gamma$ -оксимасляная кислота

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

КоА - коэнзим А

КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза

ЛВП - липопротеины высокой плотности

ЛНП - липопротеины низкой плотности

ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛПП - липопротеины промежуточной плотности

НАД - никотинамидадениндинуклеотид

НАДФ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПАБК - *p*-аминобензойная кислота

РАС - ренин-ангиотензиновая система

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТГФ - тетрагидрофолат

ТТС - трансдермальные терапевтические системы

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЦОГ - циклооксигеназа

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

5-НТ - 5-гидрокситриптамин

LD - летальная доза

NMDA - N-метил-D-аспартат

NO - оксид азота

## ВВЕДЕНИЕ

Фармакология - медико-биологическая наука о действии лекарственных средств на живые организмы, судьбе лекарств в организме, принципах создания новых лекарственных средств. Слово «фармакология» происходит от греч. *pharmakon* - «лекарство» и *logos* - «учение, слово». Таким образом, дословный перевод: фармакология - наука о лекарственных средствах, лекарствоведение. Современное лекарствоведение разделяется на фармацию и фармакологию. Фармацевтические науки (фармацевтическая химия, фармакогнозия, фармацевтическая технология) изучают физико-химические свойства лекарственных средств, лекарственное сырье растительного и животного происхождения, технологию изготовления лекарственных препаратов на заводе и в аптеке. Фармакология изучает изменения в организме, возникающие под влиянием лекарственных средств (фармакодинамику), а также их всасывание, распределение, биотрансформацию и экскрецию (фармакокинетику). Механизм действия лекарственных средств рассматривается как их влияние на биологические системы различной сложности - от целого организма до отдельных клеток, субклеточных структур и циторецепторов.

Лекарственные средства - применяемые в медицине вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного или проникающие в органы и ткани организма. Лекарственные средства используют для профилактики, диагностики (за исключением диагностических средств, не контактирующих с организмом человека или животного; они не являются лекарственными) и лечения заболеваний, реабилитации больных, сохранения, предотвращения или прерывания беременности. Их получают из крови, плазмы крови, органов, тканей человека или животных, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

- Фармацевтические субстанции - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность.

- Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Лекарственная форма - состояние лекарственного средства, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Важной информационной характеристикой лекарственных средств служат их названия в трех вариантах: химическое, международное непатентованное и коммерческое. Международные непатентованные названия (МНН) определяют активную фармацевтическую субстанцию (в мире - более 8000) и обеспечивают коммуникации и обмен информацией между специалистами здравоохранения и учеными разных стран. МНН присваиваются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и являются общественным достоянием. Во многих странах принято Международное соглашение о номенклатуре лекарственных средств. Коммерческие торговые названия получают готовые одноили многокомпонентные препараты, выпускаемые в конкретных дозах и лекарственной форме. Коммерческие названия являются собственностью производителя.

В российский «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» включены лекарственные средства, без применения которых прогрессируют угрожающие жизни заболевания и синдромы, ухудшается их течение, появляются осложнения, может наступить смерть пациента, а также медикаменты для лечения социально значимых заболеваний. Перечень регулярно пересматривается и обновляется.

Каждому этапу жизненного цикла лекарственного средства соответствует стандарт надлежащей практики (*Good Practice*), или кодекс профессиональной деятельности. Стандарты гарантируют эффективность и безопасность лекарственного средства, регулируют фармацевтические аспекты качества готовой продукции, защищают интересы потребителей и способствуют международной торговле путем признания другими странами результатов работ,

проведенных в одной стране. Стандарты надлежащей фармацевтической практики представлены ниже.

#### Стандарты надлежащей фармацевтической практики

тап жизненного лекарственного цикла	стандарт
доклинические исследования	правила доклинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств ( <i>Good Laboratory Practice</i> )
клинические исследования	надлежащая клиническая практика, включающая планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов клинических испытаний, составление отчетов ( <i>Good Clinical Practice</i> )
производство	правила организации производства и контроля качества лекарственных средств ( <i>Good Manufacturing Practice</i> )
оптовая торговля	правила оптовой торговли ( <i>Good Distribution Practice</i> )
розничная торговля в аптеках	правила фармацевтической (аптечной) практики ( <i>Good Pharmacy Practice</i> )

Доклинические фармакологические исследования должны обеспечивать доказательность и надежность данных при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными. Для доклинических исследований используют лабораторных животных (интактных и с моделями болезней человека), культуры клеток и их органоиды. Доклинические исследования включают:

- скрининг (англ. *to screen* - «просеивать») - стандартные методы оценки активности химических соединений в сравнении с действием известных лекарственных средств (эффективность скрининга невелика - в среднем на одно лекарственное средство, доводимое до стадии клинических испытаний, приходится 5-10 тыс. предварительно проверенных соединений);
- углубленное изучение механизма действия с помощью физиологических, биохимических, биофизических, морфогистохимических, электронно-микроскопических методов, методов молекулярной биологии;
- исследование фармакокинетики;
- определение острой и хронической токсичности;
- выявление специфических видов токсичности (иммунотоксического, алергизирующего, мутагенного, канцерогенного, эмбриотоксического, тератогенного, фетотоксического эффектов, способности вызывать лекарственную зависимость).

Эксперименты на животных возможно имитировать с помощью компьютера (исследования *in silico*). На основании расчетов электронных, топологических, пространственных и структурных дескрипторов молекул прогнозируются циторецепторы, фармакологические эффекты, фармакокинетика, токсичность. В арсенал фармакологии и токсикологии вошли исследования на трансгенных животных, позволившие приблизить модели заболеваний к реально существующим болезням человека.

По результатам доклинических исследований не всегда можно точно предсказать главные и побочные эффекты лекарственного средства при применении у людей. Клиническая фармакология изучает воздействие лекарственных средств на организм больного человека - фармакодинамику и фармакокинетику в клинических условиях. Задачи клинической фармакологии - клинические испытания новых лекарственных средств, повторная оценка известных лекарств, разработка методов их эффективного и безопасного применения, устранение нежелательных последствий взаимодействия, проведение фармакокинетических исследований, организация информационной службы.

Клинические испытания новых лекарственных средств включают 4 фазы. Они представлены ниже.

#### Фазы клинических испытаний

Фаза	Задачи
I	На основании результатов доклинических исследований эффективности и безопасности изучают действие лекарственного средства в различных дозах у

	здоровых добровольцев, чтобы оценить переносимость; определяют параметры фармакокинетики при однократном и повторном приеме, взаимодействие с пищей
II	Эффективность и безопасность лекарственного средства в сравнении с действием плацебо и эталонного средства изучают у ограниченного контингента пациентов с заболеванием, для лечения которого это средство предназначено; определяют диапазон терапевтических доз
III	Сравнительное исследование лекарственного средства в установленных терапевтических дозах и конкретных лекарственных формах проводят у большого числа больных разного возраста, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и печени; выявляют взаимодействие с другими лекарственными средствами, оценивают фармакоэкономические аспекты. На основании результатов этой фазы испытаний принимают решение о регистрации лекарственного средства
IV	Фаза начинается еще в ходе регистрации лекарственного средства и продолжается после его появления на рынке. Задачи этой фазы - решение дополнительных вопросов по применению, расширение показаний к назначению и приобретение врачами опыта использования лекарственного средства, его позиционирование на фармацевтическом рынке, выявление отдаленных и редких (с частотой 1:1000) побочных эффектов
V(пострегистрационный надзор)	Сбор и анализ сообщений о побочных эффектах лекарственного средства, подготовка обзоров на тему безопасности на основании применения у десятков тысяч больных (в том числе у детей, беременных), анализ влияния на выживаемость

Исследования проводят в сравнении с действием эталонных лекарственных средств данной фармакологической группы или плацебо. Плацебо (от лат. *placebo* - «понравлюсь») представляет собой лекарственную форму, не содержащую лекарственное средство, но с такими же внешним видом, запахом, вкусом, как и настоящий лекарственный препарат. Эффект плацебо особенно значителен при внутренних заболеваниях с эмоциональными нарушениями (артериальной гипертензии, стенокардии, бронхиальной астме, язвенной болезни), психических расстройствах, болевых синдромах. Переносимость лекарственного средства оценивают в сравнении с эффектом ноцебо (отрицательным эффектом плацебо). Он обозначает нежелательные явления при приеме инертной субстанции.

Больные экспериментальной и контрольной групп должны быть одинаковыми по возрасту, форме и стадии заболевания, исходному фоновому лечению. Группы формируют случайным распределением пациентов (рандомизацией). Актуально включение в клинические испытания добровольцев с легкой и умеренной печеночной и почечной недостаточностью.

Клинические испытания проводят открытым, простым слепым и двойным слепым методами. При применении открытого метода больному известно, относится ли он к экспериментальной или контрольной группе. При простом слепом методе больному не сообщают, что он принял - испытуемое лекарственное средство, эталонное средство или плацебо. Об этом знают врач и заказчик исследования. При двойном слепом методе этой информацией не располагают ни больной, ни лечащий врач. О том, как проводится клинический эксперимент, информирован только заказчик исследования. Применяют клинические, инструментальные, лабораторные (в том числе генетические) и морфологические методы контроля.

Клинические испытания прекращают досрочно, если выявляются явные терапевтические преимущества лекарственного средства или его опасные побочные эффекты.

Научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна превалировать над этическими нормами, направленными на защиту здоровья и прав пациентов. Пациентов включают в клиническое исследование только при условии их добровольного информированного согласия и на основании положительного заключения независимого этического комитета.

Создание оригинального инновационного лекарственного средства является чрезвычайно дорогим, сложным и длительным процессом. Лишь одно из 10 000 исследуемых веществ

доходит до этапа регистрации и становится лекарственным средством. Длительность исследований достигает 20 лет, средняя стоимость - 500-800 млн долларов.

Нередко в процессе клинических испытаний выявляются дополнительные эффекты, не обусловленные основным механизмом действия. Такие эффекты получили название плейотропных (от греч. *pleion* - «большой», *tropos* - «направление»). У противомаларийного средства хинина и противосудорожного средства фенитоина установлено антиаритмическое действие, нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) ацетилсалициловая кислота применяется в малых дозах как антиагрегант. Гиполипидемические средства группы статинов обладают кардиопротективным, эндотелийпротективным, антиаритмическим, противовоспалительным и иммунодепрессивным свойствами, тормозят агрегацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз. Для антибиотиков группы макролидов помимо противомикробного действия характерны противовоспалительный и иммунотропный эффекты.

Лекарствоведение возникло в глубокой древности. Еще первобытные люди, занимаясь поиском растений, пригодных в пищу, случайно открывали их целебные свойства. Английское слово *drug* - «лекарство» происходит от старофранцузского *drogue* - «сухая трава». В клинописных табличках Шумера (в Месопотамии) IV тыс. до н.э. упоминается опий. Слово «опий» обозначено двумя клинописными знаками: *hul* - «веселье», *gil* - «растение». В папирусе Георга Эберса из Древнего Египта (XVI в. до н.э.) описаны опий, белена, мята, клещевина.

Швейцарский врач Теофраст Парацельс (1493-1541), предложив использовать пары ртути для лечения сифилиса, стал основателем ятрохимии (от греч. *iatros* - «врач»). Это направление в медицине рассматривало процессы в организме как химические явления, а болезни - как нарушение химического равновесия. Парацельс утверждал: «Все есть яд, ничто не лишено ядовитости, и все есть лекарство - одна только доза делает вещество ядом или лекарством».

В 1785 г. английский терапевт Уильям Уитеринг открыл лечебный эффект настоя листьев наперстянки пурпуровой при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 1806 г. ганноверский провизор Вильгельм Сертюрнер выделил из опия алкалоид морфин. Несмотря на эти значительные достижения, в учении о лекарственных средствах было больше предрассудков, противоречивых мнений и взглядов, чем убеждений и доказательств.

Фармакология как самостоятельная наука сформировалась только к середине XIX в., когда появились экспериментальные методы исследования. Основоположники экспериментальной фармакологии - Франсуа Мажанди (исследовал эффекты стрихнина) и Клод Бернар (установил механизм влияния кураре на нервно-мышечную передачу).

В 1849 г. профессор Дерптского университета (современный Тарту в Эстонии) Рудольф Бухгейм (1820-1879) в собственной квартире создал первую в мире лабораторию экспериментальной фармакологии. Ученик Р. Бухгейма выдающийся ученый Освальд Шмидеберг (1838-1921) руководил кафедрой фармакологии в Немецком институте г. Страсбурга. Он открыл, что камфора выводится из организма в виде глюкуронида. Это стало первым свидетельством химических превращений лекарственных средств в организме. В 1869 г. О. Шмидеберг совместно с Р. Коппе выделил из мухомора мускарин и установил сходство действия этого яда и эффектов возбуждения блуждающего нерва. О. Шмидеберг был автором учебника по фармакологии, в котором фармакодинамика описывается на основании экспериментальных данных. Заслугой О. Шмидеберга является также издание с 1873 г. журнала «Архив экспериментальной патологии и фармакологии» (современное название - «*Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie*»).

В XIX в. создание новых лекарственных средств стало основным двигателем прогресса медицины. Так, появление средств для ингаляционного наркоза динитрогена оксида (азота закиси, Хорас Уэллс, 1844), диэтилового эфира (Уильям Мортон, 1846), хлороформа (Джеймс Симпсон, 1847), а также антисептиков - хлорной извести (Игнац Филипп Земмельвейс, 1847) и фенола (Джозеф Листер, 1867) - стимулировало интенсивное развитие хирургии. В 1857 г. в английском медицинском журнале «Ланцет» была опубликована статья врача Томаса Брантона о лечебном эффекте паров амилнитрита при загрудинной боли у больных стенокардией. В 1879 г. английский терапевт Уильям Мэррил впервые назначил таблетки нитроглицерина под язык для купирования приступа стенокардии.

Лауреат Нобелевской премии 1908 г. Пауль Эрлих (1854-1915), еще будучи студентом, изучал факторы, влияющие на распределение и фиксацию химических веществ в организме. Он высказал идею, что селективное действие лекарственных средств обусловлено их сродством к специфическим циторецепторам. В 1899 г. П. Эрлих возглавил Институт экспериментальной терапии во Франкфуртена-Майне (ныне - Институт имени Пауля Эрлиха). П. Эрлих внес большой вклад в развитие гематологии, иммунологии, онкологии, биохимии, лабораторной диагностики, впервые описал тучные клетки, доказал существование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), разработал оригинальные методы бактериологических и гистологических исследований. В 1891 г. П. Эрлих впервые предложил новые методы фармакотерапии инфекционных болезней, основанные на селективном действии химиотерапевтических средств на патогенных возбудителей. В медицинскую практику были введены метиленовый синий для лечения четырехдневной малярии, трипановый красный при трипаносомозе. Мировую известность П. Эрлиху принесли работы по лечению спирохетозов (сифилиса, возвратного тифа, фрамбезии) органическими соединениями мышьяка. Ученый первым в мировой фармакологии провел скрининг химических веществ для создания лекарственных средств. В 1907 г. применен сальварсан (препарат 606), спустя несколько лет - менее токсичный неосальварсан (препарат 914). Все эти лекарственные средства имеют в настоящее время только историческое значение, но не утратила актуальности идея П. Эрлиха о том, что «химиотерапия ставит себе задачу найти такие вещества, которые при большом влиянии на паразитов принесли бы возможно менее вреда организму».

В XX в. началась революция в фармакологии, охарактеризованная крупными фундаментальными и прикладными исследованиями, быстрым ростом количества высокоэффективных лекарственных средств и созданием принципиально новых фармакологических групп. Были заложены основы клинической фармакологии и сформировались подходы к разработке лекарственных средств, обеспечивающие приемлемое соотношение риска и пользы для пациентов. Столетие началось с безраздельного господства эмпирически созданных эликсиров, отваров, настоек и экстрактов с недоказанными лечебными свойствами и закончилось эпохой целенаправленного научного планирования, чистого химического синтеза и взрывного развития биотехнологии, направленных на получение лекарственных средств, иногда способных принципиально улучшить течение болезни и обеспечить выздоровление. Выдающимися достижениями фармакологии в XX в. стали (указаны годы выполнения исследований):

- создание медиаторной теории английским фармакологом Генри Дейлом (1910-1936) и австрийским физиологом Отто Леви (1921-1936);
- установление роли дефицита витаминов в патогенезе заболеваний нидерландским врачом Христианом Эйкманом (1890-1898) и выделение первого витамина - витамина В<sub>1</sub> (тиамина) польским биохимиком Казимиром Функом (1911);
- открытие противосвертывающего средства для профилактики и лечения тромбозов - гепарина натрия американскими физиологами Уильямом Генри Хауэллом и Джейм Маклином (1916) и антикоагулянтов непрямого действия врачом Карлом Паулем Линком (1939);
- создание антиаритмического средства хинидина немецким кардиологом Карлом Фридрихом Венкебахом (1918);
- выделение и применение инсулина для лечения сахарного диабета канадскими физиологами Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом и шотландским физиологом Джоном Маклеодом (1921-1922);
- открытие пенициллина английским микробиологом Александром Флемингом (1929) и сульфаниламидных средств немецким врачом Герхардом Домагком (1935);
- внедрение бензилпенициллина в медицинскую практику в Великобритании Говардом Флори и Эрнстом Чейном (1940) и в СССР Зинаидой Виссарионовной Ермольевой (1942);
- применение миорелаксанта тубокурарина хлорида в хирургии канадскими анестезиологами Гарольдом Гриффитом и Джорджем Джонсоном (1942);
- открытие гипогликемического действия производных сульфонил-мочевины Марселем Жанбоном и Огюстом Лубатье во Франции (1942-1947);

- выделение и установление структуры кортизона швейцарским химиком Тадеушем Райхштейном, получение тироксина и ряда глюкокортикоидов американским биохимиком Эдвардом Кенделлом, применение кортизона при ревматоидном артрите американским врачом Филиппом Хенчем (1943-1949);
- открытие противотуберкулезного антибиотика стрептомицина американским микробиологом Зельманом Ваксманом (1944);
- исследование первого психотропного средства хлорпромазина и применение его в практике психиатрии во Франции Анри Лабори, Жаном Делеем и Пьером Деникером (1950-1952);
- создание  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола для лечения кардиологических заболеваний и средства терапии язвенной болезни блокатора  $H_2$ -рецепторов циметидина шотландским фармакологом Джеймсом Блэком (1960-е гг.).

За последнее десятилетие открыты изоферменты цитохрома P-450, новые циторепторы и их эндогенные лиганды, нейромодуляторы, вторичные мессенджеры (передатчики). Больших успехов достигли клеточная инженерия (гибридная технология) и генная инженерия [метод рекомбинантных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК)].

В фармакологии стали широко применять квантовые методы нанотехнологии. Манипуляции с молекулами в масштабах от 1 до 100 нм позволяют осуществлять векторную доставку лекарственных средств в пораженные клетки и гены, минуя гистогематические барьеры, мембраны клеток и органоидов. К наночастицам, содержащим лекарственные средства, прикрепляют лиганды направленного действия - органоспецифические пептиды и моноклональные антитела.

Новым направлением фармакологии стали фармакогенетика и фармакогеномика, изучающие причины и механизмы изменений фармакокинетики и фармакодинамики с учетом генетической информации клеток и всего организма. Фармакогенетика исследует генетические особенности конкретных ферментов биотрансформации, транспортеров и рецепторов лекарственных средств. Фармакогеномика исследует целый геном, тысячи генов, экспрессия которых влияет на эффекты и судьбу лекарственных средств (при этом функциональный вклад каждого отдельного гена может быть минимальным). Установлены полиморфные участки генов (однонуклеотидные замены), кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры и циторепторы. Вклад генетических факторов в эффективность лекарственных средств может составлять до 40%. Главной задачей фармакогенетики и фармакогеномики служит переход от принципа лечения болезни лекарственным средством к принципу персонифицированной медицины: лечить больного индивидуальным лекарством в индивидуальной дозе.

Внедряется генная терапия для регуляции функций генов, этиопатогенетическая роль которых доказана. Основные принципы генной терапии сводятся к изменению или выключению экспрессии генов и замене мутантных генов клонированными цепями с заданной последовательностью нуклеотидов.

При клинических испытаниях возросли интенсивность общения и кооперация специалистов в области фундаментальной и клинической фармакологии, токсикологии, клинической медицины, генетики, молекулярной биологии, химии и биотехнологии. Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств проводят с использованием биомаркеров заболеваний.

В развитие фармакологии большой вклад внесли отечественные ученые. Иван Петрович Павлов (1849-1936) руководил экспериментальной лабораторией в клинике С.П. Боткина (1879-1890), заведовал кафедрой фармакологии в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1890-1895). До этого, в 1890 г., он был избран на заведование кафедрой фармакологии в Томском университете. Деятельность И.П. Павлова как фармаколога отличалась широким научным размахом, блестящей постановкой экспериментов и глубоким физиологическим анализом фармакологических данных. Физиологические методы, созданные И.П. Павловым, позволили исследовать лечебное действие гликозидов ландыша, горицвета, морозника на сердце и кровообращение, установить механизм жаропонижающего эффекта антипирина, изучить влияние алкалоидов (пилокарпина, никотина, атропина, морфина), кислот, щелочей и горечей на пищеварение. Гениальным завершением научного творчества И.П. Павлова стали работы по физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности. С помощью метода

условных рефлексов впервые был открыт механизм действия на центральную нервную систему (ЦНС) этанола, бромидов, кофеина. В 1904 г. исследования И.П. Павлова были удостоены Нобелевской премии.

Николай Павлович Кравков (1865-1924) - общепризнанный основоположник современного этапа развития отечественной фармакологии, создатель большой научной школы, руководитель кафедры в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1899-1924). Он открыл новое экспериментально-патологическое направление в фармакологии, внедрил в экспериментальную практику метод изолированных органов, предложил и совместно с хирургом С.П. Федоровым осуществил в клинической практике внутривенный наркоз гедоналом. Н.П. Кравков является провозвестником отечественной промышленной токсикологии, эволюционной и сравнительной фармакологии, впервые изучал действие лекарственных средств на эндокринную систему. Двухтомное руководство Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» переиздавалось 14 раз. В 1926 году была присуждена только что учрежденная Ленинская премия (посмертно). В память о выдающемся ученом учреждены премия и медаль за работы, внесшие значительный вклад в развитие фармакологии.

Ученики Н.П. Кравкова С.В. Аничков (1892-1981) и В.В. Закусов (1903-1986) провели фундаментальные исследования синаптотропных средств и лекарственных средств, регулирующих функции ЦНС.

Прогрессивные направления в фармакологии создали М.П. Николаев (исследовал действие лекарственных средств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы), В.И. Скворцов (изучал фармакологию синаптотропных и снотворных средств), Н.В. Вершинин (предложил для медицинской практики препараты сибирских лекарственных растений и полусинтетическую левовращающую камфору), А.И. Черкес (автор фундаментальных работ по токсикологии и биохимической фармакологии сердечных гликозидов), Н.В. Лазарев (разработал модели заболеваний для оценки действия лекарственных средств, крупный специалист в области промышленной токсикологии), А.В. Вальдман (создатель эффективных психотропных средств), М.Д. Машковский (создатель оригинальных антидепрессантов, автор популярного руководства по фармакотерапии для врачей), Е.М. Думенова (создала эффективные средства для лечения эпилепсии), А.С. Саратиков (предложил для клинической практики препараты камфоры, психостимуляторы-адаптогены, гепатотропные средства, индукторы интерферона), П.В. Сергеев (исследовал молекулярные механизмы действия стероидных гормонов и рентгеноконтрастные средства), Е.Д. Гольдберг (провел фундаментальные исследования лекарственных средств, регулирующих функции системы крови).

В настоящем курсе лекций рассмотрены вопросы общей фармакокинетики и фармакодинамики, фармакологические свойства и применение в медицинской практике лекарственных средств, влияющих на нервную, сердечно-сосудистую систему, кровь и воспаление. В большинстве лекций частного курса действие лекарственных средств представлено в сравнительном плане, приведены новые данные о фармакодинамике и фармакокинетики, сведения о лекарственных средствах, использование которых в медицинской практике началось лишь в последнее время, описаны отравления лекарственными средствами.

Четвертое издание лекций значительно переработано и дополнено новыми данными, разделами и описаниями современных лекарственных средств.

Издание предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «лечебное дело» и «педиатрия».

## Раздел I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики.

Фармакокинетика (от греч. *pharmacōn* - «лекарство» и *kinetikos* - «двигать») - судьба лекарственного средства в организме, механизмы его всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции.

Фармакодинамика (от греч. *pharmacōn* - «лекарство» и *dynamis* - «сила») - биологические эффекты лекарственного средства, их локализация и механизм реализации.

## Лекция 1. ФАРМАКОКИНЕТИКА. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение фармакокинетики стало возможным благодаря появлению высокочувствительных методов определения концентрации лекарственных средств в биологических средах - газожидкостной хроматографии, радиоиммунных и ферментохимических методов. На основании данных, полученных с помощью этих методов, удалось создать математические модели фармакокинетических процессов. Фармакокинетические параметры позволяют установить дозы, оптимальные пути введения, режим и длительность назначения лекарственных средств. Мониторинг (постоянный контроль) содержания лекарственных средств в биологических средах позволяет осуществлять своевременную коррекцию фармакотерапии, что особенно важно у больных с заболеваниями печени и почек, при комбинированном применении лекарств, неясных причинах неэффективности или плохой переносимости лечения.

С точки зрения фармакокинетики все лекарственные средства разделяются на эндобиотики и ксенобиотики. Эндобиотики (от греч. *endo* - «внутри» и *bios* - «жизнь») - аналоги естественных метаболитов организма. К ним относятся витаминные, гормональные средства, коферменты, норэпинефрин, аминокислоты, глюкоза, простагландины. Ксенобиотики (от греч. *xenos* - «чужой» и *bios* - «жизнь») - природные и синтетические чужеродные соединения, не синтезируемые в организме, например лекарственные средства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды. Фармакокинетика этих двух групп лекарственных средств существенно различается: эндобиотики используют системы транспорта и метаболизма их эндогенных прототипов, а ксенобиотики вступают в неспецифические реакции.

### ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Всасывание - преодоление лекарственными средствами липопротеиновой плазматической мембраны клеток и межклеточных щелей. В кишечнике барьер между внешней и внутренней средой организма состоит из одного слоя эпителия, при всасывании с поверхности кожи лекарственные средства преодолевают несколько клеточных слоев. Различают следующие варианты трансмембранного транспорта: пассивную диффузию, активный транспорт и пиноцитоз.

#### Пассивная диффузия

Пассивная диффузия происходит по градиенту концентрации лекарственных средств - из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией, поэтому не требует затрат энергии макроэргов.

#### Простая диффузия

При простой диффузии лекарственные средства растворяются в липидном бислое мембран. Растворимость в липидах независимо от условий среды обладают лишь немногие вещества - ингаляционные наркотические средства, этанол. Большинство же лекарственных средств являются слабыми кислотами или слабыми основаниями и образуют как растворимые в липидах нейтральные молекулы, так и ионы. Степень диссоциации зависит от физико-химических свойств лекарственного средства и водородного показателя (pH) среды, из которой происходит всасывание.

У слабой кислоты с  $pK_a=4,4$  содержание нейтральных молекул в желудочном соке (pH=1,4) в 1000 раз больше, чем в крови (pH=7,4), и наоборот: количество ионов в 1000 раз больше в крови, чем в желудочном соке.

У слабого основания с таким же  $pK_a$  соотношение нейтральных молекул и ионов составляет в крови 1000:1 в желудочном соке - 1:1000.

Условия всасывания лекарственных средств - слабых кислот и оснований различны. Противовоспалительное средство ацетилсалициловая кислота имеет  $pK_a=3,6$ . В кислой среде желудочного сока она присутствует в виде растворимых в липидах нейтральных молекул, в щелочной среде кишечника (pH=6,8-7,2) - в виде ионов. В крови при pH=7,4 ацетилсалициловая кислота находится в ионизированной форме, поэтому плохо проникает в ткани. В очаге

воспаления, где развивается локальный ацидоз, преобладают ее нейтральные молекулы. Свойствами слабых кислот обладают также противосудорожные средства фенобарбитал, фенитоин; НПВС фенилбутазон, индометацин, диклофенак; мочегонное средство фуросемид; антикоагулянты непрямого действия; сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины.

<sup>1</sup> рК<sub>а</sub> - водородный показатель среды, при котором половина молекул нейтральна, а другая половина диссоциирована на ионы.

Лекарственные средства из группы слабых оснований находятся во внутренних средах организма (в кишечнике, крови, клетках) в виде нейтральных молекул. Представителями слабых оснований являются алкалоиды (морфин, кодеин, папаверин, кофеин, атропин, хинин) и синтетические азотсодержащие средства (лидокаин, пропранолол, дифенгидрамин, хлорохин и многие другие).

Знание особенностей поведения лекарственных средств с различными физико-химическими свойствами в разных средах имеет большое медицинское значение.

При отравлении производными барбитуровой кислоты для ускорения их элиминации проводят форсированный диурез: вливают в вену мочегонные средства и изотонические растворы глюкозы и натрия хлорида с добавлением натрия гидрокарбоната. Последний создает в первичной моче щелочную среду, в которой ускоряется диссоциация барбитуратов на ионы, не подвергающиеся реабсорбции в почечных канальцах.

При отравлении морфином и некоторыми другими алкалоидами, введенными парентерально, промывают желудок растворами слабых кислот - уксусной или лимонной, так как около 10% молекул алкалоидов простой диффузией по градиенту концентрации проникают из крови в просвет желудка, где в условиях кислой среды диссоциируют на ионы. Ионы могут поступать в кишечник и вновь образовывать способные к всасыванию нейтральные молекулы. Промывание желудка направлено на повышение диссоциации и удаление молекул алкалоидов.

Липофильные и гидрофильные свойства нейтральных молекул лекарственных средств зависят от присутствия в их структуре полярных групп. Полярные лекарственные средства плохо растворяются в липидах и менее способны к всасыванию простой диффузией.

#### *Фильтрация*

Лекарственные средства фильтруются с током воды через поры клеточной мембраны под действием гидростатического и осмотического давления. Фильтрация возможна только для нейтральных молекул, имеющих массу не более 100-200 Да. Это обусловлено размером пор (0,35-0,4 нм) и присутствием в них фиксированных зарядов. Фильтрации подвергаются мочевины, глюкоза.

#### *Активный транспорт*

Активный транспорт лекарственных средств происходит против градиента концентрации с затратой энергии макроэргов и при участии белков-транспортёров.

Активным транспортом переносятся эндобиотики - аналоги метаболитов организма, использующие естественные системы переноса. Известно, что йод поступает в фолликулы щитовидной железы против пятидесятикратного градиента концентрации, норэпинефрин подвергается нейрональному захвату нервными окончаниями против двухсоткратного градиента.

Лекарственные средства могут связываться с белками-транспортёрами и нарушать функции ферментов активного транспорта (сердечные гликозиды блокируют мембранную Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> зависимую АТФ фазу).

#### *Пиноцитоз*

При пиноцитозе происходит инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли. Эта вакуоль мигрирует к противоположной мембране. Пиноцитозом всасываются полипептиды и другие высокомолекулярные соединения (витамин В<sub>12</sub> в комплексе с гликопротеином - внутренним фактором Касла).

#### *Биодоступность лекарственных средств*

Важнейшим показателем фармакокинетики является биодоступность - часть дозы лекарственного средства, поступающая с определенной скоростью в кровь и биофазу циторепторов. Биодоступность зависит от растворимости лекарственного средства в липидах,

лекарственной формы и технологии ее приготовления, пути введения, интенсивности кровотока, площади всасывающей поверхности (наибольшая - у альвеол легких и слизистой оболочки кишечника), проницаемости эпителия. При внутривенной инъекции лекарственные средства транспортируются в ткани через эндотелий, базальную мембрану и по широким межклеточным порам, поэтому биодоступность достигает 100%. При других путях введения она меньше. В случае приема лекарственных средств внутрь большое значение для биодоступности имеют лекарственные формы, присутствие пищи, состояние пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, интенсивность метаболизма в слизистой оболочке кишечника и печени.

Новые лекарственные формы с контролируемым высвобождением позволяют изменять скорость наступления эффекта, продолжительность, интенсивность и локализацию лечебного действия лекарственных средств. При применении таких лекарственных форм не создаются пики концентрации, что снижает риск развития побочных эффектов лекарственных средств с небольшой шириной терапевтического действия; возрастает биодоступность лекарственных средств, плохо или медленно всасывающихся в пищеварительном тракте.

Значительное влияние на биодоступность оказывает белок обратного (эффлюксного) выброса - гликопротеин Р, катализирующий удаление многих лекарственных средств из клеток. Это трансмембранный фосфогликопротеин с молекулярной массой 170 кДа. Он обладает свойствами АТФ-азы, функционирует в эпителии кишечника, гепатоцитах, нефроцитах, эндотелии гистогематических барьеров (наибольшая активность - в эндотелии ГЭБ). Гликопротеин Р сначала распознает субстрат, находящийся внутри клетки, а затем выбрасывает его против градиента концентрации в просвет кишечника, желчь, мочу или ограничивает проникновение в головной мозг, среды глаза, через плаценту. Максимальным средством к гликопротеину Р обладают липофильные лекарственные средства с большим количеством водородных связей. Гиперэкспрессия гликопротеина Р сопровождается множественной лекарственной устойчивостью. Гликопротеин Р ограничивает всасывание в кишечнике сердечных гликозидов (дигоксина, дигитоксина), блокаторов кальциевых каналов, статинов, блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов, макролидов, фторхинолонов, противовирусных и противоопухолевых средств.

Биодоступность лекарственных средств зависит от возраста. В педиатрической практике необходимо считаться с особенностями всасывания у детей.

- Желудочный сок имеет нейтральную реакцию (сразу после рождения pH=6-8) и приобретает такую же, как у взрослых, кислотность только ко второму году жизни ребенка.
- Около 8-19% новорожденных страдают гипохлоргидрией.
- Эвакуаторная деятельность желудка нерегулярна в течение первых 6 мес жизни (материнское молоко усиливает моторную деятельность желудка).
- В кишечнике снижена микробная обсемененность, повышена активность β-глюкуронидазы микроорганизмов.
- Уменьшены синтез и выделение желчных кислот, что нарушает всасывание жирорастворимых веществ, например витаминов.

Изменение биодоступности лекарственных средств у пожилых людей обусловлено физиологическим старением органов и тканей и наличием сопутствующих заболеваний. В пожилом возрасте снижаются секреция и кислотность желудочного сока, что ускоряет опорожнение желудка и поступление принятых внутрь лекарственных средств к основному месту всасывания - в тонкую кишку. Частые в пожилом возрасте запоры способствуют увеличению полноты всасывания лекарственных средств. Вместе с тем всасывающая поверхность слизистой оболочки тонкой кишки сокращается на 20%. В результате всасывание лекарственных средств у пожилых людей может оказаться переменным и непредсказуемым.

У женщин эстрогены тормозят перистальтику кишечника, прогестерон в малых концентрациях ее стимулирует, в больших - угнетает. Опорожнение желудка и тонкой кишки происходит медленнее, чем у мужчин. При этом ускоряется всасывание антигистаминных средств, ацетилсалициловой кислоты, антимигренозного средства наратриптана. В организме женщин значительно ниже экспрессия гена, кодирующего гликопротеин Р. Этой особенностью объясняется большая частота интоксикации сердечными гликозидами наперстянки у женщин.

Во время беременности значительное влияние на биодоступность оказывают ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции, давление увеличенной в размерах матки на вены таза и нижнюю полую вену, увеличение толщины подкожной жировой клетчатки.

#### ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт) пути введения лекарственных средств.

##### Энтеральные пути введения

Прием внутрь. При характеристике всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта необходимо учитывать, что на разных его участках слизистая оболочка имеет свои особенности. Слизистая оболочка желудка отличается большой толщиной, малой всасывающей поверхностью, высоким электрическим сопротивлением и покрыта слизью. Эпителий кишечника тонкий, с низким электрическим сопротивлением, образует значительную всасывающую поверхность (около 120 м<sup>2</sup>). Лекарственные средства даже в виде ионов быстрее всасываются в кишечнике, чем в желудке.

Прием лекарственных средств внутрь наиболее прост, удобен для больного, не требует стерильности и участия медицинского персонала. Эффект наступает через 15-40 мин, дозы в 2-3 раза выше, чем при парентеральном введении. Вместе с тем этот путь введения имеет ряд ограничений.

- Лекарственные средства могут инактивироваться соляной кислотой желудочного сока (бензилпенициллин, эритромицин, эпинефрин), протеазами (препараты инсулина, кортикотропин), ферментами бактерий толстой кишки (дигоксин); образовывать невсасывающиеся продукты при взаимодействии с муцином слизи (м-холиноблокаторы) и желчью.

- Через слизистую оболочку не проникают высокополярные соединения (миорелаксанты, антибиотики группы аминогликозидов).

- Пища, как правило, замедляет всасывание лекарственных средств, так как после еды изменяется рН пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника. Исключение составляют жирорастворимые соединения: витамины, противогрибковый антибиотик гризеофульвин, мочегонное средство спиронолактон, которые более интенсивно всасываются благодаря присутствию желчи и жиров пищи.

- Лекарственные средства могут образовывать с компонентами пищи невсасывающиеся комплексы. Тетрациклин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота связываются с ионами кальция и железа, алкалоиды осаждаются танином. В связи с этим большинство лекарственных средств рекомендуют принимать за 30-40 мин до еды или через 1,5-2 ч после еды (табл. 1-1).

- Скорость всасывания зависит от интенсивности перистальтики кишечника: всасывание уменьшается при поступлении лекарственных средств в толстый кишечник в течение менее 6 ч.

- Лекарственные средства могут раздражать слизистую оболочку желудка и кишечника. Раздражающим действием обладают НПВС, соли калия и брома, резерпин, хлорпромазин - такие средства принимают после еды.

- Лекарственные средства при поступлении через желудочно-кишечный тракт подвергаются пресистемной элиминации - инактивации ферментами слизистой оболочки тонкой кишки и печени при первом пассаже, до поступления в артериальный кровоток. Пресистемной элиминации в значительной степени подвергаются β-адреноблокаторы, нитроглицерин, антиаритмическое средство морацизин, блокатор кальциевых каналов верапамил, мочегонное средство спиронолактон.

- При приеме лекарственных средств в положении лежа возможны их задержка в пищеводе и изъязвление его слизистой оболочки.

- Прием лекарственных средств внутрь неэффективен или невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также при рвоте, оказании неотложной помощи, бессознательном состоянии, в раннем детском возрасте.

Таблица 1-1. Примеры взаимодействия лекарственных средств с пищей

лекарственные средства	заимодействие с пищей
эритромицин, хлорамфеникол, ампициллин, ваниламида, фторхинолоны, псалциловая кислота, индометацин	образование невсасывающихся хелатных комплексов с ионами кальция (молоко) и железа (фрукты, овощи, соки)
кофеин, платифиллин, папаверин, атропин и другие алкалоиды	образование невсасывающихся комплексов с кофеином чая и кофе
леводопа, препараты железа, пенициллины, тетрациклин, тетрациклин	снижение биодоступности под влиянием жиров

лекарственные средства	заимодействие с пищей
пиридоксин, ловастатин, эритромицин, итраконазол, метформин, албендазол, препараты растворимых витаминов	повышение биодоступности под влиянием жиров
тиамамин	развитие токсической реакции («сырного криза», тирозинемии) при приеме одновременно с продуктами, богатыми тирамином (авокадо, бананами, бобами, вином, изюмом, сыром, йогуртом, копченой сельдью, копченым мясом, кофе, пивом, печенью, сметаной, соей, сыром, шоколадом)
антикоагулянты непрямого действия	снижение терапевтического действия при приеме одновременно с продуктами, богатыми витамином К (брокколи, сельдерей и цветная капуста, салатом, кабачками, соевыми продуктами, грецкими орехами, зеленым чаем, печенью, сливочным маслом)
леводопа	интенсивное превращение в дофамин в периферических тканях с ослаблением противопаркинсонического действия при одновременном приеме с продуктами, богатыми витамином К (авокадо, бобами, горохом, печенью, тунцом)
эритромицин	повышение биодоступности под влиянием жировых продуктов, соков, кока-колы, пепси-колы

Окончание табл. 1-1

Сублингвальный и трансбуккальный пути. Рассасывание в полости рта обеспечивает быстрое поступление лекарственных средств в систему верхней полой вены, при этом исключается действие пищеварительных соков и ферментов печени. Сублингвально принимают только лекарственные средства с высокой растворимостью в липидах: нитроглицерин для купирования приступа стенокардии, клонидин и каптоприл при гипертоническом кризе, лоперамид при острой диарее, стероидные гормоны (метилтестостерон, анаболические средства).

Ректальный путь. Ректальный путь применяют при невозможности приема лекарственных средств внутрь (рвоте, бессознательном состоянии). Из прямой кишки 50% дозы всасывается в систему нижней полой вены, минуя печень, еще 50% поступает в воротную вену и частично инактивируется в печени.

Ограничения ректального введения: высокая чувствительность слизистой оболочки прямой кишки к раздражающим воздействиям (опасность проктита), малая всасывающая поверхность, кратковременный контакт лекарственных средств со слизистой оболочкой, небольшой объем растворов для лечебных клизм (50-100 мл), неудобство проведения процедур на работе, во время путешествия.

Парентеральные пути введения

Подкожное введение. Под кожу вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1-2 мл. Растворы имеют физиологические значения pH. Лекарственные средства не должны вызывать спазм сосудов и оказывать раздражающего действия, так как подкожная жировая клетчатка богата болевыми окончаниями.

Фармакологический эффект наступает через 15-20 мин после инъекции. При введении под кожу растворов сильного сосудосуживающего средства норэпинефрина или кальция хлорида, оказывающего раздражающее действие, развивается некроз подкожной жировой клетчатки.

Внутримышечное введение. Внутримышечно вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и суспензии. Максимальный объем внутримышечной инъекции - 10 мл. Эффект большинства лекарственных средств при внутримышечном введении развивается быстрее, чем при подкожной инъекции (через 10-15 мин), так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. Медленно всасываются такие лекарственные средства, как фенилбутазон, диазепам. Они образуют прочную связь с белками мышечной ткани.

При внутримышечном введении масляных растворов и суспензий образуется депо лекарственного средства, обеспечивающее его длительное поступление в кровь и пролонгированное действие (препараты инсулина, бензилпенициллина).

Внутривенное введение. Для внутривенного введения применяют стерильные водные растворы или жировые ультраэмульсии заводского изготовления. Допустимо введение гипертонических растворов и лекарственных средств со слабыми раздражающими свойствами - в этом случае во избежание флебита после введения лекарственного средства вены промывают изотоническими растворами натрия хлорида или глюкозы. Эффект после внутривенного вливания в 5-10 раз сильнее по сравнению с эффектом при приеме лекарственного средства внутрь, наступает быстро. Например, наркотические средства гексобарбитал и тиопентал натрия вызывают потерю сознания через несколько секунд после введения («на конце иглы»). Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (сердце, легких, почках, печени) не создавались токсические концентрации.

Только у 60% детей в возрасте 3-12 лет удается ввести лекарственные средства в вены локтевого сгиба без технических трудностей. У остальных приходится вводить растворы в вены пальмарного сплетения кистей, что усиливает болевую реакцию.

Внутриартериальное введение. Для введения лекарственных средств в артерии, а также внутрисердечно, в губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространство применяют только стерильные изотонические водные растворы.

Внутриартериальный путь используют для введения в пораженный орган антибиотиков и противоопухолевых средств в высоких концентрациях. При эндартериите и отморожении в артерии конечностей вливают сосудорасширяющее средство ацетилхолин. Доступ к артериям хирургический. При лечении опухолевых заболеваний создают артериовенозный шунт, чтобы исключить попадание токсических лекарственных средств в системный кровоток.

Внутрикостный путь. Этот путь введения лекарственных средств обеспечивает такую же скорость наступления эффекта, как и внутривенные инъекции. В губчатое вещество пяточной кости вливают местные анестетики (лидокаин) при операциях на конечностях. Внутрикостный путь можно также использовать при технической невозможности введения лекарственных средств внутривенно (например, в экстренной ситуации).

Субарахноидальный и эпидуральный пути. В субарахноидальное или эпидуральное пространство спинного мозга вводят местные анестетики для спинномозговой и эпидуральной анестезии, опиоидные анальгетики с целью лечебной анальгезии, антибиотики при менингите. Инъекцию проводят на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков атравматической иглой диаметром менее 0,4 мм с конусовидным концом типа *pencil point*. Использование специальных игл необходимо, так как отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается. Истечение ликвора через пункционное отверстие создает опасность перепадов внутричерепного давления, что проявляется тяжелой головной болью. При объеме инъекции более 1 мл, чтобы избежать чрезмерного повышения внутричерепного давления, удаляют соответствующее количество ликвора.

Ингаляционный путь. Ингаляции позволяют получить быстрый эффект, так как площадь контакта альвеол и капилляров очень велика (150-200 м<sup>2</sup>). Ингаляционно вводят наркотические средства - жидкие (газообразующие) и газовые, а также в целях создания высокой концентрации в легких и уменьшения системного резорбтивного действия применяют бронхолитические и антигистаминные средства, глюкокортикоиды, местные анестетики, антибиотики. Многие средства для ингаляционного введения не оказывают значительного

резорбтивного действия, так как плохо всасываются со слизистой оболочки бронхов и подвергаются пресистемной элиминации.

При вдохе воздушный поток развивает большую скорость, но затем он встречает преграду в виде бифуркации трахеи, замедляется и становится турбулентным. В респираторных бронхиолах (ацинусах) поток воздуха приобретает хаотичный характер. Глубина проникновения аэрозолей в дыхательные пути зависит от размера частиц. Частицы величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, 20 мкм - проникают в терминальные бронхиолы, размером 2 мкм - в дыхательные бронхиолы, 1 мкм - непосредственно в альвеолы.

Следует учитывать сложность дозирования лекарственных средств для ингаляционного применения, их раздражающее действие на легкие, опасность воздействия пропеллентов на медицинский персонал, поступление аллергенов. При длительном ингаляционном применении глюкокортикоидов создается опасность кандидоза полости рта. Многие пациенты неспособны правильно пользоваться ингалятором, не умея координировать вдох и нажатие баллончика. Даже при правильном применении ингалятора в легкие поступает только 10-20% дозы. Применение спейсера позволяет до определенной степени справиться с этой проблемой, хотя количество лекарственного средства, направляемого в легкие, все равно значительно варьирует.

Аэрозоли с особо мелкодисперсными частицами распыляют с помощью ингалятора-небулайзера (от лат. *nebula* - «туман»). Он позволяет быстро доставлять терапевтическую дозу лекарственного средства в аэрозольной форме, пригоден для применения с первых месяцев жизни ребенка.

При использовании порошковых ингаляторов в меньшей степени требуется синхронизация вдоха и нажатия на ингалятор. Порошковые ингаляторы управляются усилием интенсивного вдоха, чтобы смесь микронизированного лекарственного средства с лактулозой покинула резервуар (дозировующий диск, блистер, капсулу).

Накожный путь. Накожно наносят лекарственные средства в форме мазей, кремов, паст, растворов, эмульсий, суспензий, лосьонов для местного воздействия при заболеваниях кожи, ранах, ожогах или в целях получения рефлекторных ответов. Следует учитывать возможность всасывания липофильных лекарственных средств в кровь, особенно при их нанесении на поврежденную или воспаленную кожу, у детей.

У детей по сравнению со взрослыми более тонкий роговой слой кожи, повышено содержание воды в подкожной жировой клетчатке, увеличено соотношение площади поверхности и массы тела. У недоношенных детей, кроме того, отсутствуют врожденные барьерные свойства кожи. Описаны отравления гидрокортизоном, борной кислотой, нанесенными на кожу детей, в том числе со смертельным исходом. Пожилой возраст также вносит коррективы в эффекты лекарственных средств при накожном применении. Старение кожи начинается с 40 лет. К 60 годам слои кожи истончаются, в ней уменьшается количество капилляров, возникают нарушения микроциркуляции в виде стаза и микротромбозов.

В последнее время приобрели популярность трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Эта форма позволяет вводить лекарственные средства в большой круг кровообращения через неповрежденный кожный покров по заданной программе. Лекарственное средство находится в резервуаре в форме суспензии или геля, скорость всасывания регулируется проницаемостью мембраны из микропористого полимера или диффузией из полимерной матрицы. Количество поступающего в организм активного вещества можно регулировать, изменяя площадь и конструкцию системы. Благодаря равномерному поступлению дозы в кровотоки эффективность лекарственного средства повышается, побочные эффекты не столь выражены. После удаления ТТС всасывание лекарственного средства прекращается через 20-30 с.

В состав ТТС вводят лекарственные средства для профилактики или длительного лечения хронических заболеваний и заместительной терапии. Лекарственные средства в ТТС должны действовать в малых дозах, не вызывать раздражения и воспаления кожи. В настоящее время в медицинской практике применяют ТТС, содержащие фентанил, бупренорфин (при боли), ривастигмин (при болезни Альцгеймера), нитроглицерин и изосорбида динитрат (для курсового лечения стенокардии), клонидин (при артериальной гипертензии), теofilлин (для курсовой терапии бронхиальной астмы), эстрадиол (в период менопаузы у женщин), тестостерон (при

импотенции) и др. Для облегчения симптомов, связанных с отказом от курения, применяют ТТС с никотином.

Другие пути введения. Лекарственные средства также назначают в виде глазных, ушных и назальных капель, наносят на слизистую оболочку носа, вводят в уздечку языка.

Разрабатываются альтернативные способы введения лекарственных средств с помощью методов нанотехнологии. Так, появилась возможность вводить лекарства в головной мозг путем интраназальной ингаляции, при этом наночастицы транспортируются по обонятельному нерву. Гепарин натрия и препараты инсулина можно сделать доступными для приема внутрь, если их поместить в нанокапсулы, защищающие от разрушения пищеварительными соками.

## **Лекция 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ**

После всасывания или непосредственного введения в кровоток лекарственные средства распределяются в водной фазе организма, включающей кровь, внеклеточную и внутриклеточную жидкости (70% массы тела). У детей содержание в организме воды больше, чем у взрослых, в связи с этим у детей выше объем распределения некоторых лекарственных средств, например, сердечного гликозида дигоксина, м-холиноблокатора атропина, антибиотиков группы аминогликозидов. Эти лекарственные средства назначают детям в относительно большей дозе (в расчете на 1 кг массы тела), чем взрослым. В пожилом возрасте количество воды снижается на 10-15%. При патологической дегидратации объем распределения лекарственных средств уменьшается, что ведет к увеличению их концентрации и усилению фармакологических эффектов.

При внутривенном введении наибольшая концентрация лекарственных средств вначале создается в органах с обильным кровоснабжением: сердце, печени, почках, легких, эндокринных железах, получающих  $\frac{2}{3}$  минутного объема крови. Спустя 6-10 мин лекарства перераспределяются в органы с менее интенсивным кровоснабжением - скелетные мышцы и жировую ткань. При приеме внутрь, внутримышечном и подкожном введении процессы всасывания и распределения происходят параллельно.

Для описания распределения лекарственных средств в организме используют двухкамерную фармакокинетическую модель. Согласно этой модели, кровь и обильно кровоснабжаемые органы относят к центральной камере, а мышцы, кожу и жировые депо - к периферической. Понятие камер в данном случае условно, так как за ним не стоит реальных анатомических образований.

Истинный объем распределения - реальный объем жидких сред организма, в которых распределено лекарственное средство. Очевидный (или кажущийся) объем распределения является абстрактной величиной. Это объем жидких сред организма, в котором должна распределиться вся введенная доза, чтобы создать концентрацию, равную концентрации в плазме. Очевидный объем включает истинный объем распределения и объем распределения части дозы, депонированной в связи с белками плазмы и в жировой ткани. Объем распределения зависит от физико-химических свойств лекарственных средств (молекулярной массы, растворимости в воде и липидах, степени диссоциации), возраста, пола, массы жировых депо, функционального состояния печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

### **ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ**

Из крови лекарственные средства поступают в органы, преодолевая гистогематические барьеры - капиллярную стенку, гематоэнцефалический, гематоофтальмический и плацентарный барьеры.

#### **Капиллярная стенка**

Капилляры высокопроницаемы для лекарственных средств. Растворимые в липидах лекарственные средства диффундируют через эндотелий и базальную мембрану, водорастворимые - через цементирующее вещество (гиалуроновая кислота) или широкие поры, занимающие 0,2% поверхности капиллярной стенки. Транспорт по капиллярным порам возможен для соединений с молекулярной массой не больше массы инсулина (5-6 кДа). При лучевой болезни и воспалении активируется гиалуронидаза, что увеличивает проницаемость капиллярной стенки.

### Гематоэнцефалический барьер

ГЭБ состоит из двухмембранного слоя эндотелия, базальной мембраны (волокна, перициты) и астроцитарной муфты. Капиллярная стенка не имеет пор и фенестр, обладает особо прочными межэндотелиальными соединениями, в состав которых входят высокомолекулярные белки кадгерина. Эндотелиоциты капилляров мозга неспособны к пиноцитозу.

Перициты как аналоги гладких мышц поддерживают тонус базальной мембраны и выполняют сократительную функцию. Аминопептидаза этих клеток расщепляет нейромедиаторы пептидной структуры. Перициты, синтезируют фактор роста и стимулируют регенерацию эндотелия.

Астроцитарная муфта образована отростками астроцитов и покрывает 85-90% поверхности ГЭБ. Пресинаптическая мембрана астроцитов контактирует с эндотелием и базальной мембраной капилляров. Астроциты выполняют множество функций. Они регулируют обмен нейромедиаторов и иммунный ответ мозга, участвуют в синтезе миелина, активном транспорте ионов. В астроцитах продуцируется растворимый пептидный фактор, необходимый для формирования плотных контактов эндотелия.

Такое строение ГЭБ, включающее непроницаемую капиллярную стенку, перициты и астроцитарную муфту, характерно для всех отделов головного мозга, кроме гипоталамо-гипофизарной области, где базальная мембрана имеет перикапиллярные пространства, а сам барьер обильно фенестрирован. Триггерная зона рвотного центра не защищена ГЭБ.

Ограничение диффузии веществ из крови в ткань мозга обусловлено морфофункциональными особенностями ГЭБ. Основное значение имеют:

- микроанатомическая организация;
- высокая электрическая резистентность эндотелия, препятствующая транспорту гидрофильных соединений;
- низкая активность пиноцитоза;
- специфичность рецепторов и ферментов барьера.

Через ГЭБ проникают не связанные с белками молекулы размером менее 10-15 нм. Типы транспорта: простая диффузия липофильных веществ, транспорт аминокислот при участии  $\text{Na}^+$ -независимого транспортера, глюкозы с помощью транспортера GLUT-1, активный транспорт. Осмотически активные средства (маннитол), повреждая ГЭБ, усиливают отек мозга и способствуют поступлению в него эндогенных токсических веществ (например, билирубина).

При менингите, арахноидите, гипоксии, черепно-мозговой травме, шоке проницаемость ГЭБ возрастает. У больных тяжелым менингококковым менингитом концентрация антибиотика рифампицина в головном мозге составляет 26% концентрации в крови, при менингите средней тяжести - 14,3%, при легком менингите - 5,2%.

Лекарственные средства удаляются из головного мозга при участии гликопротеина Р, транспортеров органических анионов и катионов.

Гликопротеин Р локализован в апикальной мембране эндотелия сосудистого сплетения желудочков. Благодаря этому белку многие лекарственные средства неспособны воздействовать на ЦНС. В частности, антигистаминные средства II генерации (лоратадин, фексофенадин) активно удаляются из головного мозга с помощью гликопротеина Р и не вызывают снотворного эффекта. Противорвотное средство блокатор  $\text{D}_2$ -рецепторов метоклопрамид может вызывать экстрапирамидные расстройства. Другое средство этой группы - домперидон не нарушает функций экстрапирамидной системы, так как быстро удаляется из головного мозга гликопротеином Р.

### Гематоофтальмический барьер

Гематоофтальмический барьер находится между кровью капилляров и внутриглазной жидкостью в камерах глаза. В среды глаза хорошо проникают только растворимые в липидах лекарственные средства.

### Плацентарный барьер

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода. Возможность проникновения через этот барьер зависит от физико-химических свойств лекарственных средств, их концентрации в крови, морфофункционального состояния плаценты в разные сроки

беременности, плацентарного кровотока. К плоду поступают не связанные с белками, растворимые в липидах лекарственные средства с молекулярной массой менее 1 кДа. Для четвертичных азотистых соединений и высокомолекулярных веществ (кровезаменителей, гепарина натрия, инсулина) плацентарный барьер непроницаем. Типы транспорта через плаценту: простая диффузия, активный транспорт и пиноцитоз.

Проницаемость плацентарного барьера значительно повышается с 32-35 нед беременности. В этот срок плацента истончается (с 25 до 2 мкм), увеличивается количество ворсин хориона, расширяются спиральные артерии, в межворсинчатом пространстве растет перфузионное давление.

Особенности кровообращения плода увеличивают опасность повреждающего действия лекарственных средств. После прохождения через плаценту лекарства попадают в пупочную вену, затем 60-80% крови направляется в печень через воротную вену, а остальные 20-40% пуповинного кровотока шунтируются непосредственно в нижнюю полую вену и системный кровоток без детоксикации в печени. Защиту плода от токсического действия лекарственных средств осуществляют изофермент цитохрома P-450 A и гликопротеин P. Гликопротеин P находится в слое синцитиотрофобластов плаценты и переносит лекарственные средства из кровотока плода в кровоток матери.

Помимо прямого воздействия на плод, лекарственные средства могут суживать артерии плаценты и нарушать доставку кислорода и питательных веществ к плоду, ухудшать кровоснабжение плода вследствие сильного сокращения мускулатуры матки и пережатия кровеносных сосудов, расположенных между мышечными слоями.

В связи с опасностью эмбриолетального, эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического эффектов многие лекарственные средства противопоказаны при беременности. Однако большое количество женщин, не зная о незапланированной беременности, непреднамеренно принимают лекарственные средства, 90% беременных вынуждены продолжать прием лекарственных средств по поводу хронических заболеваний или для лечения осложнений беременности.

Известно, что частота врожденных уродств в популяции равна 2-3%, при этом 60% аномалий вызваны неизвестными причинами, 25% - генетическими факторами, 5% - дефектами хромосом, 10% - факторами окружающей среды (соматическим заболеванием или инфекцией матери, инфекцией плода, химическим воздействием, радиацией, приемом лекарственных средств). При этом нарушения, например, психомоторной сферы могут проявляться в школьном возрасте, когда их трудно связать с нежелательным действием лекарственного средства, принятого матерью во время беременности.

Согласно классификации, опубликованной Федеральным регистром США в 1979 г., лекарственные средства по степени опасности для эмбриона и плода разделяют на 5 категорий.

- Категория А - лекарственные средства, оцениваемые на основании клинических исследований как безвредные в I триместре и более поздние сроки беременности.

- Категория В - лекарственные средства, не проявившие эмбрио-токсических и тератогенных свойств у экспериментальных животных либо вызывающие повреждающий эффект в эксперименте, но он не регистрируется у детей, матери которых принимали данное лекарственное средство в I триместре беременности.

- Категория С - лекарственные средства с эмбриотоксическим и тератогенным действием у экспериментальных животных, но не изученные в клинической практике у беременных, либо лекарственные средства с неисследованным повреждающим действием на эмбрион и плод в эксперименте и клинической практике (ожидаемый терапевтический эффект может оправдать назначение, несмотря на риск для плода).

- Категория D - лекарственные средства, создающие риск для эмбриона и плода, но их назначение возможно, если польза от лечения для матери выше потенциального риска для плода (при беременности их назначают в редких, наиболее опасных для матери ситуациях).

- Категория X - лекарственные средства с высоким эмбриотоксическим и тератогенным потенциалом, противопоказанные при беременности и в период, предшествующий ее наступлению.

С точки зрения потенциальной опасности лекарственного воздействия на эмбрион и плод выделяют 5 критических периодов:

- предшествующий зачатию;
- с момента зачатия до 11-го дня;
- с 11-го дня до 3-й нед;
- с 4-й по 9-ю нед;
- с 9-й нед до родов.

В период, предшествующий зачатию, особенно опасно принимать кумулирующие лекарственные средства, так как они продолжают циркулировать в организме матери в период органогенеза у плода. Например, описаны врожденные уродства у детей, матери которых до зачатия завершили лечение ретиноидами.

Второй период, наступающий сразу после зачатия и продолжающийся примерно до 11-го дня беременности, характеризуется ответом эмбриона на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: он или погибает, или выживает без повреждений.

После 11-го дня, когда начинается органогенез, опасность в плане эмбриотоксического и тератогенного действия представляют практически все лекарственные средства. Наиболее уязвимые органы - головной мозг, сердце, небная пластинка и внутреннее ухо. Для возникновения врожденного уродства необходимо, чтобы лекарственное средство с соответствующей тропностью было введено именно в период формирования данного органа. Известно, что соли лития вызывают пороки сердца только при приеме в период формирования сердечной трубки. При введении в более ранние или поздние сроки они не тератогенны. Ухо и почки закладываются у эмбриона одновременно. В связи с этим при дефектах слуха необходимо исследовать функции почек.

Между 4-й и 9-й нед лекарственные средства обычно не вызывают серьезных врожденных дефектов, но могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов и тканей. После 9-й нед структурные дефекты, как правило, не возникают. Возможны нарушения метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства. Примеры эмбриотоксического и тератогенного действия лекарственных средств приведены в табл. 2-1.

Таблица 2-1. Лекарственные средства, нарушающие рост и развитие плода

лекарственные средства	возможное нежелательное действие на плод
Адреноблокаторы	при применении на протяжении всей беременности - удлинение роста, гипогликемия и брадикардия
бензодиазепины, барбитураты, опиоидные анальгетики	лекарственная зависимость
пропранолол	неонатальная депрессия
противоэпилептические средства	высокий риск дефектов нервной трубки и выкидышей вследствие гипофибриногенемии; феноин и карбамазепин задерживают рост, вызывают лицевые дефекты; вальпровая кислота в дозе >1 г/сут оказывает гепатотоксическое действие
препараты лития	опасность кардиоваскулярной аномалии (Эбштейна-Бродского (неполная миграция трехстворчатого клапана))
гестероидные противовоспалительные средства	затянутое и закрытие артериального протока (начиная с II триместра гестации, хромосомные аномалии и кровотечение у плода)
кофеин	раниофациальная мальформация
ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы AT <sub>1</sub> -рецепторов ангиотензина II	полигидроамниоз, тубулярная нефропатия, атрезия легких и почек, контрактура конечностей, задержка развития затылочной кости с экзэнцефалией, в I триместре - в постнатальном периоде - длительная анурия и гипонатриемия
дексаметазон	Глюкокортикоиды
Антитиреоидные средства в больших дозах	Препараты андрогенов, анаболические стероиды

	стероиды
	гипотрофия, расщелины нёба, дефекты развития очной системы
гиперандрогенность	маласкулинизация женского плода

Окончание табл. 2-1

Лекарственные средства	Возможное нежелательное действие на плод
Препараты эстрогенов	Урогенитальные нарушения у мужского и женского плодов
Препараты ретиноидов	Краниофациальные и сердечно-сосудистые аномалии
Тетрациклины	Нарушение пигментации и деформация зубов, замедление роста
Аминогликозиды	Поражение внутреннего уха с риском глухоты и слуховых расстройств

### ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства транспортируются к циторецепторам и органам элиминации в форме комплексов с белками плазмы. Слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания - с кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином и липопротеинами (табл. 2-2). Адсорбция на белках обратима и происходит по принципу комплементарности при участии вандерваальсовых, водородных, ионных, дипольных сил взаимодействия. Ковалентные связи (алкилирование белков) возникают редко. Как известно, катионы аминов образуют с анионами карбоновых кислот в молекулах белков ионные и водородные связи, затем они дополнительно стабилизируются вандерваальсовыми связями. При взаимодействии лекарственных средств с ароматическими группами белков гидрофобные связи дополняются комплексообразованием с переносом заряда. Связывание с белками плазмы превращает водорастворимые лекарственные средства в липофильные.

Связанная с белками фракция лекарственного средства не оказывает фармакологического действия, но служит источником для пополнения активной свободной фракции, по мере того как последняя элиминируется из кровотока.

Более чем на 90% с белками связываются  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол, противосудорожное средство фенитоин, НПВС, антипсихотические средства хлорпромазин и галоперидол, анксиолитики хлордиазепоксид и диазепам, трициклические антидепрессанты, сердечный гликозид дигитоксин, мочегонное средство фуросемид. Специфические транспортные белки есть у витаминов, гормонов, железа.

Таблица 2-2. Белки плазмы крови и форменные элементы, связывающие лекарственные средства

Белки, форменные элементы	Лекарственные средства
Альбумины	Ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, фуросемид, пенициллины, пенициламины, сульфаниламиды
Липопротеины	Хлорпромазин, имипрамин, хинидин, тетрациклины
Кислый $\alpha_1$ - протеин	Лидокаин, празозин, пропранолол, имипрамин, хинидин, верапамил, дигоксин
Глобулины	Морфин, кодеин
Эритроциты	Местные анестетики, хлорпромазин, имипрамин, менадиона натрия кальций (викасол), нитрофураны

При высокой степени связи с белками действие лекарственных средств замедляется. Увеличение фракции  $\alpha_1$ -гликопротеина у больных инфарктом миокарда и острыми воспалительными заболеваниями снижает эффективность фармакотерапии пропранололом и лидокаином. Напротив, дефицит белков плазмы при недоношенности, гипотрофии детей, голодании, заболеваниях печени и почек, ожогах сопровождается ростом доли свободной фракции и усилением фармакологического эффекта.

Если лекарственное средство имеет выраженное сродство к тканевым белкам, его концентрация в крови оказывается ниже, чем в органах. Известно, что НПВС (фенилбутазон, диклофенак), интенсивно связываясь с белками синовиальной жидкости, через 12 ч после

приема накапливаются в воспаленных суставах. Концентрация сердечных гликозидов в миокарде в 4-10 раз больше, чем в крови. Цефалоспорины связываются в наибольшей степени с белками асцитической жидкости.

Связь с белками замедляет клубочковую фильтрацию лекарственных средств, но мало влияет на их секрецию в почечных канальцах и биотрансформацию.

Лекарственные средства могут конкурировать за связь с белками между собой и с естественными метаболитами организма. Так, лекарства - слабые кислоты, вытесняя билирубин, создают опасность энцефалопатии у новорожденных. Фармакологическая несовместимость, возникающая в результате взаимодействия лекарственных средств с белками плазмы, рассмотрена в лекции 48.

При высокой концентрации лекарственных средств места связывания на белках плазмы насыщаются. Белковая связь играет роль в возникновении аллергических реакций.

Лекарственные средства адсорбируются также на эритроцитах (местные анестетики, менадиона натрия бисульфит, нитрофураны) и тромбоцитах (серотонин).

Связывание лекарственных средств с белками плазмы зависит от многих факторов. В детском возрасте этот процесс происходит в меньшей степени, чем у взрослых (для лидокаина, пропранолола, фенитоина, диазепама, теофиллина, ампициллина), так как у детей менее активен синтез альбуминов и кислого  $\alpha_1$ -гликопротеина в печени, белки имеют качественно иную последовательность аминокислот, перегружены продуктами метаболизма (билирубином, жирными кислотами, стероидными гормонами).

В крови пожилых людей возрастает количество  $\alpha_1$ -гликопротеина, на 10-20% снижается содержание альбуминов. В связи с этим уменьшается доля свободной фракции лидокаина, вдвое повышается концентрация свободного напроксена.

Имеются сообщения о зависимости от пола степени связывания с белками антидепрессанта имипрамина, анксиолитика диазепама, антикоагулянта варфарина. У женщин связь лекарственных средств с белками модифицируют эстрогены. В III триместре беременности концентрация альбуминов в крови снижается на 1 г/100 мл, что уменьшает связывание лекарственных средств на 20%. Однако их пиковые концентрации все равно снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л).

Под генетическим контролем находятся расположение остатков сиаловой кислоты и композиция пептидной цепи в молекулах  $\alpha_1$ -гликопротеина, что также влияет на степень связывания лекарственных средств.

Растворимые в липидах лекарственные средства депонируются в жировой ткани, например, средство для наркоза тиопентал натрия после внутривенного введения быстро поступает в головной мозг и вызывает наркоз, но уже спустя 20-25 мин его основное количество оказывается в скелетных мышцах, а затем - в жировых депо. Из депо тиопентал натрия вновь медленно поступает в кровь и головной мозг, что вызывает депрессию и сонливость в посленаркозном периоде.

Для направленного транспорта лекарственных средств в зону патологического процесса применяют меченные антителами липосомы, капсулы из альбумина, эритроциты, магнитные микросферы. Модифицированные аутологичные эритроциты, несущие лекарственные средства, распознаются фагоцитами селезенки и печени, что можно использовать для создания высоких концентраций противоопухолевых средств при опухолях печени, антибиотиков при холецистите, хелатирующего средства дефероксамина при талассемии.

Перспективным транспортером лекарственных средств являются углеродные фуллерены - наносферы или нанотрубки  $C_{60}$ ,  $C_{70}$  или  $C_{90}$  с упорядоченно расположенными на поверхности химическими группами и полостью внутри. Размер фуллеренов составляет 0,3-0,8 нм. Фуллерены названы в честь английского инженера и дизайнера Р. Бакмистера Фуллера, создавшего геодезические конструкции по типу строения углеродных фуллеренов.

Фуллерены получают с помощью синтеза и путем извлечения из древних пластов земной коры (шунгиты). Химические группы подбирают таким образом, чтобы молекулы фуллеренов селективно связывались с циторцепторами и другими биологическими мишенями. В полость фуллеренов помещают молекулы лекарственных средств.

Лекарственные средства в составе комплексов с фуллеренами применяют для лечения гриппа, ВИЧ-инфекции, онкологических и нейродегенеративных заболеваний, остеопороза. Капсулы фуллеренов, заполненные радиоактивными средствами, вводят для радиоизотопной диагностики и местной лучевой терапии. Сами фуллерены независимо от присутствия лекарственных средств проявляют антиоксидантную, нейропротективную, противомикробную и противовирусную активность, препятствуют развитию атеросклероза, снижают артериальное давление (АД).

### Лекция 3. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Элиминация (от лат. *elimino, eliminatum* - «выносить за порог, удалять») - удаление лекарственных средств из организма в результате их биотрансформации и экскреции.

Лекарственные средства элиминируются только из центральной камеры. Лекарства, находящиеся в периферической камере, предварительно транспортируются в центральную камеру и только потом подвергаются элиминации.

Лекарственные средства элиминируются из плазмы согласно экспоненциальной кинетике первого порядка: выводится постоянная доля вещества за единицу времени. При работе систем элиминации в условиях насыщения возникает кинетика нулевого порядка: выводится постоянное количество вещества за единицу времени.

Элиминация лекарственных средств характеризуется рядом фармакокинетических параметров.

- Константа скорости элиминации - доля лекарственного средства, удаляемая за единицу времени (измеряется в процентах).
- Период полуэлиминации - время, за которое концентрация лекарственного средства в крови снижается наполовину ( $T_{1/2}$ ).
- Клиренс (от англ. *clearance* - «очищение») - объем жидких сред организма, освобождающихся от лекарственного средства в результате биотрансформации и экскреции (измеряется в мл/мин на кг массы тела).

Различают печеночный (метаболический, желчный) и почечный клиренсы. Метаболический клиренс зависит от состояния ферментных систем печени и интенсивности печеночного кровотока. Для элиминации лидокаина - местного анестетика и антиаритмического средства с быстрым метаболизмом в печени - основное значение имеет печеночный кровоток, для элиминации антипсихотических средств группы фенотиазина - активность ферментных систем детоксикации.

При повторном применении лекарственных средств в биофазе циторцепторов создается равновесное состояние, когда количество поступающего вещества равно количеству элиминируемого. При равновесном состоянии концентрация лекарственного средства колеблется в небольших пределах, а фармакологические эффекты проявляются в полной мере. Чем короче период полуэлиминации, тем скорее достигается равновесная концентрация и тем больше разница между максимальной и минимальной концентрацией. Обычно равновесное состояние наступает через 3-5 периодов полуэлиминации.

#### БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Биотрансформация представляет собой метаболические превращения лекарственных средств. В большинстве реакций образуются метаболиты, более полярные, чем исходные лекарственные средства. Полярные метаболиты хуже растворяются в липидах, но обладают хорошей растворимостью в воде, а значит, в меньшей мере подвергаются энтерогепатической циркуляции (выведению с желчью в кишечник и повторному всасыванию в кровь) и реабсорбции в почечных канальцах. Без биотрансформации одна терапевтическая доза снотворного средства фенобарбитала могла бы находиться в организме 100 лет.

Эндобиотики подвергаются превращениям под влиянием специфических ферментов, осуществляющих метаболизм их эндогенных аналогов. Ксенобиотики используют для метаболизма ферменты с малой субстратной специфичностью, например, окисляются при участии цитохрома P-450. Его предшественник появился у бактерий примерно 1,5 млрд лет назад. После расхождения путей эволюции растений и животных около 1,2 млрд лет назад у

животных возникли изоферменты цитохрома Р-450 3 и 4 для обезвреживания токсических веществ растений. Выход живых существ из моря на сушу около 400 млн лет назад сопровождался появлением большого числа новых видов растений, часть которых образовывала неизвестные ранее токсические продукты. У животных для безопасного питания этими растениями сформировались изоферменты цитохрома Р-450 1 и 2.

Биотрансформация ксенобиотиков происходит в печени (90-95%), слизистой оболочке тонкой кишки, почках, легких, надпочечниках, коже, крови. Наиболее изучены процессы биотрансформации на мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭПР) печени. При гомогенизации и ультрацентрифугировании клеток канальцы ЭПР разрываются и превращаются в функционально активные фрагменты - микросомы. Реакции биотрансформации протекают также в ядре, цитозоле, митохондриях, на плазматической мембране.

Процессы биотрансформации разделяются на две фазы. В реакциях первой фазы - метаболической трансформации - молекулы лекарственных средств подвергаются окислению, восстановлению или гидролизу. Большинство лекарственных средств преобразуется в неактивные метаболиты, но также могут появляться активные и токсические производные (табл. 3-1). В редких случаях изменяется характер фармакологической активности. Благодаря этому явлению был обнаружен один из первых антидепрессантов - ипрониазид. Изначально ипрониазид® использовали как противотуберкулезное средство, но потом обнаружили, что он обладает антидепрессивными свойствами. В реакции деалкилирования ипрониазид превращается в изониазид, который не оказывает антидепрессивного действия и используется только как противотуберкулезное средство.

Во второй фазе - реакциях конъюгации - к лекарственным средствам присоединяются ковалентной связью полярные фрагменты с образованием неактивных продуктов. Для активации полярных фрагментов необходимы затраты энергии.

Таблица 3-1. Активные метаболиты лекарственных средств

лекарственное средство	активный метаболит
прокаинамид	-Ацетилпрокаинамид
пропранолол	гидроксипропранолол
хлордiazепоксид	деметилхлордiazепоксид, нордiazепам, diaепам
дiazепам	хлордiazепам, оксaзeпам
мипрамин	дeзипрамин
митриптилин	хлортриптилин
теофиллин	кофеин
морфин	морфин
аскорбиновая кислота	аскорбиновая кислота
бензилбутазон	оксибензилбутазон
дигитоксин	дигитоксин
метилдопа	метилнорэпинефрин
пиренолактон	антрон

#### РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ Окисление

В ЭПР функционируют НАДФ- и НАД-зависимые дыхательные цепи, коферментами которых служат никотинамидадениндинуклеотидфосфат(НАДФ) и никотинамидадениндинуклеотид (НАД) соответственно. В НАДФ-зависимой системе терминальным переносчиком электронов служит цитохром Р-450 - мембраносвязанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ<sup>1</sup>. Цитохром Р-450 имеет строение гемопротейна: состоит из глобулярного белка и железопорфиринового комплекса (атом железа в степени окисления +3, порфириновый макроцикл, осевые лиганды). Буква Р в названии происходит от слова пигмент, число 450 означает, что восстановленный, связанный с оксидом углерода цитохром наиболее активно поглощает излучение с длиной волны 450 нм.

Цитохром Р-450 глубоко погружен в липидный бислой мембраны ЭПР и функционирует совместно с НАДФ-зависимой цитохром Р-450-редуктазой. Соотношение количества молекула

цитохрома Р-450 и редуктазы составляет 10:1. Активные центры этих ферментов ориентированы на цитоплазматическую поверхность ЭПР. Цикл окисления лекарственных средств при участии цитохрома Р-450 состоит из следующих реакций.

- Окисленный цитохром Р-450 соединяется с лекарственным средством.
- Комплекс «цитохром-лекарство» восстанавливается цитохром Р-450-редуктазой с использованием электрона НАДФН.
- Восстановленный комплекс «цитохром-лекарство» связывается с молекулярным (триплетным) кислородом.
- Кислород активируется электроном НАДФН (триплетный кислород становится синглетным).
- На финальном этапе один атом кислорода включается в молекулу окисляемого лекарственного средства, второй - в молекулу воды.
- Цитохром Р-450 регенерирует в исходную окисленную форму. НАД-зависимая дыхательная цепь включает цитохром  $b_5$ , НАДН-цитохром  $b_5$ -редуктазу и стероил-КоА-десатуразу. Гемсодержащий фермент цитохром  $b_5$  представляет собой двухдоменный белок. Глобулярный цитозольный домен связывается с редуктазой, короткая спирализованная гидрофобная цепь погружена в мембрану ЭПР. Электроны от НАДН переносятся редуктазой на окисленный атом железа цитохрома  $b_5$ . Стероил-КоА-десатураза катализирует образование двойных связей в жирных кислотах.

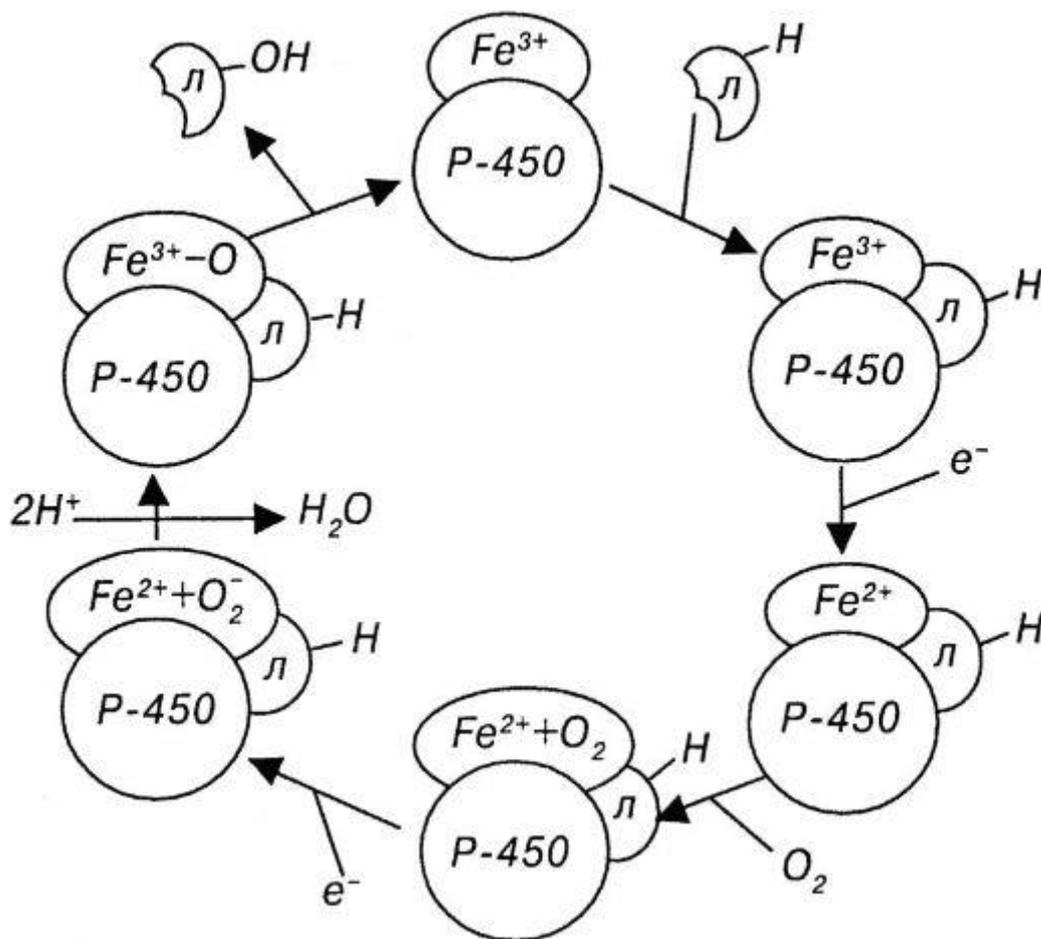


Рис. 3-1. Механизм окисления лекарственных средств при участии цитохрома Р-450

Суперсемейство цитохромов Р-450 поражает своими почти неограниченными метаболическими возможностями. Оно включает более 1000 клонированных вариантов, способных катализировать около 60 типов ферментативных реакций с тысячами субстратов, как эндогенных (стероиды, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, цитокины, биогенные амины), так и ксенобиотиков. В клетках человека обнаружено 18 семейств цитохрома Р-450, разделенных на 44 подсемейства. Названия изоферментов цитохрома Р-450 обозначаются символом СYP, первая цифра обозначает семейство, затем следует латинская буква, указывающая подсемейство, последняя цифра соответствует конкретному полипептиду. В

молекулах изоферментов одного семейства идентичны более 40% аминокислот, в молекулах одного подсемейства - более 55%.

Моноксигеназы включают кислород в окисляемые субстраты.

Метод фенотипирования позволяет установить субстратную специфичность изоферментов цитохрома Р-450 по соотношению концентраций неизмененного вещества и его метаболитов в крови.

Методом генотипирования с помощью полимеразной цепной реакции изоферменты идентифицируют по их генам, так как каждый изофермент кодируется одним из 53 генов, локализованных в разных локусах хромосом. Большинство реакций катализируют изоферменты цитохрома Р-450 семейств 1, 2 и 3 (рис. 3-2, табл. 3-2).

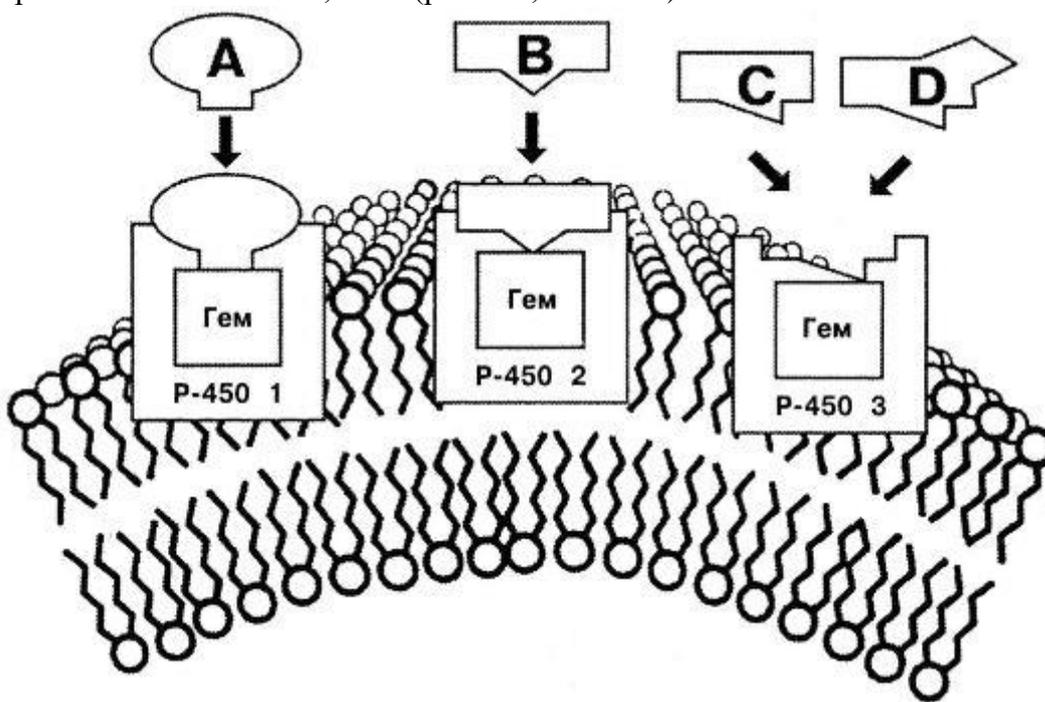


Рис. 3-2. Изоферменты цитохрома Р-450

Таблица 3-2. Содержание изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека, локализация в хромосомах, индукторы и ингибиторы

Изофермент цитохрома	Содержание в печени	Локус (хромосома)	Индукторы	Ингибиторы
A1	1	5q22-q24	Полициклические ароматические углеводороды (печеночных преобразуются в прогенные метаболиты)	
A2	3	5q22-qter	Фенитоин, барбитал, примидон, миприцин, циклические ароматические углеводороды, никотин	Мипрамин, оксамин, доксицилин, (ципрофлоксацин, оксацин), препараты интерферона, амитриптилин, тиклопидин, кларитромицин
B1	1	9q22-q22		
A6		9q13.2	Фенобарбитал	Зитонавир
B6	1	9q13.2	Фенитоин, барбитал, примидон	
C8	не определено	10q24.1	Фенобарбитал, примидон	
C9	8	10q24.1-24.3	Фенитоин, рифампицин	Пароксетин, флувоксамин

				ксетин, фенилбутазон, динексан, кетопрофен, амиодарон, астатин, зафирлукаст, эффирам, сульфаметоксазол, клотримазол, метронидазол
--	--	--	--	---

Окончание табл. 3-2

изофермент цитохрома	содержание в печени (абсолютные значения)	коэффициент индукции	индукторы	ингибиторы
C18	повышено	10		
C19		24.1-24.3	пенициллин, фенотиазид, рифампицин	мипрамин, флувоксамин, празол
D6	5	13.1		тиоридазин, галоперидол, пропранолол, кломипрамин, флуоксетин, цететин, сертралин, хинидин, фенол
E1		24.3-24.4	танол, пиразол, пиридин	сульфамиды, ритонавир
A4	8	22.1	пенициллин, фенотиазид, карбамазепин, фенитоин, пропранолол, кортикостероиды, фенобутин, фенобутон, фенобутон	флуоксетин, флувоксамин, цететин, амиодарон, хинидин, празол, зафирлукаст, эритромицин, эритромицин, хлорамфеникол, доксицилин, ципрофлоксацин, флуконазол, флуконазол, итраконазол, имазол, индинавир, нелфинавир, метронидазол
A5		22.1	пенициллин, фенотиазид, карбамазепин, фенитоин, рифампицин	флуконазол, клотримазол, метронидазол

Реакции окисления, катализируемые цитохромом P-450, могут расщепляться с образованием свободных радикалов кислорода и токсических промежуточных продуктов (эпоксидов, N-, S-окисей, альдегидов). Свободные радикалы и активные интермедиаты, инициируя перекисное окисление мембранных липидов, вызывают некроз клеток, мутации, тератогенный и эмбриотоксический эффекты, способствуют появлению неоантигенов, провоцируют канцерогенез и ускоряют старение. По этой причине не существует абсолютно безвредных ксенобиотиков.

Токсические продукты биотрансформации обезвреживаются конъюгацией с восстановленным глутатионом и ковалентным связыванием с альбуминами. Повреждение молекулы альбумина неопасно, так как этот белок синтезируется в печени со скоростью 10-16 г в день и присутствует в высоких концентрациях в ЭПР.

Ксенобиотики в процессе окисления могут разрушать цитохром P-450. Такие вещества получили название «суицидные субстраты». Свойствами суицидных субстратов обладают четыреххлористый углерод, галотан и парацетамол, преобразуемые цитохромом P-450 в свободные радикалы. Эффект этих веществ можно рассматривать не только как токсический, но и как протективный: под их влиянием элиминируются молекулы цитохрома P-450, генерирующие реакционно-способные метаболиты.

#### Восстановление

Реакции восстановления характерны для альдегидов, кетонов и карбоновых кислот. Многие реакции восстановления и окисления катализируются одним и тем же ферментом, так как они обратимы (например, восстановление-окисление продукта метаболизма этанола - ацетальдегида). Восстанавливаются окисленные метаболиты лекарственных средств: кетоны и карбоновые кислоты.

Ароматические соединения, содержащие нитрогруппу, подвергаются в анаэробных условиях нитроредукции. Промежуточные продукты этой реакции - нитрозо- и гидросиламинсоединения. В печени функционируют микросомальная и цитоплазматическая нитроредуктазы, в кишечнике - бактериальная нитроредуктаза.

Лекарственные средства с азогруппой восстанавливаются в первичные амины в микросомах печени и кишечной микрофлорой; например, салазодиметоксин, применяемый для лечения язвенного колита, расщепляется по азосвязи с образованием сульфаниламида и аминосалициловой кислоты.

## Гидролиз

Гидролиз необходим для биотрансформации лекарственных средств, имеющих строение сложных эфиров и замещенных амидов. Реакции гидролиза протекают в цитозоле и ЭПР гепатоцитов и эпителия кишечника, а также в крови при участии эстераз и амидаз. При гидролизе молекулы лекарственных средств распадаются на фрагменты, которые могут (чаще только один из фрагментов) проявлять фармакологическую активность.

В медицинской практике применяют пролекарства, активируемые гидролазами. Например, хлорамфеникол имеет горький вкус, поэтому в состав лекарственных форм для приема внутрь он входит в виде стеарата, а активное вещество образуется в кишечнике. В формы для инъекций хлорамфеникол включают в виде растворимого сукцината, который гидролизуетсся с высвобождением антибиотика под действием гидролаз тканей.

## РЕАКЦИИ КОНЬЮГАЦИИ

Из всех реакций конъюгации наибольшее значение имеет глюкуронирование - присоединение активированной уридиндифосфатом (УДФ) глюкуроновой кислоты к алифатическим, ароматическим спиртам, карбоновым кислотам, веществам с аминогруппой и сульфгидрильной группой. Глюкуронирование катализирует УДФ-глюкуронилтрансфераза. Этот фермент функционирует в ЭПР и цитозоле клеток печени, почек, кишечника, кожи. Семейство глюкуронилтрансфераз включает более 20 изоферментов (табл. 3-3).

O-, N- и S-глюкурониды хорошо растворяются в воде и экскретируются с мочой и желчью. Глюкурониды, экскретируемые с желчью, в кишечнике под влиянием бактериальной  $\beta$ -глюкуронидазы превращаются в исходные липофильные вещества и повторно всасываются в кровь, что дает начало энтерогепатической циркуляции. В энтерогепатическую циркуляцию вовлекаются стероидные гормоны, гликозиды наперстянки, хлорамфеникол.

Сульфатирование - перенос неорганического сульфата с 3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфата на гидроксильную группу алифатических спиртов и фенолов при участии цитозольного фермента сульфотрансферазы. Некоторые лекарственные средства в малых дозах образуют сульфоконъюгаты, в больших дозах - глюкурониды.

Таблица 3-3. Изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, их субстраты, локализация генов изоферментов

изофермент	субстраты	локализация генов
GT1A1	этилобутират, бупренорфин	q21-q23
GT1A2		
GT1A3		
GT1A4	мипрамин, amitриптилин, хлорпромазин, ламотриджин, пропептадин, кетотифен	
GT1A5		
GT1A6	парацетамол, ибупрофен, вальпроевая кислота, буметанид, фенол	
GT1A8	пропранолол	
GT12B	лиодезоксихолевая кислота	
GT12B	морфин, ибупрофен, кетопрофен, оксазепам	
GT12B	андростендиол	

GT12B		

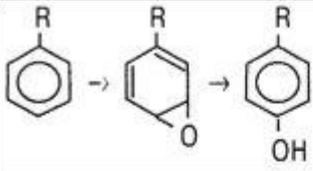
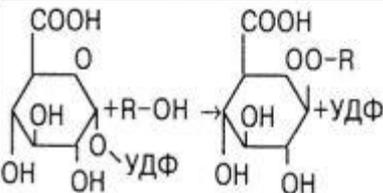
При ацетилировании ацетил-радикал переносится с коэнзима А (КоА) на молекулы аминов, гидразинов, сульфаниламидов. Реакцию катализирует ацетилтрансфераза цитозоля клеток. Ацетилированные метаболиты плохо растворяются в воде и медленно элиминируются.

Метилирование - перенос метила с S-аденозилметионина на лекарственное средство при участии метилтрансферазы. Это единственная реакция конъюгации, протекающая без образования полярных метаболитов.

Недавно было установлено, что в реакциях конъюгации могут образовываться токсические метаболиты: N-сульфоэфиры, N-ацетоксиариламины. Они алкилируют ДНК и вызывают мутагенез и канцерогенез.

Примеры реакций биотрансформации ксенобиотиков приведены в табл. 3-4.

Таблица 3-4. Реакции биотрансформации ксенобиотиков

Реакции		Лекарственные средства
<b>Окисление</b>		
Алифатическое гидроксилирование	$RCH_2CH_3 \rightarrow R\overset{OH}{C}HCH_3$	Ибупрофен, циклоспорин
Ароматическое гидроксилирование		Фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, пропранолол
O-деалкилирование	$ROCH_3 \rightarrow ROH + HC\overset{O}{\parallel}H$	Кодеин, индометацин
N-деалкилирование	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + HC\overset{O}{\parallel}H$	Морфин, кодеин, диазепам, имипрамин, теофиллин, эритромицин
Окислительное дезаминирование	$RCH_2NH_2 \rightarrow NH_3 + HC\overset{O}{\parallel}H$	Норэпинефрин, эпинефрин, диазепам
<b>Восстановление</b>		
Восстановление альдегидов, кетонов, кислот	$R_1\overset{O}{\parallel}CR_2 \rightarrow R_1\overset{OH}{C}HR_2$	Варфарин
Нитроредукция	$RNO_2 \rightarrow RNH_2$	Нитразепам, хлорамфеникол, нитрофураны, метронидазол
Азоредукция	$R_1N=NR_2 \rightarrow R_1NH_2 + R_2NH_2$	Салазодиметоксин*
<b>Гидролиз</b>		
Гидролиз эфиров	$R_1\overset{O}{\parallel}COR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	Ацетилсалициловая кислота, прокаин, суксаметония йодид (бромид, хлорид)
Гидролиз амидов	$R_1\overset{O}{\parallel}CNR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2NH_2$	Лидокаин, прокаинамид, индометацин
<b>Конъюгация</b>		
Глюкуронирование		Морфин, парацетамол, диазепам

Окончание табл. 3-4

Сульфатирование	$\text{ROH} \rightarrow \text{R-O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{-OH}$ <p>+</p> <p>3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфат</p> <p>+</p> <p>3'-фосфоаденозил-5'-фосфат</p>	Парацетамол, метилдопа, стероидные гормоны
Ацетилирование	$\text{RNH}_2 + \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{KoaS} \quad \text{CH}_3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{RNH} \quad \text{CH}_3 \end{array} + \text{Koa-SH}$ <p>ацетил-коэнзим А</p>	Клоназепам, гидралазин, сульфаниламиды, изониазид
Метилирование	$\text{R-X-H} \rightarrow \text{R-X-CH}_3$ <p>+</p> <p>S-аденозилметионин</p> <p>+</p> <p>S-аденозилгомоцистеин</p>	Норэпинефрин, эпинефрин, морфин

### ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Особенностью человека является относительно раннее появление в онтогенезе ферментных систем, обеспечивающих метаболизм лекарственных средств. Система ферментов печени начинает функционировать на 6-8-й нед гестации. Биотрансформация лекарств также происходит в плаценте. К моменту рождения могут окисляться многие химические соединения. Однако активность ферментов биотрансформации у детей составляет только 20-80% активности у взрослых. Так, активность изофермента 3A4 у новорожденных составляет 10%, у детей в возрасте 5 лет - 25% активности у взрослых. Реакции конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами в полной мере включаются в метаболизм лекарственных средств только к концу первого года жизни ребенка.

У новорожденных отмечаются качественные отличия реакций биотрансформации. В этом возрасте функционирует атипичный изофермент 3A7, преобладают реакции метилирования (так, теofilлин превращается в кофеин).

В пожилом возрасте метаболическая трансформация лекарственных средств (пропранолола, анксиолитиков, антидепрессантов) замедляется вследствие снижения на 18-25% массы паренхимы печени, перестройки ее структуры, накопления в гепатоцитах липофусцина, ухудшения печеночного кровотока, уменьшения активности цитохрома P-450. Реакции глюкуронирования обычно не нарушаются. У пожилых людей возможны качественные изменения реакций биотрансформации. Известно, что у лиц молодого возраста преобладает ацетилирование изониазида, а у пожилых людей - его окисление.

У женщин выше, чем у мужчин, активность CYP3A4, поэтому значительно быстрее элиминируются субстраты этого изофермента: эритромицин, верапамил, мидазолам. Эстрогены ингибируют CYP1A2 и CYP2D6, что замедляет инактивацию антипсихотического средства клозапина. В печени женщин медленнее протекает конъюгация салициловой кислоты с глицином.

Во время беременности биотрансформация ряда лекарственных средств (фенитоина, гидрокортизона) замедляется, так как гормоны прогестерон и прегнандиол ингибируют цитохром P-450 и глюкуронил-трансферазу. Кроме того, следует учитывать пониженное содержание альбуминов в крови беременных, увеличение у них объема распределения лекарственных средств, усиление почечной экскреции.

При голодании окисление лекарственных средств тормозится, так как возникает дефицит цитохрома P-450 и микросомальных белков, изменяется структура ЭПР печени. Напротив, реакции глюкуронирования при безбелковой диете усиливаются. Недостаток в пищевом рационе липотропных веществ - метионина, холина, витамина B<sub>12</sub> - сопровождается угнетением биотрансформации из-за жировой дистрофии печени. Полиеновые жирные кислоты, витамины А, В<sub>1</sub>, С и Е активируют биотрансформацию. Углеводы стимулируют глюкуронирование, серосодержащие аминокислоты - сульфатирование.

В состав табачного дыма входят как индукторы, так и ингибиторы биотрансформации. Так, кадмий и полициклические углеводороды повышают активность CYP1A1 легких и CYP1A2 печени, а оксид углерода, акролеин и синильная кислота угнетают реакции биотрансформации.

У больных гепатитом и циррозом печени уменьшается активность цитохрома P-450 и систем конъюгации, ухудшается белковосинтетическая функция печени, формируются портокавальные анастомозы (между воротной и нижней поллой веной).

Возможны индивидуальные колебания скорости биотрансформации, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом генов, кодирующих синтез ферментов биотрансформации. Диапазон колебаний очень широк: сравнительная активность изоферментов, кодируемых различными аллельными вариантами, может различаться в 10 раз. Полиморфные участки генов получили название «полиморфные маркеры». Изучением генетических особенностей, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику, занимается фармакогенетика. Фармакогенетическое исследование позволяет индивидуализировать выбор лекарственных средств и режим их назначения.

Наибольшим полиморфизмом обладают изоферменты 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4. Аллельные варианты изофермента 2D6 модифицируют окисление  $\beta$ -адреноблокаторов, кодеина, антипсихотических средств, антидепрессантов. Например, при генотипе CYP2D6\*1/\*1 стартовая доза  $\beta$ -адреноблокатора метопролола для лечения ХСН составляет 100-150 мг/сут, при генотипе CYP2D6\*1/\*4 - 75 мг/сут, при генотипе CYP2D6\*4/\*4 - 50 мг/сут. Аллельные варианты CYP2C9 влияют на метаболизм антагониста АТ<sub>1</sub>-рецепторов лозартана, антикоагулянта непрямого действия варфарина. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся носителями CYP2C9\*3, варфарин в дозе 5 мг/сут значительно чаще вызывает кровотечения, чем при генотипах CYP2C9\*1 и CYP2C9. Аллельные варианты изофермента 2C19 значительно изменяют антиагрегантную активность клопидогрела. При варианте гена CYP2C19\*2 снижается преобразование клопидогрела в активный метаболит, соответственно у больных инфарктом миокарда повышается риск тромбоза имплантированных стентов коронарных артерий. При варианте CYP2C19\*17 ускоряется окисление клопидогрела в активный метаболит с риском кровотечений. Фармакогенетические исследования позволяют предусмотреть риск развития поздних дискинезий при антипсихотической терапии. Максимальная опасность двигательных нарушений характерна для сочетания мутаций генов CYP1A2 и D<sub>3</sub>-рецепторов.

Хорошо известны ситуации, когда проявляются различия активности ацетилтрансферазы. При лечении туберкулеза изониазидом у части больных побочные эффекты не выявляются, а другие пациенты жалуются на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, боль за грудиной, раздражительность, инсомнию, у них могут возникать тахикардия, полиневрит. Побочное действие изониазида связано с его замедленным ацетилированием в печени, что требует уменьшения дозы.

В зависимости от скорости ацетилирования субстратов (изониазида, антиаритмического средства прокаинамида, вазодилатора гидралазина) выделяют группы медленных, средних и быстрых инактиваторов (ацетиляторов). Скорость ацетилирования мало сказывается на результатах лечения, но отражается на выраженности побочных эффектов. Медленным инактиваторам лекарственные средства назначают в уменьшенной дозе в комбинации с витамином В<sub>6</sub>.

Обнаружена положительная корреляция между медленным ацетилированием и заболеваемостью раком мочевого пузыря, между быстрым ацетилированием и заболеваемостью раком прямой кишки. Это объясняется тем, что ароматические амины подвергаются конъюгации с образованием N-глюкуронидов. Конъюгаты транспортируются в прямую кишку, где гидролизуются  $\beta$ -глюкуронидазой до N-гидроксисоединений. Последние в эпителии прямой кишки вступают в реакцию O-ацетилирования с образованием N-ацетоксиариламинов, способных повреждать ДНК через стадию нитрениевых ионов.

В США рекомендуют проводить фармакогенетические исследования перед назначением противосудорожного средства карбамазепина, психотропного средства атомoksetина, антикоагулянта варфарина, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ абакавира,

противоопухолевых средств меркаптопурина, иринотекана и тамоксифена, иммунодепрессанта азатиоприна.

#### **Лекция 4. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ) ПОСЛЕДСТВИЯ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В результате биотрансформации не только изменяются химическое строение и свойства лекарственных средств, но и меняется активность ферментов их метаболизма. Вещества-индукторы увеличивают активность ферментов и ускоряют биотрансформацию, а вещества-ингибиторы ее замедляют.

В настоящее время свойства индукторов выявлены у более чем 300 лекарственных средств. Как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полуэлиминации: фенobarбитал, противо-эпилептические средства (бензобарбитал, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин), анксиолитики, глюкокортикоиды, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Известны индукторы биотрансформации естественного происхождения, входящие в состав продуктов питания: фитонцид чеснока аллилсульфид, биологически активные вещества имбиря, черного перца, куркумы и некоторых сортов меда.

Индукторы типа фенobarбитала (противоэпилептические средства, анксиолитики) активируют транскрипцию генов, синтез нуклеиновых кислот, белков, ферментов, мембранных фосфолипидов, вызывают пролиферацию мембран ЭПР, стабилизируют лизосомы. Индукторы типа полициклических углеводов (входят в состав табачного дыма, образуются в пережаренном мясе) не увеличивают содержание компонентов ЭПР.

Индукторы могут стимулировать синтез различных изоферментов цитохрома P-450. Например, противоэпилептические средства, глюкокортикоиды и рифампицин увеличивают активность изофермента 3A4 (см. табл. 3-2, лекция 3). Возможна также индукция ферментов конъюгации - глюкуронилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы. Под влиянием индукторов биотрансформация ускоряется в 2-4 раза.

Лекарственные средства-индукторы применяют для ускорения биотрансформации токсических эндогенных веществ и ксенобиотиков, образующих безопасные метаболиты. Показания к лечебно-профилактическому назначению индукторов (фенobarбитала, бензобарбитала):

- резус-конфликт (активируется глюкуронилтрансфераза, ускоряется глюкуронирование билирубина - продукта метаболизма гемоглобина);
- наследственные гипербилирубинемии, когда в кровь поступает свободный липофильный билирубин, токсичный для ЦНС (индукторы для активации глюкуронилтрансферазы назначают беременной, после родов - новорожденному);
- гипervитаминоз D, тиреотоксикоз, гиперкортицизм (синдром Кушинга), эндогенные интоксикации (ожоговая болезнь, лучевая болезнь, травмы, почечная недостаточность, острая кишечная непроходимость, сепсис);
- аллергические состояния;
- хронические отравления ксенобиотиками, включая наркомании.

При назначении индукторов необходимо учитывать их нежелательные эффекты. Например, фенobarбитал подавляет синтез половых гормонов у плода и новорожденного, вызывает задержку полового развития и нарушает формирование головного мозга.

Отрицательные эффекты индукции - ускорение метаболизма эндогенных веществ (витаминов D, K, фолиевой кислоты, стероидных гормонов), привыкание и несовместимость с лекарственными средствами, в элиминации которых преобладает метаболический клиренс.

Описаны случаи рахитоподобной остеопатии у детей, больных эпилепсией и длительно получавших фенитоин или фенobarбитал. У пациентов, принимавших фенobarбитал или антибиотик рифампицин на фоне терапии варфарином, уменьшается концентрация этого антикоагулянта в крови с ослаблением противосвертывающего эффекта. При одновременном приеме индукторов дозу варфарина необходимо значительно повышать для достижения терапевтической концентрации. После отмены индукторов метаболизм варфарина замедляется,

его концентрация в крови увеличивается, что создает опасность тяжелого кровотечения, если вовремя не провести коррекцию дозы.

Индукторы цитохрома Р-450 могут стимулировать продукцию свободных радикалов и электрофильных интермедиатов, образующих ковалентные связи с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами. Эти вещества активируют перекисное окисление липидов, повреждают мембраны гепатоцитов и других клеток, вызывают образование неоантигенов, мутагенез и канцерогенез.

Вещества-ингибиторы биотрансформации обратимо или необратимо уменьшают активность различных ферментов метаболизма. К ингибиторам цитохрома Р-450 и глюкуронилтрансферазы относятся некоторые антидепрессанты, антиаритмическое средство хинидин, противоопухолевые средства, фторхинолоны, антибиотики хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин. Флавоноиды грейпфрута, лайма и помело заметно ингибируют изофермент 3А4. стакан сока грейпфрута способен снизить клиренс блокатора кальциевых каналов нифедипина вдвое, что сопровождается опасной артериальной гипотензией и тахикардией.

Ингибиторы холинэстеразы, снижая активность бутирилхолинэстеразы (псевдохлинэстеразы), усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (прокаина, тетракаина) и других сложных эфиров. Ингибитор альдегиддегидрогеназы дисульфирам пролонгирует токсическое действие ацетальдегида. Этот эффект используют для сенсibiliзирующей терапии хронического алкоголизма.

Ингибирование ферментов метаболизма может вызывать серьезные побочные эффекты. Хлорамфеникол потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид. Блокатор ксантиноксидазы аллопуринол может спровоцировать тяжелую интоксикацию азатиоприном и меркаптопурином.

## БИОТРАНСФОРМАЦИЯ И ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭНЗИМОПАТИЯХ

Атипичную реакцию на лекарственные средства, применяемые в терапевтических дозах, называют идиосинক্রазией (от греч. *idios* - «своеобразный», *syncrasis* - «смешение»). Одной из причин идиосинক্রазии к лекарственным средствам служат энзимопатии.

Различают явные и скрытые энзимопатии. При явных энзимопатиях нарушается течение биохимических процессов в организме, а также изменяются фармакокинетика и фармакодинамика. При скрытых энзимопатиях нарушения возникают только при приеме лекарственных средств.

При недостаточности каталазы (акаталазии) нарушается нейтрализация перекисей. Эта явная энзимопатия проявляется рецидивирующими изъязвлениями и атрофией десен, гангреной ротовой полости и носоглотки, выпадением зубов. Впервые акаталазию описал японский оториноларинголог Такахага: у 11-летней девочки после обработки полости рта раствором перекиси водорода\* не образовались пузырьки молекулярного кислорода, а цвет крови стал коричнево-черным. Люди, страдающие акаталазией, обладают высокой чувствительностью к алкогольным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этанола. Напротив, при отравлении метанолом нарушения у них менее выражены, так как замедляется превращение метанола в формальдегид.

К скрытым наследственным дефектам относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Установлено около 150 атипичных вариантов этого фермента. Согласно расчетам, носителями дефектов гена Г-6-ФД могут быть 200 млн человек. Известны эндемичные по этому состоянию районы: в Азербайджане, Таджикистане, арабских странах, Пакистане, Турции, Индокитае, Индии, Южной Америке недостаточность Г-6-ФД регистрируется более чем у 1% населения.

Г-6-ФД - ключевой фермент пентозофосфатного шунта, имеющего большое значение для нормального функционирования эритроцитов. В этом цикле образуется НАДФН, участвующий в восстановлении глутатиона (фактора антиперекисной защиты) и метгемоглобина (рис. 4-1).

При недостаточности Г-6-ФД лекарственные средства со свойствами сильных окислителей, транспортируемые эритроцитами, могут вызвать массивный гемолиз и спровоцировать

гемолитический криз. В число лекарств, опасных для людей с недостаточностью Г-6-ФД, входят некоторые местные анестетики, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, нитрофураны, сульфаниламиды, противомаларийные средства (хинин, хлорохин, примахин), хлорамфеникол, метилтиониния хлорид (метиленовый синий<sup>▲</sup>), препарат витамина К менадиона натрия бисульфит (викасол<sup>▲</sup>). Аналогично действуют вицин и конвицин - продукты гидролиза В-гликозидов конских бобов (боб садовый, *Vicia faba*).

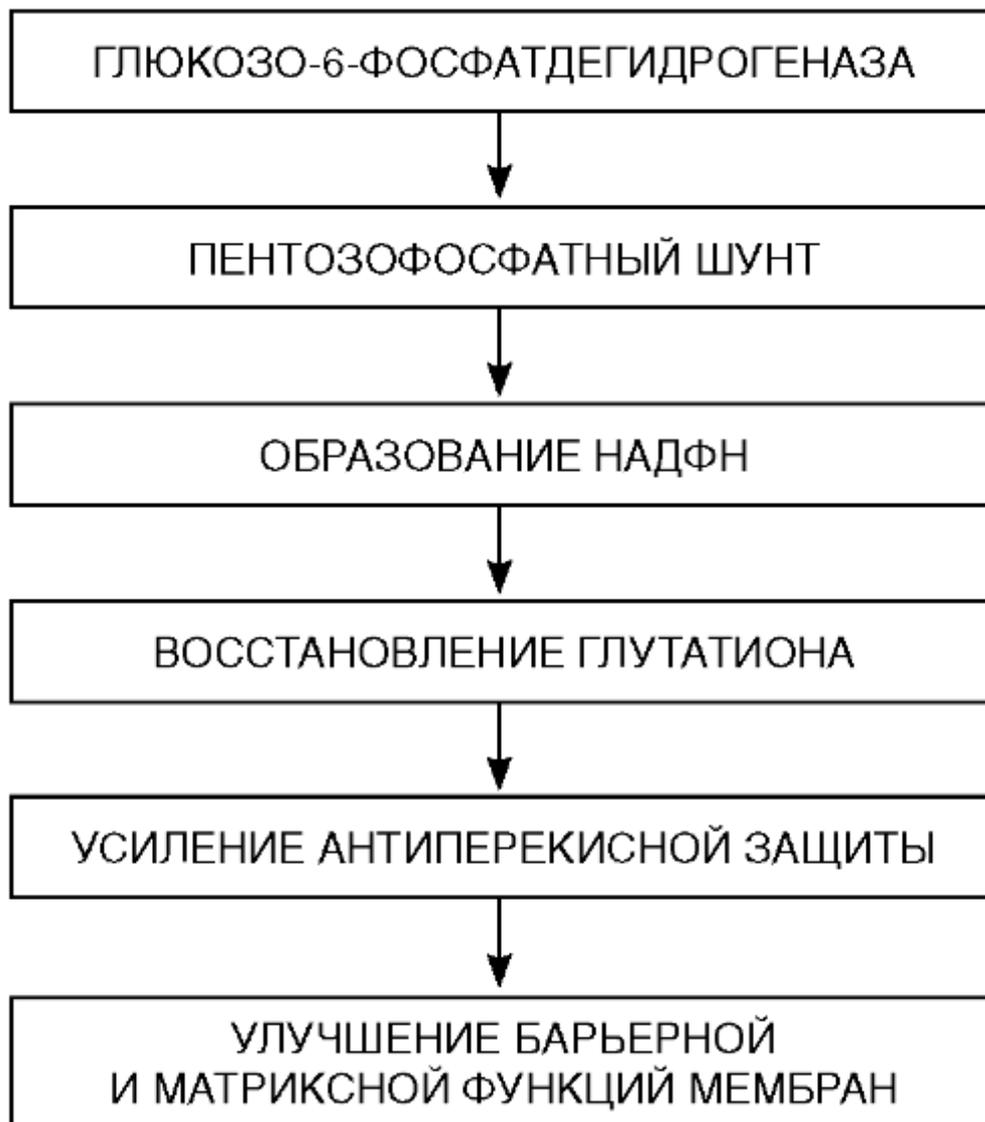


Рис. 4-1. Функции глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

По окислительной активности эти вещества в 10-20 раз превосходят аскорбиновую кислоту.

Гемолитическое состояние, возникающее у людей с дефектом Г-6-ФД при приеме перечисленных лекарственных средств или употреблении конских бобов и некоторых других продуктов, получило название «фавизм». Болезнь начинается внезапно. Появляются озноб, резкая слабость, сонливость, сосудистый коллапс, снижается количество эритроцитов, в результате интенсивного образования билирубина развивается желтуха. Для того, чтобы избежать этого состояния, люди с недостаточностью Г-6-ФД не должны принимать лекарственные средства со свойствами сильных окислителей. Кроме того, им следует избегать контакта с нафталином и необходимо исключить из рациона конские (садовые) бобы, красную смородину и крыжовник.

Примером скрытой энзимопатии служит также дефект бутирилхолинэстеразы крови. Бутирилхолинэстераза (псевдохлинэстераза) - гликопротеин, катализирующий гидролиз сложных эфиров. К этому классу химических веществ относится ряд лекарственных средств: миорелаксант суксаметония йодид (бромид, хлорид), местные анестетики прокаин, тетракаин, бензокаин. Атипичная бутирилхолинэстераза гидролизует их медленнее, чем нормальная форма.

Вследствие этого при применении суксаметония паралич дыхательной мускулатуры и остановка дыхания пролонгируются с 6-8 мин до 3-5 ч. Дефект гена бутирилхолинэстеразы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В европейской популяции количество людей, гетерозиготных по мутантному аллелю, составляет 2-4%, в гомозиготном состоянии дефектный ген находится у 0,03-0,05% европейцев.

Энзимопатия выявляется во время хирургических операций с применением суксаметония йодида (бромиды, хлориды). При отсутствии самостоятельного дыхания после истечения срока действия миорелаксанта определяют активность бутирилхолинэстеразы в крови, продолжая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Для лечения либо переливают донорскую кровь, содержащую активный фермент, либо вводят внутривенно препарат бутирилхолинэстеразы.

Безопасность лекарственных средств для различных этнических групп зависит от метаболического статуса популяций - количества людей с определенным фенотипом метаболизма лекарств. Данные фармакологической метаболической паспортизации необходимо учитывать как в моноэтнических странах, так и в странах, населенных различными национальными и расовыми группами.

#### ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства и их полярные метаболиты выводятся из организма с мочой, калом, выдыхаемым воздухом, секретами желез.

##### Почечная экскреция

В почках лекарственные средства подвергаются фильтрации, секреции и реабсорбции. Клубочковая фильтрация - ультрафильтрация воды с растворенными в ней веществами через поры капилляров почечных клубочков. Диаметр этих пор составляет 2-4 нм, они занимают 4-10% поверхности клубочка. Хорошо фильтруются не связанные с белками лекарства и их метаболиты с молекулярной массой не более 5 кДа. Лекарственные средства с молекулярной массой 60 кДа не фильтруются. В промежуточном диапазоне молекулярной массы скорость фильтрации невелика и зависит от физико-химических свойств лекарственного средства.

Скорость клубочковой фильтрации прямо зависит от кровоснабжения почек, АД и находится в обратной зависимости от коллоидно-осмотического давления крови и давления в капсуле клубочка.

Фильтрация замедляется при воспалительных и дегенеративных изменениях в клубочках, ухудшении почечного кровотока вследствие спазма почечных артерий, сердечной недостаточности, сосудистого коллапса, шока. Растворимые в липидах лекарственные средства фильтруются легче, чем водорастворимые, но затем подвергаются значительной реабсорбции в канальцах, так что их экскреция оказывается сравнительно небольшой.

В канальцах нефрона растворимые в липидах лекарственные средства реабсорбируются путем простой диффузии, при этом лекарства - слабые кислоты всасываются более интенсивно при кислой реакции мочи, лекарства - слабые основания - при щелочной реакции (табл. 4-1). В норме кислотность мочи составляет 4-6. Модификацией химического строения лекарственных средств можно влиять на степень их реабсорбции. Известно, что сульфаниламидные средства короткого действия сульфакарбамид и сульфазидол выводятся почками в активной форме и не реабсорбируются, создавая высокую бактериостатическую концентрацию в моче. Напротив, сульфадиметоксин и сульфален полностью реабсорбируются, что значительно пролонгирует их резорбтивные эффекты.

В проксимальных извитых канальцах происходит секреция лекарственных средств, обладающих свойствами как кислот, так и оснований. К первой группе относятся НПВС, мочегонные средства (фуросемид, гидрохлоротиазид), пенициллины, цефалоспорины. Лекарственные средства-основания - ганглиоблокаторы, миорелаксанты, трициклические антидепрессанты, хинидин, хинин. Секрецию осуществляют транспортеры органических анионов и катионов. Это суперсемейство  $\text{Na}^+$ -независимых транспортных полипептидов, включающее 6 семейств и 13 подсемейств. У человека функционируют 36 белков-транспортеров. В щеточной каемке нефроцитов локализован гликопротеин Р, с помощью которого лекарственные средства экскретируются в просвет канальцев.

Таблица 4-1. Экскреция лекарственных средств в зависимости от рН мочи

экскреция выше в щелочной	экскреция выше в кислой
---------------------------	-------------------------

минокислоты	идокаин
арбитураты	мипрамин
алицилаты	лорфин
Фенилбутазон	одеин
цетазоламид	инидин
трептомицин	инин
сульфаниламиды	лорохин

Лекарственные средства могут конкурировать между собой и с метаболитами организма за связь с белками-транспортёрами. Это имеет клиническое значение, если секреция подвергается более 80% лекарства, у больного снижена скорость клубочковой фильтрации или нарушена реабсорбция. Известно, что фуросемид, замедляя секрецию индометацина и аминогликозидов, усиливает выраженность их побочных эффектов. Мочегонные средства уменьшают секрецию мочевой кислоты, что вызывает гиперурикемию и может спровоцировать обострение подагры.

У детей функции почек и экскреция лекарственных средств с мочой снижены по сравнению с соответствующими показателями у взрослых. Так, почечный кровоток у новорожденных составляет 5-6% минутного объема крови, а у взрослых - 15-25%. Скорость клубочковой фильтрации у детей достигает такого же уровня, как у взрослых, только к 2-2,5 мес жизни. Реабсорбция лекарственных средств в детском возрасте снижена вследствие уменьшенного количества нефронов и незрелости транспортных систем. Секреция лекарственных средств в полной мере формируется только с 8 мес жизни.

В пожилом возрасте развивается атеросклероз сосудов почек, на 30% снижается количество функционирующих нефронов, уменьшаются скорость клубочковой фильтрации и активность канальцевой секреции. Эти нарушения замедляют выделение почками многих лекарственных средств - ацетилсалициловой кислоты, фенилбутазона, дигоксина, антиаритмического средства прокаинамида, многих антибиотиков (цефалоспоринов, аминогликозидов).

Установлены гендерные различия экскреции лекарственных средств. У женщин ниже активность гликопротеина Р. Во время беременности экскреция лекарственных средств ускоряется, так как почечный кровоток становится вдвое интенсивнее, скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 70%. Появляется тенденция к повышению рН первичной мочи.

Серьезную проблему представляет применение лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью, когда изменяются многие константы элиминации. В клинической практике для коррекции режима дозирования у таких больных используют номограммы. Они позволяют рассчитывать почечный клиренс лекарственных средств исходя из клиренса креатинина.

Скорость экскреции лекарственных средств значительно меняется при гемодиализе и перитонеальном диализе. Например, период полуэлиминации фенобарбитала при тяжелой почечной недостаточности достигает 115 ч, а при гемодиализе он снижается до 8 ч. Лекарственные средства с низкой молекулярной массой (до 500 Да) хорошо проходят через диализную мембрану, крупные молекулы (гепарин натрия, ванкомицин) элиминируются в незначительных количествах. Эффективность диализа также невелика для жирорастворимых веществ, лекарств с большим объемом распределения (дигоксина) и для веществ, связанных с белками. Интенсивно выводятся при диализе салицилаты, теofilлин, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, сульфаниламиды, триметоприм, изониазид.

#### Другие пути экскреции

В полость желудка выделяются лекарственные средства со свойствами оснований (морфин). Экскреция в желчь происходит через мембраны гепатоцитов путем фильтрации (глюкоза, ионы) и активной секреции при участии гликопротеина Р (дигоксин, ампициллин, рифампицин, тетрациклин, эритромицин). Концентрация в желчи этих лекарственных средств в 10-100 раз выше, чем в крови.

С фекалиями выводятся вещества, не всосавшиеся в кишечнике (например, сульфиды тяжелых металлов), а также выделенные с желчью и стенкой самого кишечника. Растворимые в липидах лекарственные средства и их глюкурониды после гидролиза  $\beta$ -глюкуронидазой кишечных бактерий могут участвовать в энтерогепатической циркуляции.

С выдыхаемым воздухом удаляются летучие и газообразные вещества (этанол, средства для ингаляционного наркоза). Бронхиальные железы выводят анионы йода, брома, камфору. Эти вещества, раздражая бронхи, повышают их секреторную функцию и оказывают отхаркивающее действие.

Слюнными и потовыми железами экскретируются йодиды, бромиды, препараты железа, барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, некоторые антибиотики. Возможно раздражение кожи экскретируемыми веществами: при хроническом отравлении бромидами появляется угреподобная сыпь - бромодерма. Выделение железа потовыми железами пропорционально интенсивности потоотделения и может стать причиной гипохромной анемии.

Через слезные железы выводятся антибиотики и сульфаниламиды, что находит практическое применение в офтальмологии.

При грудном вскармливании необходимо учитывать выделение лекарственных средств молочными железами. Молоко имеет слабокислую реакцию ( $pH=6,5-7,0$ ), поэтому эпителий молочных желез более проницаем для лекарств основного характера, которые могут накапливаться в молоке. Так, соотношение концентраций в молоке и плазме для антибиотика со свойствами основания - эритромицина равно 7, а для антибиотика кислого характера - бензилпенициллина - только 0,2. Проникновение лекарственных средств в молоко зависит также от их концентрации в крови и степени связывания с белками. Основной тип транспорта через эпителий молочных желез - простая диффузия, иногда происходит активный транспорт с помощью специфических белков. Молоко представляет собой жировую эмульсию, поэтому растворимые в липидах лекарственные средства (барбитураты) концентрируются в жировой фракции.

Прием многих лекарственных средств (солей лития, хлорамфеникола, изониазида, цитостатиков, диагностических радиоактивных препаратов) противопоказан при грудном вскармливании из-за опасности токсического действия на ребенка. Кроме того, даже малые концентрации лекарств в молоке могут вызвать у детей аллергические реакции.

## Лекция 5. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика состоит из первичной и вторичной фармакологических реакций. Первичная фармакологическая реакция - взаимодействие лекарственного средства с циторецепторами. Взаимодействие с циторецепторами необходимо для развития вторичной фармакологической реакции в виде изменений метаболизма и функций клеток.

Одна и та же первичная фармакологическая реакция может приводить к различным вторичным изменениям. Например, активация  $\alpha$ -адренорецепторов норэпинефрином вызывает расширение зрачков и сужение сосудов. В основе одной и той же вторичной фармакологической реакции могут лежать различные первичные механизмы. Так, спазм бронхов возникает при активации м-холинорецепторов ацетил-холином или  $H_1$ -рецепторов гистамином.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ЦИТОРЕЦЕПТОРАМИ

Циторецепторы (от греч. *kytos* - «сосуд, клетка»; лат. *recipere* - «получать») - биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с биологически активными веществами, включая лекарственные средства. Они созданы природой для эндогенных лигандов: гормонов, факторов роста, нейромедиаторов, аутокоидов. Большинство лекарственных средств взаимодействует с циторецепторами. Нерцепторным механизмом действия обладают осмотические мочегонные средства, кровезаменители, комплексообразователи.

Циторецепторы имеют химическое строение липопротеинов, гликопротеинов, металлопротеинов, нуклеопротеинов. Взаимодействие циторецепторов с ксенобиотиками возможно благодаря сходству стереохимической композиции лекарственных средств и биологически активных веществ организма.

Концепцию циторецепторов предложили Пауль Эрлих и Джон Лэнгли в начале XX в. П. Эрлих считал, что функции рецепторов выполняют молекулярные боковые цепи клеточной протоплазмы, способные воспринимать питательные вещества и токсины. Боковые цепи,

циркулирующие в крови, образуют антитоксины (антитела). Рецепторами являются также «крайние образования» чувствительных клеток. Они превращают физическую или химическую энергию раздражения в возбуждение чувствительных нервов. Дж. Лэнгли установил, что яд кураре устраняет сокращение скелетных мышц, вызываемое никотином, но не изменяет возбуждающий эффект электрического тока. Развитие радио-нуклидных методов в 1970-е гг. позволило визуализировать циторекцепторы и создать модели для их изучения. В современной практике для идентификации циторекцепторов используют методы молекулярной генетики и компьютерное моделирование.

В структуре циторекцепторов присутствуют домен для связывания лигандов и эффекторный домен. Активные (ортостерические) центры циторекцепторов образованы функциональными группами аминокислот, фосфатидов, нуклеотидов, сахаров.

Лекарственные средства устанавливают с циторекцепторами непрочные физико-химические связи: вандерваальсовы, ионные, водородные, дипольные по принципу комплементарности (активные группы лекарственного средства взаимодействуют с соответствующими группами активного центра циторекцептора).

Необратимые ковалентные связи с циторекцепторами образуют лишь немногие вещества: необратимые ингибиторы холинэстеразы, тяжелые металлы, цитостатики. Все они высокотоксичны.

По отношению к циторекцепторам лекарственные средства обладают аффинитетом (от лат. *affinis* - «родственный») и внутренней активностью. Аффинитет (сродство) рассматривают как способность образовывать комплекс с циторекцепторами. Внутренняя активность направлена на создание активной стереоконформации рецептора, приводящей к появлению клеточного ответа. В зависимости от выраженности аффинитета и наличия внутренней активности различают две группы лекарственных средств.

- Агонисты (от греч. *agonistes* - «соперник», *agonia* - «борьба»), или миметики (от греч. *mimemai* - «подражать»), - лекарственные средства с умеренным аффинитетом и высокой внутренней активностью. Полные агонисты вызывают максимально возможный клеточный ответ, частичные (парциальные) агонисты вызывают менее выраженную клеточную реакцию.

- Антагонисты (греч. *antagonisma* - «соперничество», *anti* - «против», *agonia* - «борьба»), или блокаторы, - лекарственные средства с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют циторекцепторы от действия эндогенных лигандов и препятствуют развитию клеточного ответа, усиливают эффекты других, не заблокированных циторекцепторов. Лекарственные средства, блокирующие активные центры циторекцепторов, являются конкурентными антагонистами биологически активных веществ.

Возможно сочетание в фармакодинамике одного лекарственного средства свойств агониста и антагониста. Агонисты-антагонисты активируют одни циторекцепторы и блокируют другие.

Циторекцепторы активируются только в начальный момент взаимодействия с лекарственными средствами. Для агонистов характерна высокая константа диссоциации комплекса «лекарство-циторекцептор». Комплекс агонист-циторекцептор недолговечен, и после диссоциации молекула лекарственного средства может повторно активировать циторекцептор. Антагонисты, обладая высоким аффинитетом, более продолжительно связываются с циторекцепторами. При этом в первый момент взаимодействия возможна активация циторекцептора, после чего наступает длительный период блокирования.

Лекарственные средства присоединяются также к аллостерическим центрам циторекцепторов, что модифицирует структуру активных центров и изменяет их реакцию на лекарства или эндогенные лиганды. В зависимости от направленности этих изменений, аллостерические центры могут быть позитивными и негативными. Пример позитивных аллостерических рецепторов - бензодиазепиновые рецепторы, повышающие аффинитет ГАМК-рецепторов типа А. Негативные аллостерические рецепторы - участки связывания пикротоксина, уменьшающие эффекты  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

На мембране одной и той же клетки могут присутствовать более 20 типов циторекцепторов с различным функциональным значением. Клеточный ответ на активацию различных циторекцепторов является алгебраической суммой вызываемых ими независимых реакций.

Функционируют 4 основных типа циторекцепторов (рис. 5-1):

- рецепторы-протеинкиназы;
- рецепторы, ассоциированные с ионными каналами;
- рецепторы, ассоциированные с G-белками;
- рецепторы - регуляторы транскрипции.

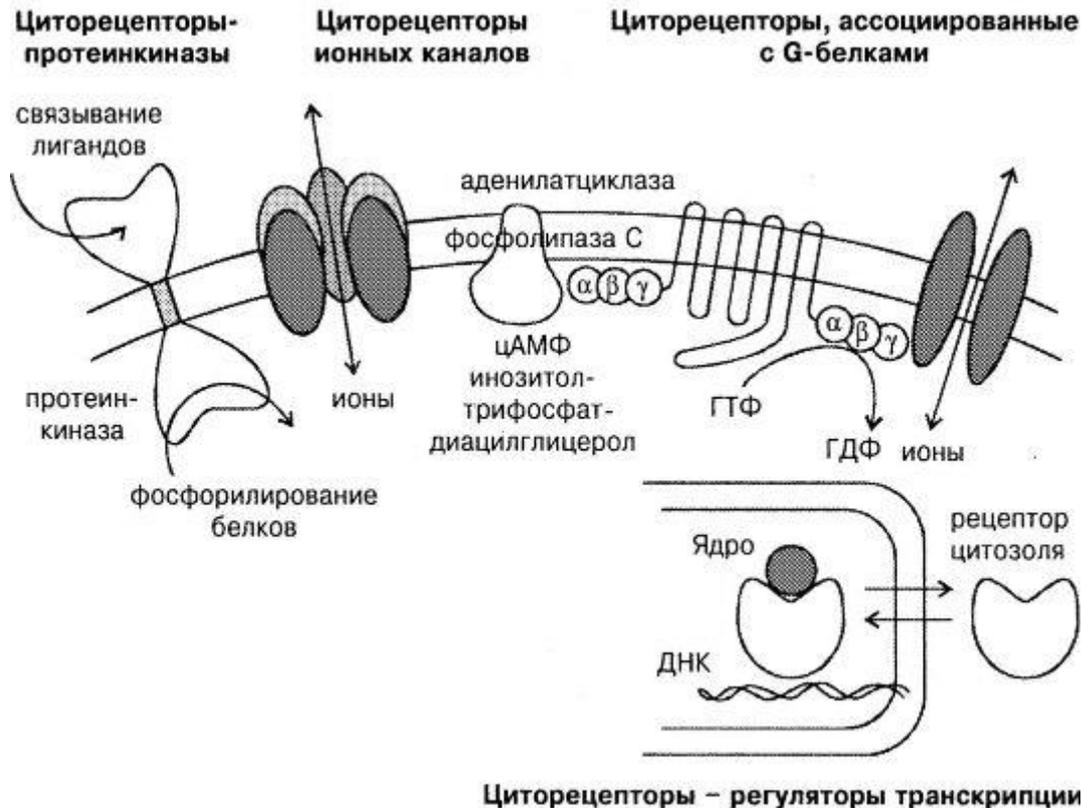


Рис. 5-1. Циторецепторы

#### Циторецепторы-протеинкиназы

Циторецепторы-протеинкиназы связаны с плазматической мембраной клеток. Они имеют внеклеточный домен для взаимодействия с лигандами и внутриклеточный каталитический домен - протеинкиназу. Оба домена соединены внутримембранной цепью, состоящей из гидрофобных аминокислот. Рецепторы-протеинкиназы фосфорилируют различные белки клеток: киназы, регуляторные и структурные белки. Чаще всего фосфат присоединяется к остаткам тирозина белков-мишеней. Примеры циторецепторов-протеинкиназ - рецепторы инсулина, цитокинов, эпидермального и тромбоцитарного факторов роста.

#### Циторецепторы, ассоциированные с ионными каналами

Циторецепторы, ассоциированные с ионными каналами, изменяют проницаемость мембран для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Cl}^-$ . При действии лигандов на такие рецепторы возникает мгновенный клеточный ответ в виде деполяризации или гиперполяризации мембраны.

- Рецепторы, вызывающие деполяризацию мембраны и активацию функций клеток (увеличивают проницаемость для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ ): н-холинорецепторы, некоторые рецепторы глутаминовой кислоты, 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы.

- Рецепторы, вызывающие гиперполяризацию и торможение функций клеток (увеличивают проницаемость для  $\text{Cl}^-$ ): ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и рецепторы глицина.

#### Циторецепторы, ассоциированные с G-белками

Это группа интегральных мембранных белков с характерной вторичной структурой, включающей семь трансмембранных доменов, соединенных тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями. N-конец имеет внеклеточную локализацию, С-конец расположен на внутренней поверхности мембраны. Белковая цепь циторецепторов, ассоциированных с G-белками, содержит большое количество остатков цистеина, связанных дисульфидными мостиками. Внеклеточные петли, выполняя регуляторную функцию, ответственны за распознавание и связывание лигандов. G-белки, расположенные на внутренней поверхности мембраны, передают информацию от внеклеточного регуляторного домена к эффекторной

системе, используя энергию гуанозинтрифосфата (ГТФ). Внеклеточные и трансмембранные домены согласованно участвуют в связывании лигандов и активации циторепторов.

G-белки имеют строение тримеров и состоят из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц. Когда  $\alpha$ -субъединица связывается с молекулой ГТФ, G-тример диссоциирует на  $\beta\gamma$ -субъединицу и комплекс  $\alpha$ -ГТФ. Диссоциированные субъединицы активируют или ингибируют эффекторные системы клеток.

Эффекторные системы представлены аденилатциклазой, фосфолипазами A<sub>2</sub>, C и D, белками ионных каналов, транспортными белками. При активации ферментов образуются внутриклеточные биологически активные вещества - вторичные мессенджеры (от англ. *messenger* - «вестник, посредник»). Они запускают каскад биохимических и функциональных изменений в клетке. Аденилатциклаза

Аденилатциклаза превращает аденозинтрифосфат (АТФ) во вторичный мессенджер - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Рецепторы, ассоциированные с аденилатциклазой, могут ее активировать (R<sub>s</sub>) или ингибировать (R<sub>i</sub>). К рецепторам, активирующим аденилатциклазу, относятся:

- $\beta$ -адренорецепторы;
- D-рецепторы 1-го и 5-го типа;
- 5-НТ-рецепторы 4, 6, 7-го типа;
- H<sub>2</sub>-рецепторы;
- A<sub>2</sub>-рецепторы (рецепторы аденозина);
- V<sub>2</sub>-рецепторы (рецепторы вазопрессина). К ингибирующим рецепторам относятся:
- $\alpha_2$ -адренорецепторы;
- D<sub>2</sub>-рецепторы;
- 5-НТ-рецепторы 1-го и 5-го типа;
- м-холинорецепторы 2-го и 4-го типа;
- A<sub>1</sub>-рецепторы;
- опиоидные рецепторы.

#### Фосфолипазы

Фосфолипаза C катализирует гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата. Этот минорный фосфолипид клеточных мембран представляет собой эфир шестиатомного спирта инозитола с диацилглицеролом (ДАГ), имеющим 2 остатка жирных кислот (одна из них - арахидоновая кислота). Продукты реакции - вторичные мессенджеры инозитолтрифосфат (ИФ<sub>3</sub>) и ДАГ. Одна молекула ИФ<sub>3</sub> способствует выделению 20 ионов кальция из ЭПР. Ca<sup>2+</sup> связывается с кальмодулином, затем комплекс «Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин» активирует киназу легких цепей миозина. Фосфорилирование легких цепей миозина активирует образование актомиозина с последующим сокращением гладких мышц.

ДАГ активирует протеинкиназу C и Ca<sup>2+</sup>-кальмодулинзависимую протеинкиназу II. Протеинкиназа C, фосфорилируя ферменты, белки ионных каналов и транспортные системы, стимулирует рост и деление клеток, выделение нейромедиаторов и гормонов.

C фосфолипазой C связаны следующие рецепторы:

- $\alpha_1$ -адренорецепторы;
- 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы;
- м-холинорецепторы 1-го и 3-го типа;
- H<sub>1</sub>-рецепторы;
- P<sub>2Y</sub>-рецепторы (пуриновые);
- V<sub>1</sub>-рецепторы;
- AT<sub>1</sub>-рецепторы;
- рецепторы окситоцина;
- ССК-рецепторы (рецепторы холецистокинина).

Фосфолипаза A<sub>2</sub> участвует в гидролизе фосфатидилхолина с высвобождением арахидоновой кислоты - субстрата для синтеза простагландинов, тромбоксанов, простаглицлина, лейкотриенов.

Фосфолипаза D отщепляет от фосфатидилхолина фосфатидную кислоту. Последняя мобилизует ионы кальция из ЭПР, после чего превращается в ДАГ.

Циторепторы - регуляторы транскрипции

Циторецепторы - регуляторы транскрипции взаимодействуют с тиреоидными, стероидными гормонами, витамином D и ретиноидами. Транспортные белки крови передают лиганды клеточным белкам, затем комплексы поступают в ядро. Функции таких рецепторов - активация или ингибирование транскрипции генов.

Известны и другие типы циторецепторов. Например, рецепторы предсердного натрийуретического пептида, ассоциированные с гуанилатциклазой, повышают продукцию вторичного мессенджера - циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ).

Рецепторную функцию выполняют также мембраносвязанные и растворимые ферменты [дигидрофолатредуктаза, ацетилхолинэстераза, моноаминоксидаза (МАО), циклооксигеназа (ЦОГ)], транспортные белки (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимая АТФаза) и структурные белки (тубулин).

Основные циторецепторы, их агонисты, антагонисты и механизмы функционирования представлены в табл. 5-1.

#### ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Местное и резорбтивное действие

*Местное действие* - эффекты лекарственных средств в месте применения, например, потеря болевой и температурной чувствительности под влиянием местных анестетиков; боль, гиперемия, отек кожи в области нанесения раздражающих средств; сужение зрачков при применении пилокарпина в форме глазных капель.

Таблица 5-1. Циторецепторы

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
ГАМК	ГАМК <sub>A</sub> (ИК), изоформы α, β, γ, δ	Мусцимол, изогуваин	Бикикуллин, пикротоксин	↑ проницаемости для Cl <sup>-</sup>
	ГАМК <sub>B</sub> (G)	Баклофен	2-Гидроксисаклофен	↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup>
Глицин	Субъединицы α и β (ИК)	β-Аланин, таурин	Стрихнин	↑ проницаемости для Cl <sup>-</sup>
Глутаминовая кислота	AMPA (ИК)	α-Амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (квисвалат)	-	↑ проницаемости для Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup>
	Каннатные (ИК)	Домоиксовая кислота	-	↑ проницаемости для Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup>
	NMDA <sub>1,2A-D</sub> (ИК)	N-метил-D-аспарат	Кетамин, фенциклидин	↑ проницаемости для Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup>
	NMDA с субъединицей NR2B (ИК)		Ифенпродил, элипродил	
	Метаботропные рецепторы mGlu1-8 (G)	mGlu1,5: 3,5-дигидрокси-фенилглицин mGlu2,3: (2R, 4R)-4-аминопирролидин-2,4-дикарбоксилат mGlu4,6,7,8: (RS)-4-фосфофенилглицин		- (2S)-α-этилглутаминовая кислота (RS)- α-метил-серин-O-фосфат

*Продолжение табл. 5-1*

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
Ацетилхолин	H (ИК)	Никотин, цитизин, элибатидин	$\alpha$ -Бунгаротоксин	$\uparrow$ проницаемости для $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ и $\text{Ca}^{2+}$
	$M_{1-5}$ (G)	Ареколин, оксотреморин	$M_1$ : пирензепин; $M_2$ : метоктрамин; $M_3$ : гексагидросилади- фенидол; $M_4$ : тропикамид	$M_1, M_2, M_3$ : $\uparrow$ концентра- ции ИФ $_3$ и ДАГ; $M_2, M_3$ : $\downarrow$ концентрации цАМФ, $\uparrow$ проницаемости для $\text{K}^+$
Дофамин	$D_{1-5}$ (G)	$D_1$ : бромокриптин $D_2$ : 7-гидрокси-(2-N,N- дипропиламин)-тетралин	$D_2$ : сульпирид, мето- клопрамид	$D_1, D_2$ : $\uparrow$ концентрации цАМФ; $D_2$ : $\downarrow$ концентрации цАМФ, $\uparrow$ проницаемости для $\text{K}^+$ и $\downarrow$ для $\text{Ca}^{2+}$
Норадrenalин	$\alpha_{1a, b, d}$ (G)	Эпинефрин, норэпинеф- рин ( $\geq$ НЭ); фенилэфрин	Празозин	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
	$\alpha_{2a, c}$ (G)	Эпинефрин, норэпинеф- рин ( $\geq$ НЭ); клонидин	Йохимбина гидро- хлорид	$\downarrow$ концентрации цАМФ, $\uparrow$ проницаемости для $\text{K}^+$ и $\downarrow$ для $\text{Ca}^{2+}$
	$\beta_{1-3}$ (G)	Эпинефрин, норэпинеф- рин: $\beta_1$ : Э-НЭ; $\beta_2$ : Э>> НЭ; $\beta_3$ : НЭ> Э	$\beta_1$ : атенолол; $\beta_2$ : бутоксамин	$\uparrow$ концентрации цАМФ

## Продолжение табл. 5-1

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
Серотонин	$5\text{-HT}_{1A, 2}$ (G)	$5\text{-HT}_{1A}$ : 8-гидрокси-(2- N,N-дипропиламин)- тетралин; $5\text{-HT}_{1B}$ , $5\text{-HT}_{1D}$ : суматрип- тан	-	$\downarrow$ концентрации цАМФ, $\uparrow$ проницаемости для $\text{K}^+$
	$5\text{-HT}_{2A, C}$ (G)	$\alpha$ -Метил-5-серотонин	Кетансерин, ритан- серин	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
	$5\text{-HT}_2$ (ИК)	2-Метил-5-серотонин	Трописетрон	$\uparrow$ проницаемости для $\text{Na}^+$ и $\text{K}^+$
	$5\text{-HT}_{4, 7}$ (G)	$5\text{-HT}_4$ : рензаприд	-	$5\text{-HT}_{4, 6, 7}$ : $\uparrow$ концентрации цАМФ $5\text{-HT}_7$ : $\downarrow$ концентрации цАМФ
Гистамин	$H_1$ (G)	2-Метилгистамин	Дифенгидрамин, про- метазин	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
	$H_2$ (G)	Димаприл	Ранитидин, фамоти- дин	$\uparrow$ концентрации цАМФ
	$H_3$ (?)	R- $\alpha$ -метилгистамин, имет- тит	Йодофенпролит	-
Вазопрессин	$V_{1A, 2}$ (G)	-	-	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
	$V_2$ (G)	d[Arg <sup>6</sup> ]вазопрессин	-	$\uparrow$ концентрации цАМФ
Окситоцин	(G)	[Тир <sup>4</sup> , Дли <sup>7</sup> ]окситоцин	-	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
Тахикинины	$\text{NK}_1$ (G)	СубР> $\text{NK}_3$ > $\text{NK}_2$	-	$\uparrow$ концентрации ИФ $_3$ и ДАГ
	$\text{NK}_2$ (G)	$\text{NK}_3$ > $\text{NK}_1$ > СубР	-	
	$\text{NK}_3$ (G)	$\text{NK}_2$ > $\text{NK}_1$ > СубР	[Про <sup>7</sup> ] $\text{NK}_3$	

Продолжение табл. 5-1

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
Холецистокинин	ССК <sub>1</sub> (G)	X <sub>1</sub> >> гастрин-X <sub>1</sub>	Девазепид, лорглуמיד	↑ концентрации ИФ <sub>3</sub> и ДАГ
	ССК <sub>2</sub> (G)	X <sub>2</sub> > гастрин-X <sub>2</sub>	-	
Нейропептид Y	Y <sub>1</sub> (G)	[Про <sup>34</sup> ]нейропептид Y	-	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и ↓ для Ca <sup>2+</sup>
	Y <sub>2</sub> (G)	Нейропептиды Y <sub>12, 16</sub> , Y <sub>18, 26</sub>	-	
Нейротензин	(G)	-	-	↓ концентрации цАМФ, ↑ концентрации ИФ <sub>3</sub> и ДАГ
Опиоидные пептиды	μ (G) (мет-энкефалин, β-эндорфин)	DAMGO, морфин	СТОР	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и ↓ для Ca <sup>2+</sup>
	κ (G) (динорфин A)	Кетотикалоцин	Норбинаторфинин	
	δ (G) (лей-энкефалин)	Дельторфин, DPDPE	Налтриндол	
Соматостатин	SST <sub>1</sub> (G)	[дез-Ала <sup>1,2,3</sup> ]-соматостатин	-	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и ↓ для Ca <sup>2+</sup>
	SST <sub>2</sub> (G)	Сеглитид	Цианамид	
	SST <sub>3,4</sub> (G)	-	-	
Пурины	P1 (A <sub>1,2,2b,3,3a</sub> ) (G) (аденозин> АТФ)	A <sub>1</sub> ; N-6-циклопентиладенозин	A <sub>1</sub> : кофеин, теофиллин, теобромин	A <sub>1</sub> : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и ↓ для Ca <sup>2+</sup> ; A <sub>2</sub> : ↑ концентрации цАМФ
	P2X (ИК) (АТФ> аденозин)	α, β-МетиленаТФ	Сурамин, цибакрон P2X: PPADS	↑ проницаемости для Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup>
	P2Y (G) (АТФ> аденозин)	Аденозин-5'-(2-фтордифосфат)	-	↑ концентрации ИФ <sub>3</sub> и ДАГ

Оконгание табл. 5-1

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
Анандамид, 2-арахидонил-глицерол	Каннабиноидные (CB <sub>1</sub> , CB <sub>2</sub> ) (G)	Δ <sup>9</sup> -Тетрагидроканнабинол	-	CB <sub>1</sub> : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K <sup>+</sup> и ↓ для Ca <sup>2+</sup> ; CB <sub>2</sub> : ↓ концентрации цАМФ
	Ванилоидные VR <sub>1</sub> (ИК)	Капсаицин, резинифератоксин	-	↑ проницаемости для Na <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup>

*Примечания.* ИК - рецепторы, ассоциированные с ионными каналами; G - рецепторы, ассоциированные с G-белками; ГАМК - γ-аминомасляная кислота; NMDA - N-метил-D-аспартат; AMPA - α-амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; 5-НТ - 5-гидрокситриптамин; ИФ<sub>3</sub> - инозитолтрифосфат; ДАГ - диацилглицерол; цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; НЭ - норэпинефрин; Э - эпинефрин; АТФ - аденозинтрифосфат; СубР - субстанция Р; НК - нейрокинин; X - холецистокинин; DAMGO - Тир-D-Ала-Гли-(метил-Фен)-(окси-Гли); СТОР - D-Фен-Цис-Тир-D-Трп-Орн-Тре-Фен-Тре-NH<sub>2</sub>; DPDPE - Тир-D-Фен-Гли-Фен-D-Фен; PPADS - пиридоксальфосфат-6-азофенил2',4' - дисульфоновая кислота; Ала - аланин; Арг - аргинин; Гли - глицин; Мет - метионин; Орн - орнитин; Про - пролин; Тир - тирозин; Тре - треонин; Трп - триптофан; Фен - фенилаланин; Цис - цистеин.

*Резорбтивное действие* (от лат. *resorbeo* - «поглощаю») - эффекты лекарственных средств, возникающие после всасывания в кровь и проникновения через гистогематические барьеры, например, аналгезия и угнетение сознания при применении наркотических средств; повышение умственной и физической работоспособности у людей, принимающих кофеин.

**Прямое и косвенное действие**

*Прямое (первичное) действие* - изменение лекарственными средствами функций органов в результате действия на клетки этих органов. Так, сердечные гликозиды усиливают сердечные сокращения, блокируя Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимую АТФазу мышечных клеток миокарда; мочегонные средства повышают диурез, нарушая реабсорбцию ионов и воды в почечных канальцах.

*Косвенное (вторичное) действие* - изменение лекарственными средствами функций клеток и органов в результате действия на другие клетки и органы, функционально связанные с первыми. Например, сердечные гликозиды оказывают мочегонное действие, так как усиливают сердечные сокращения, вследствие чего улучшается почечный кровоток, увеличиваются скорость клубочковой фильтрации и объем мочи.

Частным случаем косвенного действия является *рефлекторное* - изменение функций органов путем прямой стимуляции чувствительных нервных окончаний. Деполяризация нервных окончаний вызывает потенциал действия, который по рефлекторным дугам при участии нервных центров передается на исполнительные органы или другие нервные центры. Рефлекторные эффекты в результате активации экстерорецепторов вызывают кожные

раздражители, на интерорецепторы действуют отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные средства, на хеморецепторы сосудов - аналептики, на проприорецепторы скелетных мышц - миорелаксанты.

### ОБРАТИМОЕ И НЕОБРАТИМОЕ ДЕЙСТВИЕ

*Обратимое действие* обусловлено установлением непрочных физико-химических связей с циторекцепторами. Такое действие характерно для большинства лекарственных средств.

*Необратимое действие* оказывают лекарственные средства, образующие ковалентные связи с циторекцепторами. Необратимое действие характерно для немногих лекарственных средств, как правило, обладающих высокой токсичностью и применяемых местно.

### ГЛАВНОЕ И ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

*Главное действие* - терапевтические эффекты лекарственных средств.

*Побочное действие* - дополнительные, нежелательные эффекты, выходящие за рамки терапевтических. Побочное действие обусловлено фармакологическими свойствами лекарственного средства, развивается при приеме в рекомендуемых дозах.

Фармакологические эффекты одного и того же лекарственного средства могут оказаться главными или побочными при различных заболеваниях. Так, при лечении стенокардии главное действие  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола - снижение кислородного запроса сердца, при артериальной гипертензии - уменьшение АД.

Побочные эффекты возникают при приеме многих лекарственных средств. Частота их при амбулаторном лечении достигает 10-20%, 0,55% больных нуждаются в госпитализации из-за осложнений фармакотерапии.

Помимо побочного действия, имеющего четкую причинно-следственную связь между приемом лекарственного средства и появлением неблагоприятного эффекта, выделяют *нежелательные явления и реакции*. Нежелательное явление (событие) обозначает любое выявленное у пациента после применения лекарственного средства неблагоприятное событие, возможно, не связанное с фармакотерапией. Нежелательная реакция может возникать при приеме лекарственного средства в любой дозе и связана с индивидуальными особенностями пациента. *Осложнение* фармакотерапии обусловлено включением новых патогенетических звеньев и собственными закономерностями течения, сохраняется после отмены лекарственного средства.

### СЕЛЕКТИВНОЕ(ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ) ДЕЙСТВИЕ

Селективное действие - влияние лекарственных средств на функции только определенных клеток, органов и систем. Оно обусловлено в большей степени связыванием с циторекцепторами, в меньшей степени - накоплением в органах и тканях, хотя известны примеры создания лекарствами высоких концентраций в клетках, на которые они оказывают действие. Например, магния сульфат, не всасываясь из кишечника, усиливает перистальтику и вызывает желчегонный эффект. При парентеральном введении ионы магния угнетают ЦНС. Ингаляционные наркотические средства накапливаются в головном мозге в концентрации, в 1,5-2 раза превышающей концентрацию в крови. Йод захватывается в щитовидную железу.

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

*Возбуждение* - активация функции по сравнению с нормой. Пример положительного возбуждения - сокращение круговой мышцы радужной оболочки с последующим снижением внутриглазного давления при глаукоме. Пример отрицательного возбуждения - возникновение судорог при отравлении стрихнином, камфорой.

*Успокоение* - возврат возбужденной функции к норме, например, снижение температуры тела жаропонижающими средствами при лихорадке, уменьшение боли под влиянием анальгетиков, ослабление тревожных ощущений при приеме анксиолитиков.

*Угнетение* - подавление функции по сравнению с нормой. Пример положительного угнетения - утрата сознания, угнетение рефлексов и снижение тонуса скелетных мышц при наркозе, предотвращение боли при применении опиоидных анальгетиков перед болезненным вмешательством. Пример отрицательного угнетения - торможение дыхательного центра при действии наркотических средств, опиоидных анальгетиков.

**Тонизирование** - возврат к нормальному уровню функционирования после угнетения, например, улучшение деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров при дыхательной недостаточности, сосудистом коллапсе, шоке под влиянием камфоры, кофеина и других аналептиков; усиление сокращений миокарда у больных, получающих сердечные гликозиды.

**Паралич** - прекращение функции. Примеры положительного паралича - обратимое устранение болевой чувствительности при действии сильных местных анестетиков, полное расслабление скелетной мускулатуры, вызываемое миорелаксантами. Пример отрицательного паралича - необратимый паралич дыхательного центра после его возбуждения атропином и аналептиками в токсических дозах.

Соотношение указанных изменений друг с другом и с нормальным функционированием схематично изображено на рис. 5-2.



Рис. 5-2. Функциональные изменения, вызываемые лекарственными средствами

## Лекция 6. ФАРМАКОДИНАМИКА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

### ЭФФЕКТЫ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ Кумуляция

Кумуляция (от лат. *cumulatio* - «увеличение, скопление») - накопление в организме молекул лекарственных средств (материальная кумуляция) или их эффектов (функциональная кумуляция).

Материальная кумуляция характерна для липофильных лекарственных средств, обладающих низким печеночным и/или почечным клиренсом и длительным периодом полуэлиминации. В клинической практике необходимо учитывать кумуляцию фенобарбитала, бромидов, гликозидов наперстянки (дигитоксина, ланатозида Ц, дигоксина), антикоагулянтов непрямого действия.

Кумуляция имеет как положительное, так и отрицательное значение. Положительное значение связано с пролонгированием действия лекарственных средств, возможностью их редкого приема. Например, больные ХСН избавлены от необходимости принимать сердечный гликозид дигоксин ночью. Отрицательное значение заключается в опасности интоксикации в результате суммирования введенных доз лекарственного средства. Для того чтобы предотвратить интоксикацию кумулирующими лекарствами, необходимо рассчитать поддерживающую дозу таким образом, чтобы количество принятого вещества было равно количеству, элиминируемому из организма за сутки. Для расчета используют коэффициент элиминации - долю выводимого за сутки лекарственного средства в процентах:

$$D_{\text{П}} = \frac{D_{\text{Н}} \times \text{КЭ}}{100},$$

где  $D_{\text{П}}$  - поддерживающая доза;  $D_{\text{Н}}$  - нагрузочная (начальная) доза; КЭ - коэффициент элиминации.

Относительная материальная кумуляция связана не с фармакокинетическими свойствами лекарственного средства, а с недостаточностью систем элиминации. Она развивается при заболеваниях печени и почек, а также у детей и пожилых людей. При патологии печени возможна кумуляция активных метаболитов лекарственных средств.

Функциональная кумуляция характеризуется сохранением фармакодинамических эффектов после элиминации лекарственного средства из организма. Примерами функциональной кумуляции служат хронический алкоголизм при злоупотреблении этанолом, паралич центров продолговатого мозга при отравлении свинцом.

Привыкание (толерантность)

Привыкание (толерантность) - ослабление эффектов лекарственных средств при повторном приеме. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы. Так, противотревожные свойства диазепама обычно проявляются при приеме всего 5-10 мг/сут, но на фоне привыкания доза возрастает до 1000 мг/сут.

В основе привыкания лежат фармакокинетические и фармакодинамические механизмы.

Известны следующие фармакокинетические механизмы привыкания.

- Нарушение всасывания. Известно, что мышьяковистый ангидрид всасывается из кишечника только при условии щелочной среды кишечного сока. Прием мышьяка вызывает воспалительный процесс (энтерит), в результате чего в кишечнике создается кислая среда. Это ослабляет резорбтивное токсическое действие. Так, собаки, получавшие в течение двух лет мышьяковистый ангидрид в малых дозах внутрь, могут употребить 2,5 г токсина без симптомов отравления, но его парентеральное введение в дозе всего 2 мг вызывает гибель.

- Изменение активности ферментов метаболизма. Индукция метаболической трансформации сопровождается привыканием, если лекарственные средства преобразуются в неактивные продукты. Ингибирование приводит к привыканию при применении пролекарств, требующих метаболической активации. Например, из-за истощения ресурса восстановленных тиолов в эндотелии сосудов прекращается восстановление нитрогруппы в функциональную группу NO.

- Повышение активности гликопротеина Р. Гликопротеин Р, удаляя лекарственные средства из эпителия кишечника, гепатоцитов, нефроцитов, эндотелия гистогематических барьеров, препятствует их взаимодействию с циторекцепторами. При высокой активности гликопротеина Р развивается множественная лекарственная устойчивость.

Фармакодинамические механизмы привыкания могут быть следующими.

- Десенситизация (снижение чувствительности) циторекцепторов.

- Гетерологическая десенситизация - ослабление реакции циторекцепторов на многие вещества под влиянием одного агониста.

- Гомологическая десенситизация - ослабление реакции только на агониста, вызывающего десенситизацию.

- Снижение количества циторекцепторов (*down*-регуляция). Количество циторекцепторов уменьшается из-за нарушения транскрипции генов, деградации мРНК, протеолиза и секвестрации в клетке.

- Подавление выделения нейромедиаторов. Агонисты циторекцепторов тормозят выделение нейромедиаторов по принципу отрицательной обратной связи. Так, опиоидные анальгетики нарушают выделение эндогенных пептидов - энкефалинов,  $\beta$ -эндорфина и динарфина.

- Снижение возбудимости чувствительных нервных окончаний. Такой механизм лежит в основе привыкания к слабительным средствам при их длительном применении.

- Включение компенсаторных механизмов регуляции функций. Например, терапевтическое действие антигипертензивных средств ослабляется либо в связи с тахикардией и ростом минутного сердечного выброса, либо из-за ухудшения почечного кровотока, уменьшения диуреза и повышения объема циркулирующей крови (ОЦК).

Известно привыкание вследствие обучения. В таких ситуациях жизненный опыт и повышенная бдительность позволяют исправлять внешние проявления нарушений, вызываемых химическими веществами. Например, больные хроническим алкоголизмом обучаются ходить по прямой линии после приема этанола, несмотря на функциональные расстройства в двигательной сфере.

*Тахифилаксия* (от греч. *tachys* - «быстрый» и *phylaxis* - «бдительность, охрана») - особый вид привыкания, характеризуется быстрым, в течение нескольких часов, развитием толерантности к лекарственным средствам.

Тахифилаксия чаще всего обусловлена истощением ресурсов медиатора в синаптических окончаниях. Например, адреномиметик непрямого действия эфедрин стимулирует выброс медиатора норадреналина из секреторных гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват. Это сопровождается опустошением гранул и ослаблением гипертензивного действия эфедрина.

Толерантность к разным эффектам лекарственных средств может развиваться не одновременно. При длительном приеме фенобарбитала ослабляется его снотворное действие, но сохраняется противосудорожная активность. Терапия анксиолитиками сопровождается ослаблением миорелаксирующего эффекта, хотя противотревожное действие не изменяется.

При перекрестном привыкании (кросстолерантности) применение одного лекарственного средства ведет к уменьшению реакции на другое.

Злоупотребление психоактивными веществами, пристрастие и зависимость

*Злоупотребление* психоактивными веществами с наркотическим действием (от греч. *narke* - «оцепенение») подразумевает не связанный с рекомендациями врача прием с целью изменения психического статуса или избавления от боли и других неприятных психических ощущений. Злоупотребление необязательно сопровождается развитием зависимости: практически здоровые люди эпизодически употребляют спиртные напитки в больших количествах.

*Пристрастие* характеризуется непреодолимым стремлением к повторному употреблению психоактивных веществ для достижения эйфории (положительное подкрепление) или устранения психического и физического дискомфорта (отрицательное подкрепление). Состояние эйфории (от греч. *eu* - «хорошо» и *iphero* - «переносу») при употреблении психоактивных веществ сопровождается чувством удовлетворения, эмоциональной разрядкой, галлюцинациями, повышением работоспособности и жизненных сил или легким успокоением, приятным расслаблением, исчезновением боли.

При *зависимости* от психоактивных веществ возникает стойкая и систематическая потребность в их повторном приеме. Формируется психическая и физическая зависимость.

На этапе психической зависимости лишение психоактивного вещества вызывает абстинентный синдром (от лат. *abstinentia* - «воздержание») преимущественно в виде психопатологических нарушений: депрессии, раздражительности, агрессии, инсомнии, страха, протрации. Психическая зависимость не создает непосредственной угрозы здоровью и жизни больных, но определяет прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз. Эта проблема усугубляется тем, что основное клиническое выражение психической зависимости - болезненное влечение к психоактивным веществам - относится к фармакорезистентным психопатологическим состояниям и плохо поддается лечению.

При физической зависимости прекращение приема психоактивного вещества или введение его антагонистов сопровождается развитием абстинентного синдрома, включающего не только психопатологические расстройства, но и комплекс неврологических и соматовегетативных нарушений по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает наркотик). Известно, что морфин устраняет боль, вызывает сон, угнетает дыхательный центр. При лишении морфина у больного с физической зависимостью появляются спонтанная боль, инсомния и одышка. После возобновления приема психоактивного вещества абстинентный синдром проходит.

Формирование зависимости начинается с первого приема психоактивного вещества. При злоупотреблении веществами с коротким действием тяжелая абстиненция наступает быстро после отмены, лишение длительно действующих веществ приводит к менее тяжелой абстиненции в поздние сроки.

Привыкание (толерантность) к психоактивным веществам развивается по фармакокинетическим и фармакодинамическим механизмам. Например, очередной прием 500 мг морфина через 10 дней систематического злоупотребления переносится без симптомов интоксикации, тогда как терапевтическая доза морфина - всего 10 мг. Толерантность к эйфорическому эффекту формируется быстрее, чем к действию на жизненно важные органы (дыхательную систему, органы кровообращения). Это может стать причиной тяжелого отравления, так как зависимый человек, стремясь достичь эйфории, будет принимать все более высокие дозы психоактивного вещества.

Зависимость от психоактивных веществ обусловлена функциональными и структурными изменениями в стволовых и лимбических структурах головного мозга, где расположена система положительного подкрепления. Если животному после вживления микроэлектродов в указанные структуры мозга дать возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно будет делать это безостановочно в течение неограниченно длительного времени вплоть до полного истощения. У больных наркоманией повреждаются механизмы, отвечающие за формирование и контроль познавательной, эмоциональной и социальной деятельности.

Психоактивные вещества вызывают дисфункцию всех нейрхимических систем головного мозга, хотя не все нарушения приводят к зависимости. Для формирования психической зависимости наибольшее значение имеет влияние на дофаминергические и адренергические синапсы мезокортиколимбической системы, связанной с базальной областью переднего мозга. Психоактивные вещества стимулируют выброс катехоламинов (дофамина, норадреналина) из пресинаптических депо, что сопровождается активацией системы подкрепления с развитием положительно окрашенных эмоциональных переживаний. Катехоламины инактивируются ферментами. Истощение ресурсов катехоламинов выражается снижением настроения, ощущением вялости, слабости, переживанием скуки, эмоциональным дискомфортом. Прием психоактивного вещества вновь вызывает выделение катехоламинов из депо. Это компенсирует их дефицит, но со временем истощение ресурсов нейромедиаторов усугубляется.

При физической зависимости глубокий дефицит катехоламинов может создавать угрозу здоровью и жизни больного. В качестве механизмов компенсации усиливается синтез катехоламинов, снижается активность ферментов их метаболизма, в первую очередь MAO, образуются дополнительные циторесепторы, включаются в функционирование латентные синапсы и проводящие пути.

Клиническая тяжесть абстинентного синдрома коррелирует с концентрацией дофамина в крови. Превышение нормальной концентрации вдвое сопровождается картиной тяжелого абстинентного синдрома, при трехкратном увеличении возникает острое психотическое состояние. В динамике ремиссии у наркоманов с физической зависимостью регистрируются колебания концентрации дофамина: при абстинентном синдроме она увеличивается, затем в постабстинентном состоянии уменьшается ниже нормы.

В патогенезе зависимости участвуют также опиоидная, каннабиноидная, серотонинергическая, ГАМК-ергическая и глутаматергическая нейромедиаторные системы, кортикотропин-рилизинг-гормон. Этот гормон контролирует реакции гипоталамо-гипофизарного комплекса при стрессе, активирует лимбические структуры и выполняет функции нейромедиатора при адаптации организма к действию психоактивных веществ.

Зависимость (как психическая, так и физическая) и привыкание возникают при злоупотреблении этанолом, опиоидными анальгетиками, снотворными средствами, анксиолитиками. Такие вещества, как кокаин, психостимуляторы, каннабиноиды (продукты индийской конопли - марихуана, гашиш, анаша), вызывают только психическую зависимость. Психическую зависимость и одновременно привыкание вызывает диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК, LSD). Зависимость может развиваться от одного психоактивного вещества (кокаина, этанола), от фармакологической группы (бензодиазепиновых анксиолитиков, опиоидов) или от нескольких веществ с различными механизмами действия (полинаркомания).

Известны случаи перекрестной зависимости, когда одно психоактивное вещество поддерживает психическую зависимость, первоначально вызванную другим, а также купирует абстинентный синдром, возникающий в связи с лишением другого наркотика. Перекрестная зависимость формируется от морфина, барбитуратов и этанола, от анксиолитиков и барбитуратов.

### **Синдром отдачи**

Синдром отдачи обусловлен растормаживанием регуляторных процессов или отдельных реакций после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих эти процессы и реакции. Происходит суперкомпенсация функций с обострением болезни.

Например, снотворные средства группы барбитуратов подавляют гипногенную систему быстрого сна. После завершения приема барбитуратов увеличивается количество эпизодов быстрого сна и его продолжительность, больные страдают от кошмарных сновидений, сон не приносит отдыха. При длительном приеме  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения стенокардии происходит новообразование  $\beta$ -адренорецепторов в миокарде. После отмены  $\beta$ -адреноблокаторов медиатор норадреналин и гормон адреналин активируют как ранее существовавшие, так и «новые» адренорецепторы. У больных повышается потребность сердца в кислороде, появляются тяжелые приступы стенокардии, и даже возможен инфаркт миокарда.

### **Синдром отмены**

Синдромом отмены называют недостаточность функций органов и клеток после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции. Например, он развивается после отмены глюко-кортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон). Эти гормональные средства, находясь в крови в высокой концентрации, по принципу отрицательной обратной связи тормозят секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. По этой причине при длительном приеме глюкокортикоидов развивается двусторонняя атрофия надпочечников. Быстрая отмена глюкокортикоидов приводит к острой надпочечниковой недостаточности.

Для профилактики синдромов отдачи и отмены лекарственные средства отменяют медленно, с постепенным уменьшением дозы.

### **Сенсибилизация**

Сенсибилизация проявляется аллергическими реакциями на лекарственные средства. Выраженность аллергии зависит от химического строения лекарства и его метаболитов, срока хранения, индивидуальной реактивности больного. Аллергические реакции, в отличие от токсических, не связаны с величиной введенной дозы. Активными антигенными детерминантами, способными вызвать аллергическую реакцию, являются бензольное кольцо, содержащее аминогруппу (прокаин, сульфаниламиды, аминосалициловая кислота);  $\beta$ -лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы); пиперидиновый и пиперазиновый гетероциклы (антипсихотические средства).

Низкомолекулярные лекарственные средства являются химическими гаптенами (неполными антигенами) и приобретают антигенные свойства только после связывания с белками плазмы и тканей и модификации структуры этих белков. Антигенами становятся также ацилированные белки.

Лекарственные средства могут вызывать аллергические реакции тех же 4 типов, что и другие вещества.

- Тип I (реагиновый). Реакции этого типа возможны на тиамин, прокаин, пенициллины, стрептомицин. Эти лекарственные средства стимулируют продукцию IgE, который фиксируется на рецепторах тучных клеток и стимулирует выброс из их гранул гистамина и серотонина. Клинически гиперчувствительность немедленного типа проявляется крапивницей, кожной сыпью, ринитом, конъюнктивитом, отеком гортани, бронхоспазмом, анафилактическим шоком.

- Тип II (цитотоксический). Цитотоксические реакции возникают как результат взаимодействия IgG и IgM с белками системы комплемента. Активация системы комплемента создает опасность лизиса форменных элементов крови. Так, метилдопа может вызывать гемолитическую анемию, хинидин - тромбоцитопению, фенилбутазон - агранулоцитоз.

- Тип III (иммунокомплексный). Реакции этого типа развиваются при приеме парацетамола, хинидина, пенициллинов, сульфаниламидов, изониазида, метотрексата, ретинола. Образуются IgG и IgM, формирующие комплексы с белками системы комплемента. Иммуные комплексы повреждают эндотелий и базальную мембрану сосудов, стимулируют выделение гистамина и серотонина, активируют кининовую систему, вызывают агрегацию тромбоцитов. Клинические проявления включают лихорадку, крапивницу, лимфаденопатию, васкулит, боль в суставах, артрит.

- Тип IV (гиперчувствительность замедленного типа). Реакции этого типа характеризуются активацией клеточного звена иммунитета спустя 24-48 ч после очередного приема лекарственного средства. Сенсibilизированные макрофаги и Т-лимфоциты выделяют различные цитокины. Реакции гиперчувствительности замедленного типа возникают при накожном нанесении лекарственных средств и проявляются контактным дерматитом.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Больным, находящимся на стационарном лечении, одновременно назначают в среднем от 4-6 до 10 лекарственных средств. Наряду со средствами для лечения основного заболевания пациенты принимают общеукрепляющие средства, средства для лечения сопутствующих заболеваний и осложнений основного. Комбинируемые лекарственные средства могут взаимодействовать как синергисты, антагонисты и синерго-антагонисты.

#### **Синергизм**

Синергизм (от греч. *synergos* - «действующий вместе») - усиление действия одного лекарственного средства другим. Различают суммированный и потенцированный синергизм.

При суммированном синергизме, или аддиции (от лат. *additio* - «добавление»), выраженность эффекта комбинации равна арифметической сумме эффектов совместно назначенных лекарственных средств. Аддиция характерна для лекарств одной фармакологической группы, влияющих на одни и те же циторецепторы, клетки, органы. Например, суммированным синергизмом характеризуется действие общих анестетиков для ингаляционного наркоза, парацетамола и ибупрофена при хронической боли.

Потенцированный синергизм, или супераддиция, обозначает, что выраженность эффекта комбинации превышает арифметическую сумму эффектов комбинируемых лекарственных средств. В основе супераддиции лежит ряд фармакокинетических и фармакодинамических механизмов.

- Изменение всасывания. Например, адреномиметики, суживая сосуды, препятствуют всасыванию в кровь местных анестетиков, что сопровождается усилением их местного обезболивающего влияния. Вещества, создающие в пищеварительном тракте кислую среду (аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты), увеличивают всасывание лекарств со свойствами слабых кислот (индометацина, фуросемида, антикоагулянтов непрямого действия, сульфаниламидов, тетрациклина). Антациды, вызывающие сдвиг pH в щелочную сторону, способствуют всасыванию оснований (алкалоидов, анксиолитиков, антигистаминных средств).

- Вытеснение лекарств из связи с белками плазмы. Например, противовоспалительные средства фенилбутазон и индометацин вытесняют из связи с альбуминами антикоагулянты и сахароснижающее средство глибенкламид, что повышает опасность кровотечений и гипогликемии соответственно.

- Повышение проницаемости мембран. Так, инсулин облегчает проникновение глюкозы и ионов калия через мембрану клеток.

- Ингибирование метаболизма. Ингибиторы холинэстеразы пролонгируют и усиливают действие ацетилхолина. Блокатор альдегиддегидрогеназы дисульфирам потенцирует эффекты продукта окисления этанола - ацетальдегида. Ингибиторы цитохрома P-450 усиливают действие лекарств, имеющих метаболический клиренс.

- Действие лекарственных средств на различные системы регуляции функций и циторецепторы-синергисты. Примером такого действия служит потенцированный наркоз с использованием миорелаксантов, анксиолитиков, анальгетиков. Гипотензивный эффект сосудорасширяющих средств гораздо более выражен при одновременном назначении с мочегонными средствами.

Возможен синергизм лекарственных средств по отношению к нежелательным эффектам. При одновременном назначении антибиотиков-аминогликозидов (стрептомицина, канамицина, гентамицина) и мочегонных средств (фуросемида, этакриновой кислоты) возрастает риск ото- и вестибулотоксических побочных эффектов. Внутривенное ведение кальция хлорида на фоне лечения сердечными гликозидами вызывает аритмию.

### **Антагонизм**

Антагонизм характеризуется ослаблением действия одного лекарственного средства другим. Различают несколько видов антагонизма.

- Физический антагонизм - угнетение всасывания в кровь и уменьшение резорбтивного действия.

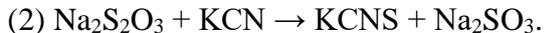
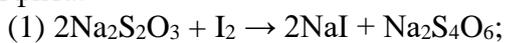
- Адсорбенты (активированный уголь) препятствуют всасыванию многих принятых внутрь лекарственных средств, фиксируя их на своей поверхности. Солевые слабительные средства (магния сульфат, натрия сульфат) повышают осмотическое давление в просвете кишечника и задерживают всасывание лекарств, растворенных в кишечном соке.

- Ионы кальция, магния, железа образуют хелатные комплексы с тетрациклином, хлорамфениколом, сульфаниламидами, ацетилсалициловой кислотой, фенилбутазоном.

- Средства, создающие в пищеварительном тракте кислую или щелочную среду, тормозят всасывание лекарств со свойствами оснований и кислот соответственно.

- Сосудосуживающее средство эпинефрин снижает всасывание лекарственных средств, введенных под кожу или в мышцы

- Химический антагонизм - химическое взаимодействие лекарственных средств с образованием неактивных продуктов. Химическими антагонистами для многих лекарственных средств служат калия перманганат, натрия тиосульфат, донатор сульфгидрильных групп димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол\*), комплексообразователь натрия кальция эдетат и другие антидоты, используемые для лечения отравлений. Например, натрия тиосульфат преобразует токсичный молекулярный йод в нетоксичные йодиды, а цианиды - в тиоцианаты. В первом случае тиосульфат восстанавливается до тетрагидрата, во втором - до сульфита:



- Физиологический (функциональный) антагонизм - взаимодействие лекарственных средств, оказывающих разнонаправленное влияние на функции клеток и органов. Физиологический антагонизм может быть прямым или косвенным.

- Прямой антагонизм - результат действия на одни и те же клетки. Неконкурентный антагонизм возникает при связывании лекарственных средств с различными циторепторами, вызывающими разнонаправленные изменения функций. Конкурентный антагонизм развивается между агонистами и антагонистами циторепторов одного типа.

Примеры неконкурентного антагонизма: сужение бронхов гистамином, активирующим H<sub>1</sub>-рецепторы гладкой мускулатуры, и расширение бронхов β-адреномиметиками; антагонизм между блокаторами ацетилхолинэстеразы и блокаторами холинорецепторов.

Конкурентными антагонистами являются: м-холиномиметик пилокарпин и м-холиноблокатор атропин; α-адреномиметик норэпинефрин и α-адреноблокатор фентоламин; гистамин и блокатор H<sub>2</sub>-рецепторов ранитидин.

- Косвенный антагонизм - результат действия на различные клетки и органы. Например, адреномиметик эпинефрин расширяет зрачки вследствие сокращения радиальной мышцы радужной оболочки, а холиномиметик ацетилхолин суживает зрачки, вызывая сокращение круговой мышцы.

### **Синерго-антагонизм**

Синерго-антагонизм - явление, когда одни эффекты комбинируемых лекарственных средств усиливаются, а другие ослабляются. Например, α-адреноблокаторы ослабляют гипертензивную и усиливают гипотензивную фазу действия эпинефрина.

### **ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТ ДОЗЫ**

В экспериментальной фармакологии для определения терапевтической дозы пользуются альтернативной и градуированной системами. В альтернативной системе устанавливают, у какой

части животных (в процентах) лекарственное средство в определенной дозе вызывает фармакологический эффект. В градированной системе регистрируют степень выраженности эффекта в зависимости от дозы. Так, в альтернативной системе эффективная доза ( $ED_{50}$ ) обозначает дозу, вызывающую эффект у 50% животных, а в градированной системе - это доза, обеспечивающая фармакологическую реакцию, равную 50% максимально возможной.

Лекарственные средства имеют терапевтические, токсические и летальные (смертельные) дозы.

Терапевтические дозы могут быть нескольких типов.

- Минимальная (пороговая) терапевтическая доза - минимальное количество лекарственного средства, вызывающее терапевтический эффект.

- Средняя терапевтическая доза - диапазон доз, в которых лекарственное средство оказывает оптимальное действие.

- Максимальная терапевтическая доза - максимальное количество лекарственного средства, не оказывающее токсического действия.

Токсические дозы.

- Минимальная токсическая доза - доза, вызывающая слабовыраженные симптомы интоксикации или отравление в 10% случаев.

- Средняя токсическая доза - доза, вызывающая интоксикацию средней тяжести или отравление в 50% случаев.

- Максимальная токсическая доза - доза, вызывающая тяжелую интоксикацию или интоксикацию в 100% случаев, но без летальных исходов.

Летальные дозы (LD).

- Минимальная летальная доза ( $LD_{10}$ ) - доза, вызывающая гибель в 10% случаев.

- Средняя летальная доза ( $LD_{50}$ ) - доза, вызывающая гибель в 50% случаев.

- Максимальная летальная доза ( $LD_{100}$ ) - доза, всегда вызывающая летальный исход.

В эксперименте терапевтические, токсические и летальные дозы вычисляют с помощью математических расчетов. Лекарственные средства из списков А и Б имеют высшие разовые и суточные дозы.

Ширина терапевтического действия - диапазон между средней и максимальной терапевтической дозой. Терапевтический индекс - соотношение эффективной дозы ( $ED_{50}$ ) и летальной ( $LD_{50}$ ).

Для скорейшего развития терапевтического эффекта лекарственные средства иногда назначают в ударных или нагрузочных дозах (антибиотики, сульфаниламиды). Если лекарственное средство кумулирует, в первый раз принимают нагрузочную дозу, а в последующие приемы переходят на поддерживающие дозы. В педиатрической практике лекарственные средства дозируют в расчете на массу или поверхность тела ребенка.

Зависимость действия лекарственных средств от дозы может быть не только количественной, но и качественной. Так, ацетилхолин в малых дозах активирует м-холинорецепторы; в дозах, в 10 раз больших, дополнительно активирует н-холинорецепторы. Натрия оксibuтират в малых дозах оказывает анальгетическое и седативное, в средних дозах - противосудорожное и снотворное, в больших дозах - наркотическое действие.

#### ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Этиотропное (каузальное) лечение* направлено на устранение причины болезни. Примерами служат применение антибактериальных, противовирусных и противопаразитарных средств при инфекционных заболеваниях, антидотов - при отравлениях.

*Патогенетическое лечение* воздействует на патогенетические механизмы заболеваний. Например, антигипертензивные средства при артериальной гипертензии снижают АД, сердечные гликозиды при сердечной недостаточности усиливают сокращения миокарда, противовоспалительные средства при ревматических заболеваниях подавляют воспалительную реакцию.

*Симптоматическое лечение* направлено на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни, например использование анальгетиков и жаропонижающих средств.

*Заместительная терапия* - восполнение недостаточного количества естественных биологически активных веществ организма: применение витаминных, гормональных, ферментных средств, солей йода, фтора, железа, кальция.

С профилактической целью назначают антисептические, дезинфицирующие, противовирусные, витаминные средства.

## **Раздел II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ**

### **Лекция 7. МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ**

Местные анестетики (от греч. *an* - «отрицание», *aesthesia* - «ощущение, чувство») обратимо снижают возбудимость чувствительных нервных окончаний и блокируют проведение афферентных потенциалов действия по нервным стволам в зоне непосредственного применения. Местные анестетики используют для устранения боли и снижения болевой чувствительности.

Первое лекарственное средство этой группы - кокаин (эфир бензойной кислоты и аминок спирта метилэргонина) выделил в 1860 г. Альберт Ньюман из листьев южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca*. Ньюман, как и многие химики прошлого, попробовал новое вещество на вкус и отметил онемение языка. Профессор Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Василий Константинович Анреп в 1879 г. подтвердил способность кокаина вызывать анестезию. В экспериментах на лягушках он обнаружил, что кокаин влияет «парализующим образом» на окончания чувствительных нервов. Анреп исследовал действие кокаина и на себе: инъекция кокаина в дозе 1-5 мг под кожу сопровождалась полной анестезией - укол булавкой, прижигание тлеющей спичкой не вызывали боли. Аналогичный эффект развивался при закапывании раствора кокаина в глаз и нанесении его на слизистую оболочку языка.

Кокаин стал первым лекарственным средством, введенным в научную медицину для назначения по показаниям, не известным народной медицине. Народы Южной Америки жевали листья коки, чтобы вызвать прилив энергии и эйфорию. В начале 1884 г. ярославский врач-офтальмолог Иван Николаевич Кацауров удалил кусочек железа из роговицы под анестезией кокаином в форме 5% мази, внесенной в конъюнктивальный мешок. В дальнейшем Кацауров успешно применял кокаин при удалении хрусталика по поводу катаракты, энуклеации глаза. В 1905 г. Альфред Эйнхорн синтезировал и применил для местной анестезии прокаин (новокаин<sup>\*</sup>); с 1948 г. в клинической практике используется лидокаин.

#### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ**

Местные анестетики по химической структуре являются третичными азотистыми основаниями, содержат в молекуле гидрофильную и липофильную части, соединенные эфирной или амидной связью. Фармако-динамические свойства определяются липофильной частью, имеющей ароматическую структуру.

Для нанесения на слизистые оболочки и кожу и парентерального введения применяют водные растворы хлористоводородных солей местных анестетиков. В слабощелочной среде тканей (рН=7,4) эти соли гидролизуются с высвобождением оснований.

Основания местных анестетиков растворяются в липидах мембран нервных окончаний и стволов и на внутренней поверхности мембраны преобразуются в ионизированную катионную форму. Рецепторы к местным анестетикам локализованы в S<sub>6</sub>-сегменте IV домена внутриклеточной части натриевых каналов. После взаимодействия с рецепторами катионы местных анестетиков пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов, что задерживает развитие следующего потенциала действия. Местные анестетики не взаимодействуют с закрытыми каналами в период потенциала покоя.

Селективное влияние местных анестетиков на чувствительные афферентные нервы обусловлено генерацией в них длительных (более 5 мс) потенциалов действия с высокой частотой.

В первую очередь местные анестетики блокируют безмиелиновые С- и миелиновые А<sub>δ</sub>- и А<sub>β</sub>-волокна. Волокна этих типов входят в состав вегетативных нервов и афферентных путей,

проводящих болевые и температурные раздражения. На волокна, окруженные миелиновой оболочкой, местные анестетики действуют в области перехватов Ранвье. Толстые миелиновые волокна, образующие двигательные нервы и афферентные пути тактильной чувствительности, слабее реагируют на местные анестетики. Кроме того, устойчивость двигательных нервов к анестезии обусловлена генерацией в них низкочастотных коротких (менее 5 мс) потенциалов действия.

В очаге воспаления из-за локального ацидоза нарушается диссоциация хлористоводородных солей местных анестетиков. Это препятствует образованию свободных, растворимых в липидах оснований, поэтому обезболивающие свойства утрачиваются. Такую ситуацию следует учитывать в клинической практике: например, местная анестезия при удалении зуба может оказаться неэффективной у больных тяжелым периодонтитом.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Местные анестетики разделяют по их химической структуре на сложные эфиры (бензокаин, прокаин, тетракаин) и замещенные амиды (лидокаин, тримекаин, бупивакаин и др.). Местные анестетики - сложные эфиры - подвергаются гидролизу бутирилхолинэстеразой (псевдохолинэстеразой) крови и действуют в течение 30-60 мин. Их эффект пролонгируют ингибиторы холинэстеразы (неостигмина метилсульфат). Продукт гидролиза анестетиков этой группы - п-аминобензойная кислота (ПАБК) - ослабляет бактериостатическое влияние сульфаниламидов.

Замещенные амиды кислот инактивируются монооксигеназной системой печени в течение 2-3 ч. Бупивакаин вызывает местную анестезию продолжительностью 3-6 ч, после ее прекращения длительно сохраняется обезболивающий эффект. Характеристика местных анестетиков приведена в табл. 7-1.

### ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

#### Терминальная анестезия

Терминальная (поверхностная, концевая) анестезия развивается при воздействии липофильных местных анестетиков на чувствительные нервные окончания, находящиеся в слизистых оболочках или ранах. Достаточной эффективностью для терминальной анестезии обладают бензокаин, тетракаин, лидокаин, бумекаин, тримекаин. Лидокаин, бумекаин и тримекаин применяют для анестезии:

- роговицы глаза при кератите, оперативных вмешательствах;
- полости рта при стоматологических воздействиях;
- носовых ходов при интраназальной интубации, проколе гайморовой пазухи;
- дыхательных путей при бронхоскопии;
- пищевода при зондировании;
- уретры при цистоскопии.

Кокаин угнетает нейрональный захват дофамина, норадреналина и серотонина. Как адrenomиметик он расширяет зрачки, вызывает спазм сосудов склеры и конъюнктивы, уменьшает скорость образования внутриглазной жидкости и в большинстве случаев снижает внутриглазное давление.

Таблица 7-1. Местные анестетики

Местные анестетики	Химическое строение	Относительная активность при разных видах анестезии			Оксичность
		Терминальная	Спинально-проводниковая	Инфильтрационная	
Сложные эфиры ароматических спиртов и аминоспиртов					
Бензокаин	Этил-4-аминобензоат п-аминобензойной кислоты (не образует солей с хлористоводородной кислотой)	5			
Прокаин	Этил-4-аминобензоат п-аминобензойной кислоты и 2-диэтиламиноэтанола	1*			
Тетракаин	Этил-4-аминобензоат п-бутиламинобензойной кислоты и диметиламиноэтанола	0-20	0-20*	0-20*	0-15
Замещенные амиды кислот					
Лидокаин	2-диэтиламино-N-(2,6-диэтил-4-пиперидил)этанамид	5	3	4	5-2,0

артикаин	производное тиофенкарбоновой группы	,5*	,5-4,0	-6	,5-2,0
умекаин	производное тримекаина лидононовым гетероциклом	,5	,5-3,5*	,0-3,5*	,5-2,0
упивакаин	производное лидокаина пиперидиновым гетероциклом	,5*	,5-4,0	-5	,0-2,5
мепивакаин	производное пиридинкарбоксамида	*	,5-4,0	-6	,5-2,0
ропивакаин	производное пиридинкарбоксамида	,5*	-3	-4	,5-2,0
тримекаин	производное ацетанилида	,4	,5-3,5	,0-3,5	,2-1,4

\* Для этих видов анестезии не применяются.

У части людей при применении кокаина в глазных каплях внутриглазное давление повышается, вплоть до развития острого приступа глаукомы, возможны слущивание эпителия, образование язв роговицы.

Плохо растворимый в воде бензокаин назначают в присыпках и мазях для нанесения на раны, поврежденные участки кожи; в ректальных суппозиториях - при геморрое, зуде и трещинах заднего прохода; в порошках и таблетках - при боли в желудке, привычной рвоте, спазмах желудка. Выпускают комбинированные препараты на основе бензокаина: таблетки белластезин (с экстрактом листьев белладонны), павестезин (с папаверином), суппозитории анестезол (с висмута субгаллатом, ментолом, цинка оксидом), аэрозоль ампровизоль (с эргокальциферолом, прополисом).

Тетракаин оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при терминальной анестезии, но обладает высокой токсичностью. Его применяют в офтальмологической практике при измерении внутриглазного давления, операциях на глазах (противопоказан при кератите); в оториноларингологии - для прокола гайморовой пазухи, операций на среднем ухе; а также в стоматологии.

### Проводниковая анестезия

Проводниковая анестезия наступает в результате действия местных анестетиков на афферентные нервные волокна и нарушения проведения болевых потенциалов в ЦНС из региона, иннервируемого заблокированным нервом. Проводниковую анестезию применяют в стоматологии, при ограниченных операциях в общехирургической практике, с целью блокады нервных стволов при заболеваниях, сопровождаемых болью (вагосимпатическая, межреберная, паранефральная блокада). Для проводниковой анестезии выбирают местные анестетики с наименьшей токсичностью - прокаин, лидокаин, артикаин, бупивакаин, мепивакаин, ропивакаин, тримекаин.

В педиатрической практике проводниковую анестезию сочетают с поверхностным наркозом. Это обеспечивает полное устранение боли, угнетение сознания и выключение рефлексов с операционного поля, вегетативную блокаду. Местные анестетики вызывают регионарную миорелаксацию. При комбинированной анестезии не развиваются типичные осложнения наркоза, укорачивается период пробуждения.

### Спинномозговая и эпидуральная анестезия

Спинномозговую (спинальную) и эпидуральную анестезию рассматривают как вариант проводниковой анестезии. При спинномозговой анестезии местные анестетики вводят в субарахноидальное пространство для блокады проведения потенциалов действия непосредственно по спинномозговым путям. При эпидуральной анестезии анестетики вводят в эпидуральное пространство для блокады проведения потенциалов действия по спинномозговым корешкам. Одновременно возникает регионарная миорелаксация, не требующая ИВЛ.

В настоящее время для спинномозговой и эпидуральной анестезии применяют местные анестетики группы амидов: лидокаин, артикаин, бупивакаин (маркаин спинал\*), мепивакаин, ропивакаин, тримекаин. Для проведения анестезии используют атравматические иглы диаметром не более 0,4 мм с конусовидным концом типа *pencil point*. Микрокатетерная техника позволяет пролонгировать обезболивание независимо от продолжительности действия анестетика.

Спинальная анестезия развивается через 2-10 мин после введения местного анестетика, обеспечивает большую глубину сенсорного и моторного блока. Для нее требуется в 10-15 раз меньше местного анестетика, чем для эпидуральной анестезии. Эпидуральная анестезия наступает спустя 30-40 мин. Иногда при эпидуральной анестезии возникает мозаичное или одностороннее обезболивание вследствие анатомических особенностей эпидурального пространства (соединительнотканых септ, венозных сплетений). При подозрении на эти проблемы проводят эндоскопический осмотр эпидурального пространства.

Спинальная и эпидуральная анестезия - предпочтительный метод обезболивания у новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром, у пожилых больных с дыхательными и метаболическими нарушениями, при операциях на почках (улучшается почечный кровоток и увеличивается скорость клубочковой фильтрации).

Осложнением эпидуральной и особенно спинномозговой анестезии является артериальная гипотензия, так как местные анестетики блокируют проведение эфферентных потенциалов по преганглионарным симпатическим волокнам, входящим в состав передних корешков спинного мозга. Снижение АД наиболее выражено у больных с гиповолемией. При анестезии не исключен риск инфекции, травмы и ишемии спинного мозга.

### **Инфильтрационная анестезия**

Инфильтрационная анестезия - анестезия чувствительных нервных окончаний и афферентных волокон. Она достигается послойным пропитыванием тканей растворами малотоксичных местных анестетиков: прокаина, лидокаина, артикаина, бупивакаина, мепивакаина, ропивакаина, тримекаина. Используется при небольших хирургических операциях.

Для пролонгирования местного действия и уменьшения резорбтивных эффектов к растворам местных анестетиков добавляют сосудосуживающие средства группы адреномиметиков: эpineфрин (дополнительно оказывает собственное анестезирующее действие на миелинизированные волокна  $A_{\delta}$ ), фенилэфрин, ксилометазолин, нафазолин. Выпускают комбинированные средства ультракаин Д-С (артикаин с эpineфрином), маркаин адреналин (бупивакаин с эpineфрином). При передозировке адреномиметиков появляется опасность ишемического некроза тканей, повышается АД. Местные анестетики нельзя комбинировать с адреномиметиками при операциях на концевых нервных стволах конечностей из-за высокого риска ишемии.

Недопустимо введение растворов местных анестетиков в обильно васкуляризированные ткани, например в область шеи при операциях на щитовидной железе.

### **РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ**

#### **Действие на нервную систему**

Местные анестетики (кроме кокаина) уменьшают возбудимость нейронов ЦНС, при этом тормозящие нейроны угнетаются в первую очередь. В результате этого действие местных анестетиков на головной мозг состоит из двух стадий: возбуждения и торможения. Для стадии возбуждения, когда подавлены функции тормозящих нейронов, характерны беспокойство, тремор, клонико-тонические судороги. В стадии торможения развиваются сонливость, потеря сознания, угнетение дыхательного центра. В больших концентрациях местные анестетики сразу вызывают торможение, подавляя одновременно функции всех нейронов.

При резорбтивном действии тетракаина может наступить паралич дыхательного центра без предварительного возбуждения ЦНС.

Кокаин является исключением в ряду местных анестетиков. Он возбуждает ЦНС, так как усиливает действие дофамина, норадреналина и серотонина, блокируя их нейрональный захват. Под влиянием кокаина появляются чувство уверенности и комфорта, раздражительность, возрастают бдительность к аварийным ситуациям и двигательная активность. По данным эмиссионной томографии, [ $^{14}\text{C}$ ]кокаин вызывает возбуждение по мере накопления в стриатуме. В дальнейшем депо нейромедиаторов истощаются, но компенсаторно возрастает плотность постсинаптических рецепторов.

Местные анестетики, нарушая деполяризацию пресинаптической мембраны и выделение ацетилхолина, блокируют вегетативные ганглии и нервно-мышечную передачу.

#### **Действие на сердечно-сосудистую систему и гладкие мышцы**

Лидокаин и реже тримекаин и бумекаин используют как антиаритмические средства IV класса при желудочковых формах тахикардии. Они не уменьшают проводимость волокон Гиса-Пуркинью, вызывают умеренную артериальную гипотензию. Бупивакаин длительно блокирует натриевые каналы и нарушает вход  $\text{Na}^+$  в клетки миокарда во время систолы. Это сопровождается снижением сократимости миокарда. Бупивакаин может также вызывать желудочковую тахикардию. Мепивакаин и ропивакаин не обладают кардиотоксичностью.

Местные анестетики расширяют бронхи, угнетают перистальтику кишечника, расслабляют матку. При спинномозговой анестезии возможен паралич симпатических центров спинного мозга с усилением функций пищеварительного тракта.

Местные анестетики группы эфиров могут вызывать у чувствительных больных аллергические реакции - дерматит, астматические приступы. Местные анестетики группы амидов лишены этого недостатка, но в их растворы иногда добавляют консервант метилпарабен, обладающий свойствами аллергена.

Применение местных анестетиков с целью резорбтивного действия противопоказано при синдроме слабости синусного узла, выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде II-III степени, кардиогенном шоке, тяжелой сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, сепсисе, заболеваниях печени и почек. Местные анестетики не назначают при известной гиперчувствительности к ним.

### **ОТРАВЛЕНИЕ КОКАИНОМ**

Острое отравление кокаином сопровождается последовательным возбуждением отделов ЦНС в нисходящем порядке - от коры больших полушарий до спинного мозга. Возникают эйфория, беспокойство, галлюцинации, психомоторное возбуждение, гипертермия, тремор, клонико-тонические судороги, рвота, тахикардия, аритмия, коронарospазм, артериальная гипертензия, усиливаются спинальные рефлексy, учащается дыхание, расширяются зрачки. Симптомы возбуждения сменяются потерей сознания, арефлексией, мышечной атонией, сосудистым коллапсом. Смерть наступает от паралича дыхательного центра и инфаркта миокарда.

Для купирования возбуждения используют седативные анксиолитики диазепам, феназепам. Они являются физиологическими прямыми неконкурентными антагонистами кокаина. При тяжелой интоксикации проводят трахеотомию и ИВЛ, для снижения АД вводят внутривенно нитроглицерин, нитропруссид натрия, нифедипин, аритмию устраняют с помощью лидокаина или фенитоина. Нитроглицерин также предупреждает развитие инфаркта миокарда ( $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны). Кокаин быстро подвергается гидролизу бутирилхолинэстеразой (псевдохлинэстеразой) крови с образованием неактивных продуктов - бензоилэргонина и эргонина, поэтому прогноз при отравлении средней тяжести может быть благоприятным.

Серьезную проблему представляет хроническое отравление кокаином - кокаинизм. В 1892 г. американский фармацевт Аза Кандлер, владелец акций компании «Кока-кола», добавил экстракт листьев коки в состав известного напитка, но вскоре экстракт коки был исключен как токсичное вещество.

Кокаин - наиболее доступный и дешевый наркотик. Нативный алкалоид используют для курения под названием «крэк». Очищенный кокаин вдыхают (для всасывания в кровотоки со слизистой оболочки носа) или вводят внутривенно.

Кокаин вызывает непродолжительную эйфорию, на основе которой формируется психическая зависимость (в 2 раза чаще у мужчин). После прекращения регулярного приема кокаина появляются дисфория, депрессия, сонливость или, напротив, агрессивность без значительных вегетативных нарушений. Привыкание к кокаину выражено слабо. Осложнения хронического приема кокаина: аритмия, ишемия миокарда, миокардит, расслаивающая аневризма аорты, спазм сосудов головного мозга. В тяжелых случаях возможно развитие параноидного психоза, стереотипии, неистовой агрессии.

Для терапии кокаинизма используют ряд лекарственных средств.

- Трициклический антидепрессант имипрамин снижает нейрональный захват норадреналина подобно действию кокаина, поэтому облегчает течение абстинентного синдрома и подавляет влечение к наркотику.

- Антидепрессант флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина), бромокриптин (агонист D-рецепторов) и опиоидный анальгетик бупренорфин ослабляют влечение к кокаину.

### **ТЕТРОДОТОКСИН И САКСИТОКСИН**

Тетродотоксин и сакситоксин относят к сильнейшим ядам небелковой природы. Минимальная летальная доза (LD<sub>10</sub>) этих веществ для мышей составляет всего 8 мкг/кг.

Тетродотоксин содержится в органах рыбы фугу, коже некоторых видов саламандр и лягушек рода *Atelopus*, обитающих в Коста-Рике.

Сакситоксин продуцируется водорослями, вызывающими красное окрашивание океана, накапливается в моллюсках и черепахах, питающихся этими водорослями.

Эти токсины в наномолярной концентрации блокируют наружные активационные ворота натриевых каналов в нейронах (рецепторы находятся в сегменте SS<sub>2</sub> α-субъединицы всех 4 доменов). При отравлении смерть наступает от паралича дыхательных мышц и сосудистого коллапса (поскольку нарушается проведение потенциалов действия по вазомоторным нервам).

## **Лекция 8. РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Раздражающие средства вызывают возбуждение ноцицепторов (от греч. *носео* - «повреждаю») и оказывают местное раздражающее действие, которое сопровождается рефлекторными реакциями (улучшаются кровоснабжение и трофика тканей, ослабляются болевые ощущения).

Для раздражающих средств характерны местный, рефлекторный и нейрогуморальный эффекты.

### **ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ РАЗДРАЖАЮЩИХ СРЕДСТВ**

#### **Местное действие**

Местное раздражение проявляется болью, гиперемией и отеком в месте нанесения раздражающих средств.

Раздражающие средства непосредственно деполяризуют нервные окончания, а также вызывают выброс гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, субстанции P, нейрокинина A. Эти аутокоиды обладают раздражающим эффектом и расширяют сосуды. Гиперемия развивается не только в области приложения раздражающих средств, но и распространяется на прилежащие участки кожи по механизму аксонрефлекса.

При длительном контакте сильных раздражающих средств с кожей, попадании их на слизистые оболочки и поврежденные участки кожи появляется сильная боль и развивается воспалительная реакция.

#### **Рефлекторное действие**

Рефлекторное действие раздражающих средств включает несколько вариантов.

- Сегментарно-рефлекторное (трофическое) действие. Потенциалы действия из зоны раздражения кожи поступают в задние рога нескольких сегментов спинного мозга, затем переключаются на боковые рога этих же сегментов, где возбуждают ядра преганглионарных волокон симпатических нервов. Симпатическая импульсация улучшает кровоснабжение легких и скелетных мышц, ослабляет воспаление, усиливает процессы регенерации.

- Отвлекающе-обезболивающее действие. В сегментах спинного мозга возникает интерференция потенциалов действия, поступающих из пораженного органа и места нанесения раздражения. Ликвидируется доминанта, поддерживающая патологический процесс, состояние гипералгезии и напряжение мышц. Кроме того, вслед за возбуждением развивается десенситизация ноцицепторов.

- Общее рефлекторное действие. Общее рефлекторное действие направлено на тонизирование дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Например, раствор аммиака (нашатырный спирт) при вдыхании раздражает окончания тройничного нерва в полости носа, афферентные потенциалы действия достигают центра этого нерва, а затем переключаются на дыхательный центр.

#### **Нейрогуморальное действие**

Нейрогуморальные эффекты обусловлены резорбтивным действием биологически активных веществ, всасывающихся из зоны раздражения кожи, а также воздействием на головной и спинной мозг потока восходящих афферентных импульсов. При этом выделяются антиноцицептивные факторы ( $\beta$ -эндорфин, энкефалины, анандамид, 2-арахидонилглицерол), уменьшается выделение медиаторов боли (субстанции P, соматостатина, холецистокинина), возрастает секреция рилизинг-гормонов гипоталамуса, АКТГ, тиреотропного гормона. Гормоны гипофиза, повышая секрецию глюкокортикоидов, трийодтиронина и тироксина, подавляют воспалительную реакцию.

### **К ПРИМЕНЕНИЮ ПОКАЗАНИЯ РАЗДРАЖАЮЩИХ СРЕДСТВ**

Раздражающие средства применяют при невралгии, радикулите, люмбаго, ишиасе, артрите, миозите, бурсите, тендовагините, травмах мышц и связок, нарушении периферического кровообращения, трахеите, бронхите. Иногда раздражающие средства втирают в кожу для разогревания мышц перед физическими упражнениями и спортивными соревнованиями.

Раздражающие средства могут быть растительного и синтетического происхождения.

Средства растительного происхождения

Ментол - спирт терпенового ряда из мяты перечной (*Mentha piperita*). Он возбуждает холодовые нервные окончания, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом холодовых окончаний полости рта сопровождается седативным, противорвотным эффектами и рефлекторным расширением коронарных сосудов при стенокардии. В состав лекарственных средств ментол входит в виде левовращающего изомера левоментола или рацемической смеси стереоизомеров рацементола. Препарат левоментола валидол (25% раствор левоментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты) применяют при неврозах, истерии, морской и воздушной болезни, для купирования нетяжелых приступов стенокардии. Рацементол входит в состав мазей с раздражающим действием (бомбенге, бороментол, эфкамон), препарата меновазин.

Горчичники состоят из бумаги, покрытой тонким слоем обезжиренной горчицы. Горчица содержит гликозид синигрин. После смачивания горчичника водой при температуре 37-40 °С активируется фермент мирозин, расщепляющий синигрин с выделением активного раздражающего вещества - эфирного горчичного масла (аллилизотиоцианата).

Плоды перца стручкового применяют в виде настойки, в составе пластыря перцового, крема «Никофлекс». В Южной Америке острый красный перец культивируют на протяжении 7000 лет. С XIV в. он получил мировое распространение. В 1846 г. Л. Треш выделил из перца вещество, вызывающее жжение при воздействии на слизистую оболочку ротовой полости - капсаицин (от лат. *capsicum* - «кусать»). По химическому строению капсаицин является алкиламидом гомованилиновой кислоты. Капсаицин стал родоначальником класса капсаициноидов. К этой группе относятся также вещества перца цингерон и пиперин, компоненты гвоздичного экстракта югенол и гваякол, синтетические соединения олванил, нувалил.

Капсаицин активирует ванилоидные рецепторы ( $VR_1$ ), локализованные в ионных каналах ноцицепторов и нейронов ЦНС. Эндогенными лигандами ванилоидных рецепторов служат N-арахидонилдофамин, 2-арахидонилглицерол и анандамид.

Как липофильное вещество, капсаицин медленно проникает через клеточную мембрану и взаимодействует с внутриклеточным доменом ванилоидных рецепторов. В ноцицепторах возникает быстрое, частое и кратковременное открытие ионных каналов для входа  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Потенциалы действия распространяются по афферентным проводящим путям (ванилоидное возбуждение). При активации ванилоидных рецепторов ЦНС повышается продукция кальцигенина, субстанции P, нейрокинина A. Эти вещества вызывают нейрогенное воспаление.

Вслед за активацией ноцицепторов наступает длительный период рефрактерности, когда ноцицепторы вследствие конформационных изменений ванилоидных рецепторов не реагируют на раздражение (ванилоидная десенситизация). При сильном и длительном воздействии капсаицина ванилоидные рецепторы перемещаются с мембраны ноцицепторов во внутриклеточные везикулы (down-регуляция). Более того, капсаицин может вызывать гибель чувствительных нейронов (ванилоидная нейротоксичность).

Десенситизация, down-регуляция и нейротоксичность лежат в основе обезболивающего эффекта капсаицина. Аппликация на кожу препаратов стручкового перца используется для уменьшения боли при постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, посттравматической, постмастэктомической и постампутационной боли.

Скипидар живичный - продукт перегонки живицы из сосны обыкновенной, содержит липофильное вещество терпеновой структуры -  $\alpha$ -пинен. Входит в состав скипидарной мази, линимента санитас.

Синтетические средства

Мазь финалгон содержит кожный раздражитель нонивамид и сосудорасширяющее средство никобоксил.

Раствор аммиака (нашатырный спирт) вдыхают при обмороке, опьянении.

Метилсалицилат - метиловый эфир салициловой кислоты; применяют самостоятельно или в виде комбинированных мазей, линиментов.

### Раздел III. СИНАПТОТРОПНЫЕ (МЕДИАТОРНЫЕ) СРЕДСТВА

#### Лекция 9. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СИНАПСОВ. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Синапс (от греч. *synapsis* - «соприкосновение, соединение») - функциональный (химический) контакт двух нервных клеток или нервной клетки и клетки исполнительного органа. Медиатор (от лат. *mediator* - «посредник») - вещество, выделяемое из нейрона или нейроглии, влияющее на электрохимический статус и метаболизм других клеток (табл. 9-1).

Исследованием физиологии, биохимии и фармакологии синаптической передачи занимались ученые многих стран (указаны годы выполнения исследований).

- Джон Лэнгли был автором идеи о постсинаптических рецепторах, опосредующих эффекты адреналина, никотина и кураре. Он предположил, что рецепторы способны активировать или тормозить функции эффекторных клеток, описал места выхода вегетативных нервов из ЦНС, их анатомические и функциональные особенности, разделил вегетативные нервы на симпатические и парасимпатические (1901-1907).

- Томас Эллиот (студент Дж. Лэнгли в Кембридже) установил, что гормон надпочечников адреналин вызывает такие же эффекты, какие возникают при раздражении симпатических нервов. Т. Эллиот предсказал роль адреналиноподобного вещества как медиатора симпатической системы (1905).

- Уолтер Эрнест Диксон обратил внимание на сходство симптомов отравления алкалоидом мухомора мускарином и эффектов раздражения парасимпатического блуждающего нерва. Предположил, что блуждающий нерв выделяет мускариноподобное вещество (1907).

- Рид Хант описал эффекты ацетилхолина и его эфиров (1907).

Таблица 9-1. Низкомолекулярные медиаторы

Медиатор	Локализация	Функции	Патологические явления, связанные с нарушением обмена медиатора
<b>МИНЫ</b>			
Ацетилхолин	Нервно-мышечные синапсы, вегетативные ганглии, мозговой слой надпочечников, каротидные клубочки, большие полушария, базальные ганглии, клетки Реншо, нейрогипофиз, гипофиз	Моторика, вегетативной системы, обучение, память, регуляция вегетативных функций, секреция гормонов	Миастения, вегетативные болезни, синдром Геймера
Дофамин	Симпатические ганглии, кора больших полушарий, базальные ганглии, лимбическая система,	Контроль двигательных функций и эмоций	Болезнь Паркинсона, психозы

	аламус, средний мозг, сетчатка		
орадрен	ериферические симпатические ганглии, проекционные пути, гипоталамус, мочек, ствол мозга, спинной мозг	егуляция бодрствования и эмоций, вегетативных функций	епрессия, мания, инцидации, расстройства сна, вегетативные нарушения
еротони	фферентные проекционные пути, мочек, ядра шва ствола мозга, спинной мозг, сетчатка	онтроль эмоций, сна, поведения, восприятия, терморегуляция, эндокринная регуляция	епрессия, инцидации, расстройства сна
истамин	азальные ганглии, таламус, таламус и исходящие из него проекционные пути, мочек, спинной мозг	егуляция сна, восприятия, полового поведения	егетативные нарушения

Окончание табл. 9-1

Медиатор	Локализация	Функции	Патологические состояния, связанные с нарушением обмена медиатора
<b>-аминокислоты</b>			
глутамино-кислота	кора больших полушарий, базальные ганглии, лимбическая система, таламус, гипоталамус, мочек, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	вигательные и когнитивные функции, память, обучение	эпилепсия, двигательные расстройства, деменция, нейродегенеративные заболевания
адрелицин	родолговатый мозг, спинной мозг, сетчатка	орможение, регуляция двигательных функций и эмоций	удорожный синдром
АМК	ора больших полушарий, мочек, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	орможение, регуляция двигательных функций, эмоций, условно-рефлекторная деятельность	орез, судорожный синдром, депрессия, болезнь Паркинсона
<b>ацетилхолин</b>			
ТФ	звешка промежуточного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	ункции тормозной системы, регуляция активности внутренних органов	арушения болевой чувствительности, сосудистые нарушения
аденозин	вляется медиатором в вегетативных синапсах	орможение	удорожные состояния

- Генри Дейл открыл мускарино- и никотиноподобное влияние ацетилхолина, объяснил непродолжительное действие этого медиатора быстрым гидролизом на холин и ацетат. Он также выявил антиадренергический эффект алкалоидов спорыньи, описал адренергические и холинергические волокна (1914-1936).

- Уолтер Кеннон установил роль адрелиноподобного вещества (симпатина) как симпатического передатчика, вызывающего тахикардию и артериальную гипертензию. Отметил различия в действии симпатина (суживает сосуды) и адрелина (суживает или расширяет сосуды). Создал концепцию симпатoadреналиновой системы (1921-1937).

- Отто Леви впервые экспериментально доказал медиаторный механизм передачи нервных импульсов (1921). Совместно с Эрнстом Навратилом идентифицировал ацетилхолин как медиатор блуждающего нерва (*Vagusstoff*) (1926).

- Александр Филиппович Самойлов установил, что в передаче потенциалов действия по нерву участвуют электрические процессы, но для работы нервно-мышечных синапсов необходимы химические процессы. Предположил химический механизм торможения в ЦНС (1924).

• Вильгельм Фельдберг, Джон Гэддам и Говард Чанг доказали медиаторную функцию ацетилхолина в различных парасимпатических нервах (1933-1936).

• Бернард Кац открыл механизм выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (1935-1940).

• Василий Васильевич Закусов - автор синаптической теории действия лекарственных средств на ЦНС (1930-е гг.).

• Алексей Васильевич Кибяков установил, что в переключении нервных импульсов в вегетативных ганглиях участвуют химические процессы (1933).

• Александр Григорьевич Гинецинский исследовал механизмы функционирования нервно-мышечных синапсов и совместно с Леоном Абгаровичем Орбели обнаружил способность симпатических нервов уменьшать утомление скелетных мышц (1935).

• Ульф Эйлер открыл медиаторную роль норадреналина (1946).

• Сергей Викторович Аничков установил участие ацетилхолина в функционировании каротидных клубочков (1946).

Г. Дейл и О. Леви в 1936 г., Б. Кац и У. Эйлер в 1970 г. были удостоены Нобелевской премии по медицине за работы о механизмах синаптической передачи нервных импульсов.

Прогресс в изучении синаптической передачи обеспечили эксперименты с использованием внутриклеточных микроэлектродов, микроионофоретической аппликации химических веществ и чувствительные аналитические методы (гистохимический, иммуноцитохимический, ауторадиографический). Об истории изучения синаптической передачи можно прочитать в сборнике «Теория химической передачи нервного импульса (этапы развития)» / Под. ред. М.Я. Михельсона. - СПб.: Наука, 1981. - 143 с.

### **СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СИНАПСОВ**

В синапсах различают две контактирующие мембраны:

- передающую пресинаптическую мембрану аксона;
- воспринимающую постсинаптическую мембрану нервной клетки (тело, дендрит, аксон)

или клетки исполнительного органа.

Между пресинаптической и постсинаптической мембраной находится синаптическая щель шириной 20-40 нм. Она заполнена полисахаридным гелем, имеет каналы для диффузии медиатора. Синапс ограничен филаментами, препятствующими выходу медиатора за пределы синаптической щели.

Низкомолекулярные медиаторы синтезируются в окончании аксона и депонируются в связи с белком в синаптических пузырьках (везикулах). Медиаторы-пептиды образуются в теле нейрона и в составе синаптических пузырьков транспортируются быстрым аксоплазматическим потоком в пресинаптическую зону. Синаптические пузырьки формируются из мембраны ЭПР.

Во время потенциала покоя через пресинаптическую мембрану выделяются единичные кванты медиатора. Они вызывают миниатюрные потенциалы действия (0,1-3,0 мВ) на постсинаптической мембране, необходимые для поддержания физиологической реактивности органов и тонуса скелетных мышц, которые, в отличие от гладких, не имеют спонтанного миогенного тонуса.

Синаптическая передача начинается с потенциала действия пресинаптической мембраны. Положительный заряд на внутренней поверхности пресинаптической мембраны вызывает слипание с ее активными зонами отрицательно заряженных синаптических пузырьков, содержащих белок синаптобrevин<sup>1</sup>. Входящий ток ионов кальция катализирует взаимодействие белков пресинаптической мембраны (синтаксин-1, SNAP-25<sup>1</sup>) с синаптобrevином. В пресинаптической мембране открывается канал (синаптопор) для экзоцитоза (выброса) квантов медиатора в синаптическую щель. Один потенциал действия вызывает выделение нейромедиатора из 300-2000 синаптических пузырьков. В экзоцитозе участвуют белки синаптостигмины.

<sup>1</sup> Другое название синаптобrevина - VAMP (*Vesicle Associated Membrane Protein*; мембранный белок, связанный с пузырьками).

Циторецепторы медиаторов могут быть расположены на ограниченном участке постсинаптической мембраны (как в концевой пластинке скелетных мышц) или на всей мембране воспринимающей клетки (как в гладких мышцах). Циторецепторы регулируют

проницаемость ионных каналов напрямую или посредством G-белков, изменяют активность мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, фосфолипаз). Ферменты, в свою очередь, изменяют синтез вторичных мессенджеров: цАМФ, ИФ<sub>3</sub> и ДАГ.

Пресинаптические циторцепторы путем активации или блокады кальциевых каналов влияют на выделение медиаторов.

После взаимодействия с рецепторами медиаторы устраниаются из синаптической щели различными путями.

- Нейрональным захватом - активным транспортом через пресинаптическую мембрану в синаптические пузырьки для повторного участия в передаче нервных импульсов. Нейрональный захват способствует депонированию норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, глицина, глутаминовой кислоты.

- Экстранейрональным захватом - депонированием в исполнительных органах.

- Ферментативным расщеплением. Таким путем полностью инактивируются ацетилхолин, медиаторы пептидной природы.

Недавние исследования выявили новые функции медиаторов. Они могут выделяться из нейроглии и действовать на циторцепторы нейроглии. В нервно-мышечных синапсах ацетилхолин выделяется не только из окончаний двигательных нервов, но и из шванновских клеток. Циторцепторы к медиатору могут располагаться на клетках-мишенях, значительно удаленных от места выброса, при этом передача сигнала становится медленной и диффузной. Опровергнут принцип Дейла «один нейрон - один медиатор». Выделение большинства классических медиаторов сопровождается одновременным выбросом нейропептидов (энкефалинов, субстанции P, нейропептида Y, вазоактивного интестинального пептида, соматостатина), пуринов (АТФ, аденозина), оксида азота (NO). В спинном мозге в одном и том же синапсе выделяются два тормозящих медиатора - ГАМК и глицин.

SNAP-25 - *SyNaptosome Associated Protein of 25 kDa*; белок массой 25 кДа, связанный с синаптосомами.

### **МЕДИАТОРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ**

В периферической нервной системе функционируют адренергические (медиатор - норадреналин), холинергические (медиатор - ацетилхолин), пуринергические (медиаторы - АТФ и аденозин), дофаминергические и серотонинергические синапсы. Большая часть синаптотропных средств влияет на адренергические и холинергические синапсы.

Различают два типа центробежных (эфферентных) нервов.

- Двигательные (соматические) нервы - состоят из холинергических аксонов, следующих непрерывно от мотонейронов передних рогов спинного мозга (в составе спинномозговых нервов) или ствола головного мозга (в составе черепно-мозговых нервов) к скелетным мышцам.

- Вегетативные нервы - иннервируют внутренние органы. Различают симпатические и парасимпатические вегетативные нервы.

Симпатические нервные пути состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон, образующих синаптический контакт в паравертебральных вегетативных ганглиях (симпатический ствол). Центры преганглионарных волокон находятся в боковых рогах грудного и поясничного отделов спинного мозга (сегменты с С<sub>8</sub> по L<sub>3</sub>). Симпатические преганглионарные волокна - холинергические; постганглионарные - адренергические.

Парасимпатические нервные пути состоят из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии локализованы около исполнительных органов или интрамурально. Парасимпатические волокна входят в состав некоторых черепно-мозговых нервов (глазодвигательного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего) и спинномозговых тазовых нервов. Парасимпатические центры спинного мозга находятся в боковых рогах крестцовых сегментов S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>. Парасимпатические преганглионарные и постганглионарные волокна - холинергические.

Эфферентные волокна, иннервирующие мозговой слой надпочечников, не прерываются в вегетативных ганглиях и, по сути, являются преганглионарными холинергическими волокнами. Таким образом, хромоаффинную ткань надпочечников рассматривают как аналог симпатических

ганглиев, у которых редуцировались аксоны, а медиатор стал гормоном (70-90% составляет адреналин, 10-30% - норадреналин).

В синокаротидной зоне холинорецепторы расположены на окончаниях каротидной ветви языкоглоточного нерва, тонизирующей дыхательный центр, ацетилхолин выделяется из синаптических пузырьков клеток каротидных клубочков.

Таким образом, адренергические волокна - только симпатические постганглионарные; холинергические волокна - двигательные, симпатические преганглионарные, парасимпатические преганглионарные и постганглионарные.

### **АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ**

Адренергические нейроны расположены в ЦНС (голубое пятно среднего мозга, мост, продолговатый мозг) и симпатических ганглиях.

Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями разветвлений постганглионарных симпатических волокон.

Медиатором адренергических синапсов является норадреналин. Его биохимический предшественник дофамин выполняет медиаторную функцию в дофаминергических синапсах. Адреналин - гормон мозгового слоя надпочечников. Все три вещества относятся к группе катехоламинов, так как содержат гидроксильные группы в 3-м и 4-м положении ароматического кольца.

Синаптические пузырьки в адренергических синапсах по данным электронной микроскопии имеют гранулярное строение и поэтому получили название «гранулы».

В гранулах норадреналин депонирован в связи с АТФ и белком хромогранином. В составе гранул обнаружены также ферменты и модулирующие нейропептиды (энкефалины, нейропептид Y).

Норадреналин синтезируется из аминокислоты тирозина. Превращение фенилаланина в тирозин является неспецифическим процессом и происходит в печени. Обе аминокислоты содержатся в больших количествах в твороге, сыре, шоколаде, бобовых.

Тирозин активным транспортом поступает в адренергические окончания. В их аксоплазме он приобретает второй гидроксил-радикал в 3-м положении ароматического кольца и превращается в диоксифенилаланин (ДОФА). Эту реакцию катализирует тирозингидроксилаза митохондрий. Затем ДОФА декарбоксилазой ароматических L-аминокислот декарбоксилируется в дофамин. Дофамин из аксоплазмы транспортируется в гранулы. На последнем этапе дофамин приобретает третий гидроксил в  $\beta$ -положении боковой цепи при участии дофамин- $\beta$ -гидроксилазы.

В мозговом слое надпочечников норадреналин выходит из гранул и в цитоплазме метилируется в гормон адреналин под действием N-метилтрансферазы (донатором метильных групп служит S-аденозил-метионин) (рис. 9-1). Образование адреналина повышают глюкокортикоиды, эстрогены и тироксин. Глюкокортикоиды, поступая в мозговой слой по воротной системе надпочечников, активируют тирозингидроксилазу, дофамин- $\beta$ -гидроксилазу и N-метилтрансферазу. У некоторых видов акул корковый и мозговой слои надпочечников представляют собой изолированные железы, поэтому у них адреналин не синтезируется, а единственным гормоном хромоаффинных клеток является норадреналин.

После диссоциации комплекса «норадреналин-адренорецептор» медиатор инактивируется в течение 2-3 мин при участии ряда механизмов.

- Нейронального захвата (захвата-1) - активного транспорта вначале через пресинаптическую мембрану (сопряжен с выходом ионов натрия), а затем через мембрану гранул под влиянием протонной АТФазы (при входе в гранулу одной молекулы норадреналина в аксоплазму выходят 2 протона).

- Экстранейронального захвата (захвата-2) нейроглией, фибробластами, кардиомиоцитами, клетками эндотелия и миоцитами сосудистой стенки.

- Инактивации ферментами.

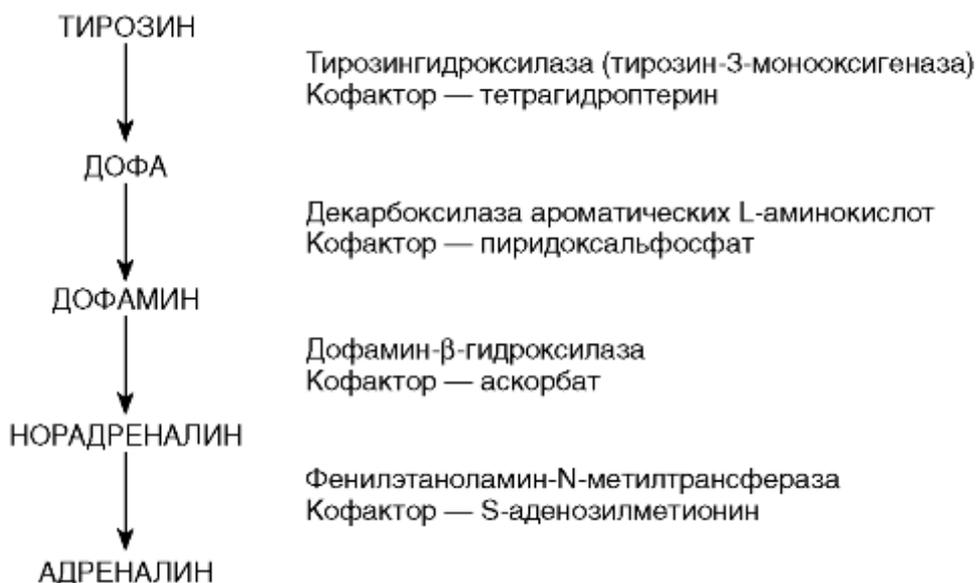


Рис. 9-1. Биосинтез адреналина

Около 80% норадреналина подвергается нейрональному захвату и по 10% - экстранейрональному захвату и ферментативному расщеплению. Необходимость нейронального захвата диктуется дефицитом субстратов и большой потребностью в энергии для синтеза норадреналина из тирозина.

Для сохранения адреналина основное значение имеет экстранейрональный захват.

Ферменты инактивации катехоламинов - MAO и катехол-О-метил-трансфераза (КОМТ). MAO, локализованная на внешней мембране митохондрий и в гранулах, осуществляет окислительное дезаминирование катехоламинов с образованием биогенных альдегидов. Затем альдегиды окисляются НАД-зависимой альдегиддегидрогеназой в кислоты или восстанавливаются альдегидредуктазой в гликоли.

Цитоплазматический фермент КОМТ катализирует присоединение метильной группы к гидроксилу в 3-м положении ароматического кольца (только при наличии гидроксила в 4-м положении). Донатором метильных групп служит S-аденозилметионин. Метилированные продукты в 200-2000 раз (по результатам разных тестов) менее активны, чем норадреналин и адреналин.

### АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ

В 1948 г. английский фармаколог Рассел Алквист выдвинул гипотезу о двух типах адренорецепторов. α-Адренорецепторы суживают сосуды, наиболее чувствительны к эпинефрину, меньше реагируют на норэпинефрин и очень слабо воспринимают действие изопреналина (изопропилнорадреналина). β-Адренорецепторы расширяют сосуды, обладают максимальной чувствительностью к изопреналину, в 10-50 раз слабее реагируют на эпинефрин и норэпинефрин.

Адренорецепторы обнаружены на постсинаптической, пресинаптической мембранах и в клетках, не получающих адренергической иннервации. Постсинаптические адренорецепторы имеют индексы 1 или 2, пресинаптические и внесинаптические адренорецепторы обозначаются индексом 2. Внесинаптические адренорецепторы активируются циркулирующими в крови норадреналином и адреналином. β-Адренорецепторы жировой ткани имеют индекс 3.

Все адренорецепторы характеризуются сходной последовательностью аминокислот (у α<sub>1</sub>- и α<sub>2</sub>-адренорецепторов идентичны 30% аминокислот, у β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторов - 60%).

В сосудах и внутренних органах расположены α- и β-адренорецепторы различных типов. Например, в сосудах легких обнаружено 30% β<sub>1</sub>-адренорецепторов и 70% β<sub>2</sub>-адренорецепторов.

Адренорецепторы являются гликопротеинами, ассоциированы с G-белками и имеют такое же строение, как и другие рецепторы этого типа. Их белковая цепь состоит из семи гидрофобных доменов в виде трансмембранной спирали, Домены соединены гидрофильными петлями, расположенными попеременно по обе стороны мембраны. N-конец белковой молекулы адренорецептора расположен внеклеточно, C-конец - внутри клетки. Активный центр адренорецептора представляет собой карман, образованный высококонсервативными

аминокислотами, расположенными в средней и во внеклеточной третях гидрофобных трансмембранных спиралей. Аминогруппа катехоламинов соединяется ионной связью с карбоксилем аспарагиновой кислоты в третьем трансмембранном домене. Гидроксилы катехоламинов образуют водородную связь с остатками серина в пятом и седьмом доменах, что необходимо для активации адренорецепторов.

Сведения о механизмах функционирования, чувствительности к агонистам и антагонистам, физиологической роли адренорецепторов представлены в табл. 9-2-9-4.

Таблица 9-2. Адренорецепторы и их эффекторные системы

Адренорецепторы	G-белки	Эффекторный механизм
$\alpha_1$	$G_{q/11}$ $G_{q/11}$ $G_{q/11}, G_{i/0}$ $G_{q/11}$	Активация фосфолипазы C Активация фосфолипазы D Активация фосфолипазы $A_2$ Открытие кальциевых каналов
$\alpha_2$	$G_{i/0}$ $G_{i/0}$ $G_{i/0}$	Ингибирование аденилатциклазы Открытие калиевых каналов Закрытие кальциевых каналов
$\beta_1$	$G_s$	Активация аденилатциклазы Открытие кальциевых каналов
$\beta_2$	$G_s$	Активация аденилатциклазы
$\beta_3$	$G_s$	Активация аденилатциклазы

#### $\alpha$ -Адренорецепторы

Постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы (типы A, B, D) активируют мембранные фосфолипазы и увеличивают проницаемость кальциевых каналов. В гладких мышцах ионы кальция активируют

Таблица 9-3. Адренорецепторы

еще	агонисты	антагонист	локализация	функции
1	>НЭ»И Фенилэфрин	Фразозин	гладкие мышцы сосудов и капсулы почки, сфинктеры, радиальная мышца	окращение
			гладкие мышцы пищеварительного тракта	ослабление
			сердце	повышение сократимости, увеличение силы
2	>НЭ»И Индина	Лохимбина гидрохлорид	сервальные окончания	уменьшение выделения ренина
			Клетки островков поджелудочной поджелудочной железы	уменьшение секреции инсулина
			тромбоциты	агрегация
			гладкие мышцы сосудов	окращение
1	>Э=НЭ	Прололол, Алупролол	сердце	повышение частоты сокращений, улучшение сократимости и сократимости
			Окстагломерулярный аппарат почек	секреция ренина
2	>Э=НЭ Бутамол	Утоксамин	сервальные окончания	повышение выделения ренина
			гладкие мышцы	ослабление
			скелетные мышцы	гликогенолиз, вход $K^+$
			печень	гликогенолиз, глюконеогенез

3	[=НЭ>Э	Кировая ткань	иполиз
---	--------	---------------	--------

Примечания. Э - эpineфрин; НЭ - норэpineфрин; И - изoпреналин.

Таблица 9-4. Влияние вегетативной нервной системы на функции эффекторных органов

Эффекторный орган	Парасимпатическое влияние		Симпатическое влияние (м-холинорецепторы*), функции**
	Иннерватор	Функции**	
<b>Глаз</b>			
Ириодилаторная мышца	1	Сужение зрачков (миоз) ++	
Ириоконстрикторная мышца			Расширение зрачков (миоз) +++
Цилиарная мышца	2	Усиление (для ясного видения) +	Ослабление (для ясного видения) +++
Слезные железы		Повышение секреторной функции	Повышение секреторной функции ++
<b>Сердце</b>			
Синусный узел	1, β <sub>2</sub>	Усиление сердечных сокращений	Ослабление сердечных сокращений ++ Синусная остановка сердца
Предсердия	1, β <sub>2</sub>	Повышение сократимости и скорости проведения возбуждения ++	Уменьшение сократимости, изменение потенциалов действия
Триовентрикулярный узел	1, β <sub>2</sub>	Повышение автоматизма и проводимости ++	Уменьшение проводимости, вентрикулярная блокада +++
Система Гиса-Пуркинье	1, β <sub>2</sub>	Повышение автоматизма и проводимости ++	Действие слабое
Левые желудочки	1, β <sub>2</sub>	Повышение сократимости, автоматизма и скорости проведения возбуждения +++	Значительное уменьшение сократимости

Продолжение табл. 9-4

Эффекторный орган	Парасимпатическое влияние		Симпатическое влияние (м-холинорецепторы*), функции**
	Иннерватор	Функции**	
<b>Железы</b>			
Слюнные железы	1, α <sub>2</sub>	Сужение + Расширение	Сужение +
Слизистые оболочки	1, α <sub>2</sub>	Сужение +++	
Скелетных мышц	2	Сужение +++	Сужение +
Спинного мозга	1	Слабое сужение	
Сосудов	1, 2	Сужение + Расширение +	
Органов брюшной полости	1	Сужение +++	
Сосудов	1	Сужение +++	
Сосуды	1, α <sub>2</sub>	Сужение ++ Расширение	
<b>Скелетные мышцы</b>			
Скелетные мышцы и бронхов	2	Ослабление +	Сужение ++

ронхиальные ы	2	меньшение секреторной дии +	овышение секреторной функции ++
люнные железы	1	екреция K <sup>+</sup> и воды + екреция амилазы +	екреция K <sup>+</sup> и воды ++ +

Продолжение табл. 9-4

адренергическое влияние	адренергическое влияние		адренергическое влияние (м- орецепторы*), функции**
адренергическое влияние	адренергическое влияние		адренергическое влияние (м- орецепторы*), функции**
Селудок			
еристальтика	и <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>	меньшение +	овышение +++
финктеры	1	окращение +	асслабление +
екреция дочного сока		меньшение (?)	тимуляция +++
ишечник			
еристальтика	и <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>	меньшение +	овышение +++
финктеры	1	окращение +	асслабление +
екреция чного сока	2	меньшение +	тимуляция ++
ечень	2	ликогенолиз, глюконеогенез +++	
Селчный пузырь и ые протоки	и <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>	асслабление +	окращение +
оджелудочная железа			
цинусы		меньшение секреторной дии +	овышение секреторной дии ++
-Клетки островков	2	меньшение секреции инсулина тимуляция секреции инсулина +	
очки			
екреция ренина	1	овышение ++	
Лочевой пузырь			
ышца-детрузор	2	асслабление +	окращение +++
реугольник стер	и <sub>1</sub>	окращение ++	асслабление ++

Окончание табл. 9-4

адренергическое влияние	адренергическое влияние		адренергическое влияние (м- орецепторы*), функции**
адренергическое влияние	адренергическое влияние		адренергическое влияние (м- орецепторы*), функции**
Лочечники			
еристальтика ус	1	овышение	овышение (?)
атка	1,β <sub>2</sub>	о время беременности: сокращение (α <sub>1</sub> ) расслабление (β <sub>2</sub> ) Вне беременности: абление (β <sub>9</sub> )	окращение ++
лужские ые органы	1	якуляция ++	рекция +++
апсула енки	1	окращение +++	
ожа			
иломоторны щцы	1	окращение ++	
отовые			овышение секреторной

ы		ции
келетные ы	2	овышение сократимости, гликогенолиз, K <sup>+</sup>
Сировая тканьь	3	иполиз +++

\* В гладких мышцах и железах находятся различные типы м-холинорецепторов (преобладают м-холинорецепторы 3-го типа), в сердце локализованы м<sub>2</sub>-холинорецепторы.

\*\* Указана сила влияния на соответствующие функции.

\*\*\* В сердце преобладают β<sub>1</sub>-адренорецепторы.

\*\*\*\* Указаны преобладающие типы адренорецепторов, в артериолах органов брюшной полости и почек находятся сосудорасширяющие рецепторы дофамина.

кальмодулинзависимую киназу легких цепей миозина, что необходимо для образования актомиозина и сокращения. Только в желудке и кишечнике α<sub>1</sub>-адренорецепторы, открывая кальцийзависимые калиевые каналы, вызывают гиперполяризацию сарколеммы и расслабление гладких мышц. Эффекты активации α<sub>1</sub>-адренорецепторов следующие:

- сокращение радиальной мышцы радужки с расширением зрачков (мидриаз, от греч. *amydros* - «темный, неясный»);
- сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов пищеварения, почек и головного мозга;
- повышение АД;
- сокращение капсулы селезенки с выбросом депонированной крови в циркуляторное русло;
- сокращение сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря;
- подавление моторики и снижение тонуса желудка и кишечника. α<sub>2</sub>-Адренорецепторы (типы А, В, С) локализованы на постсинаптической, пресинаптической мембранах и вне синапсов.

Пресинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ, увеличивают проницаемость мембран для K<sup>+</sup> с развитием гиперполяризации, блокируют кальциевые каналы. По принципу отрицательной обратной связи они тормозят выделение норадреналина из адренергических окончаний при избыточной активации адренорецепторов.

Постсинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы суживают сосуды кожи и слизистых оболочек, угнетают моторику желудка и кишечника, подавляют секрецию кишечного сока.

Внесинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы суживают сосуды кожи и слизистых оболочек, угнетают моторику желудка и кишечника, секрецию инсулина, повышают агрегацию тромбоцитов.

#### β-Адренорецепторы

β-Адренорецепторы, активируя аденилатциклазу, вызывают превращение АТФ в цАМФ - активатор цАМФ-зависимых протеинкиназ. Протеинкиназа А транспортируется в ядро клеток и фосфорилирует фактор транскрипции - ДНК-связывающий белок. Этот белок регулирует активность цАМФ-чувствительного элемента в промоторном участке гена, в результате активируется синтез β-адренорецепторов.

Для постсинаптических β<sub>1</sub>-адренорецепторов характерны следующие эффекты:

- стимуляция сердечной деятельности: тахикардия, ускорение проведения возбуждения по проводящей системе, усиление сокращений миокарда, увеличение потребности в кислороде (β<sub>1</sub>-адренорецепторы при участии G<sub>s</sub>-белков стимулируют фосфорилирование кальциевых каналов, что сопровождается их открытием, входом в саркоплазму Ca<sup>2+</sup> и мобилизацией этого иона из саркоплазматического ретикула; также фосфорилируется белок фосфоламбан, способствующий депонированию Ca<sup>2+</sup> в саркоплазматическом ретикуле);
- стимуляция секреции ренина;
- угнетение моторики кишечника.

Постсинаптические и внесинаптические β<sub>2</sub>-адренорецепторы расслабляют гладкие мышцы и вызывают гипергликемию. В гладких мышцах они при участии цАМФ снижают активность киназы легких цепей миозина, в печени и скелетных мышцах активируют фермент гликогенолиза фосфоорилазу, ингибируют гликогенсинтазу. Кроме того, в гладких мышцах

блокируются кальциевые каналы и активируются калиевые каналы. Типичные эффекты  $\beta_2$ -адренорецепторов следующие:

- расширение сосудов сердца, легких и скелетных мышц;
- снижение АД;
- расширение бронхов и угнетение секреторной функции бронхиальных желез;
- угнетение моторики желудка и кишечника;
- расслабление желчного пузыря, мочевого пузыря, матки;
- усиление цАМФ-зависимого гликогенолиза и глюконеогенеза;
- активация гликогенолиза в скелетных мышцах;
- стимуляция секреции инсулина.

Пресинаптические  $\beta_2$ -адренорецепторы осуществляют обратную связь, стимулируя выделение норадреналина при недостаточной активации адренорецепторов.

$\beta_3$ -Адренорецепторы усиливают цАМФ-зависимый липолиз в жировых депо с повышением в крови содержания свободных жирных кислот. Полиморфизм гена  $\beta_3$ -адренорецептора создает предрасположенность к развитию ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

$\beta$ -Адренорецепторы подвергаются гомологической и гетерологической десенситизации. Гомологическая десенситизация развивается только к действию  $\beta$ -адреномиметиков. Под их влиянием медленно фосфорилируется специфическая цАМФ-независимая протеинкиназа - киназа  $\beta$ -адренорецепторов. Этот фермент фосфорилирует комплекс " $\beta$ -адренорецепто- $\beta^G$ -адреномиметик". В дальнейшем присоединяется белок  $\beta$ -аррестин, нарушающий связь регуляторного домена  $\beta$ -адренорецепторов с G-белком. Инактивированный комплекс подвергается интернализации в цитоплазму и деградации в лизосомах.

При гетерологической десенситизации в ответ на действие  $\beta$ -адреномиметиков ослабляется реакция на многие вещества, повышающие синтез цАМФ. Она обусловлена быстрым (в течение миллисекунд) фосфорилированием  $\beta$ -адренорецептора протеинкиназой А с последующей утратой способности передавать сигнал на эффекторные системы.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В табл. 9-5 перечислены основные лекарственные средства, влияющие на адренергические синапсы.

Таблица 9-5. Лекарственные средства, влияющие на адренергические синапсы

группа лекарственных средств	елективное вие	екарственные средства
<b>дреномиметики</b>		
дреномиметики прямого влия	$\beta_1$ - номиметики	пинефрин
	$\beta_2$ - номиметики	орэпинефрин
	$\beta_3$ - номиметики	енилэфрин
	$\beta$ - номиметики	обутамин, изопреналин
	$\beta$ - номиметики	альбутамол, фенотерол, формотерол, терол
дреномиметики непрямого влия		федрин
<b>дреноблокаторы</b>		
локаторы адренорецепторов	$\beta_1$ - ноблокаторы	арведилол, урапидил
	$\beta_2$ - ноблокаторы	ицерголин, троподифен, фентоламин
	$\beta$ - ноблокаторы	разозин, доксазозин

	ноблокаторы	
	ноблокаторы	ропронолол, надолол, пиндолол
	ноблокаторы	тенолол, метопролол, небиволол
импатолитики		езерпин

## Лекция 10. АДРЕНОМИМЕТИКИ

Фармакологическое действие адреномиметиков во многом аналогично действию симпатической нервной системы. Некоторые адреномиметики оказывают влияние на ЦНС.

В 1895 г. Джордж Оливер и Эдвард Шефер открыли способность экстракта надпочечников повышать АД. В 1899 г. был выделен гормон мозгового слоя надпочечников - адреналин (эпинефрин). В 1910 г. Генри Дейл установил связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду адреномиметиков.

Адреномиметики прямого действия - агонисты  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Адреномиметики непрямого действия активируют адренорецепторы опосредованно: повышают выделение норадреналина из пресинаптических окончаний, тормозят его нейрональный захват, ингибируют MAO.

Адреномиметики являются производными фенилалкиламина или имидазолина.

$\alpha$ ,  $\beta$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ Эпинефрин

Эпинефрин в малых дозах (1-10 мкг) активирует преимущественно  $\beta$ -адренорецепторы, в больших дозах активирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Наиболее чувствительны к эпинефрину  $\beta_2$ -адренорецепторы. В медицинской практике эпинефрин используют в виде растворов его гидрохлорида или гидротартрата.

Гормон мозгового слоя надпочечников адреналин называют гормоном тревоги, стресса, так как он мобилизует вегетативные функции в экстремальных условиях («сражаться или убежать»): возбуждает ЦНС (включая дыхательный центр), расширяет бронхи, повышает минутный объем крови, увеличивает кровоток в коронарных сосудах, сосудах скелетных мышц, вызывает централизацию кровообращения, уменьшает свертывание крови, стимулирует гликогенолиз, глюконеогенез и липолиз, что сопровождается поступлением в органы субстратов окисления, повышает потребность в кислороде.

*Местное действие*

Местные эффекты эпинефрина обусловлены активацией постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Они включают:

- спазм сосудов кожи и слизистых оболочек;
- расширение зрачков (мидриаз) в результате сокращения радиальной мышцы радужки;
- уменьшение внутриглазного давления.

Эпинефрин добавляют к растворам местных анестетиков для пролонгирования их местного действия и снижения резорбтивных эффектов. Раствором эпинефрина смачивают тампоны для остановки кровотечений.

Эпинефрин (1-2% раствор гидрохлорида) применяют при открытоугольной форме глаукомы. Эпинефрин повышает проницаемость дренажной системы глаза, кратковременно тормозит фильтрацию внутриглазной жидкости. У половины больных возникают гиперемия конъюнктивы, слезотечение; реже появляются темная пигментация краев век, конъюнктивы и роговицы, отек желтого пятна (токсическая макулопатия). Новый препарат - эпинефрина дипивалат (0,05-0,1% раствор в форме глазных капель) - обладает высокой липофильностью, легко проникает через роговицу, действует длительно, меньше повреждает глаз. Эпинефрин противопоказан при закрытоугольной глаукоме.

*Действие на центральную нервную систему*

Эпинефрин мало влияет на функции головного мозга, так как его молекула полярна и плохо проникает через ГЭБ. При этом эпинефрин проникает в продолговатый мозг и гипоталамус. Он

тонизирует дыхательный центр продолговатого мозга, активирует центр теплопродукции гипоталамуса. В больших дозах вызывает головную боль, страх, беспокойство, тремор, рвоту.

#### *Действие на сердце*

Эпинефрин, активируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, оказывает кардиостимулирующий эффект. Действие эпинефрина на изолированное сердце в эксперименте отличается от действия *in vivo*. При перфузии эпинефрином изолированного сердца возникает тахикардия, ускоряется проведение потенциалов действия, усиливаются сокращения. Систола становится более энергичной и короткой.

В целом организме сердце находится под влиянием различных регулирующих систем, помимо адренергической. Эпинефрин вызывает те же эффекты, но тахикардия выражена меньше. Причина этого - ослабление барорефлексом прямого активирующего влияния эпинефрина на  $\beta_1$ -адренорецепторы синусного узла. Барорефлекс вызывают мощная пульсовая волна, спазм аорты и каротидного синуса, что приводит к раздражению барорецепторов. Барорефлекс усиливает тормозящее влияние блуждающего нерва на сердце.

Эпинефрин повышает кислородный запрос сердца, одновременно уменьшается коэффициент полезного действия - отношение минутного объема крови к потреблению кислорода. Кислородный запрос увеличивается в результате интенсивного окисления в миокарде свободных жирных кислот (липолиз усиливается при активации  $\beta_3$ -адренорецепторов). Жирные кислоты, так же как и сам эпинефрин, разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях. Энергия выделяется в виде тепла, без сопутствующего синтеза АТФ. При применении эпинефрина быстро истощаются функциональный и метаболический резервы сердца, повышается риск развития стенокардии и инфаркта миокарда.

Эпинефрин повышает автоматизм волокон Пуркинье и миокарда желудочков и облегчает образование эктопических очагов возбуждения. Это проявляется политопными желудочковыми экстрасистолами и даже фибрилляцией желудочков. Аритмогенное действие эпинефрина особенно выражено при ишемии миокарда, артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, отравлении сердечными гликозидами, наркозе галотаном (сенситизирует  $\beta$ -адренорецепторы сердца).

Следует также учитывать, что эпинефрин суживает артерии и вены, вследствие чего повышаются преднагрузка (заполнение сердца венозной кровью) и постнагрузка (работа сердца по преодолению периферического сопротивления артерий).

#### *Действие на артериальное давление*

При быстром внутривенном введении эпинефрина развиваются четыре фазы изменения АД.

I фаза: быстрый подъем АД, обусловленный тахикардией и сужением богатых  $\alpha$ -адренорецепторами сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

II фаза: замедление роста АД вследствие снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне барорефлекса.

III фаза: пик подъема АД (до 400 мм рт.ст.) в результате усиления спазма сосудов и стимуляции секреции ренина при участии  $\beta_1$ -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек.

IV фаза: снижение АД ниже нормального, вызванное расширением сосудов скелетных мышц, имеющих  $\beta_2$ -адренорецепторы.  $\beta_2$ -Адреномиметический эффект в этой фазе выступает на первый план, поскольку эпинефрин подвергается экстранейрональному захвату, инактивируется под влиянием МАО и КОМТ и его концентрация быстро снижается. В малых концентрациях эпинефрин активирует наиболее чувствительные к нему  $\beta_2$ -адренорецепторы.

При медленном внутривенном или подкожном введении эпинефрин повышает систолическое и умеренно снижает диастолическое АД, вдвое увеличивает кровоток в скелетных мышцах. Среднее АД при этом изменяется в незначительной степени.

Эпинефрин суживает сосуды, в которых находятся преимущественно  $\alpha$ -адренорецепторы: сосуды головного мозга, органов брюшной полости, почек. При его введении в терапевтических дозах мозговой кровоток мало изменяется, кровоснабжение почек снижается на 40% без значительного уменьшения скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Кровоток перераспределяется в пользу малого круга кровообращения, так как в большом круге возникает

спазм крупных вен. Кровоснабжение легких увеличивается. В токсических дозах эпинефрин вызывает отек легких.

Напротив, сосуды, содержащие преимущественно  $\beta_2$ -адренорецепторы, - коронарные сосуды и сосуды скелетных мышц - под действием эпинефрина расширяются. Улучшение коронарного кровотока обусловлено также повышением давления в аорте и реакцией на возросший кислородный запрос миокарда.

Эпинефрин, сокращая прекапиллярные сфинктеры, нарушает кровоток во внутренних органах, переключает биоэнергетику на анаэробное окисление, вызывает гипоксию и метаболический ацидоз. При стрессе гормон адреналин поддерживает жидкое состояние крови, так как комплекс «гепарин-антитромбин III-адреналин» усиливает фибринолиз.

#### *Действие на гладкую мускулатуру внутренних органов*

Эпинефрин, активируя  $\beta_2$ -адренорецепторы, расширяет бронхи, расслабляет мочевой пузырь и матку. Активация адренорецепторов всех типов снижает тонус и угнетает перистальтику желудка и кишечника. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов вызывает спазм сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря, мочеточников, сокращение капсулы селезенки.

При синдроме бронхиальной обструкции эпинефрин не только расширяет бронхи, но и устраняет отек их слизистой оболочки, препятствует цАМФ-зависимому выделению гистамина и серотонина из тучных клеток, нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов.

#### *Метаболическое действие*

Активация  $\beta_2$ -адренорецепторов эпинефрином вызывает гипергликемию и изредка глюкозурию, так как усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени, гликогенолиз в скелетных мышцах. Одновременно при участии  $\alpha_2$ -адренорецепторов подавляется секреция инсулина.

Под действием эпинефрина активируются  $\beta_3$ -адренорецепторы жировой ткани с усилением липолиза и ростом концентрации свободных жирных кислот в плазме.

При подкожном введении эпинефрина в малых концентрациях возникает спазм пиломоторов («гусиная кожа»).

#### *Показания к применению эпинефрина*

- Купирование гипогликемической комы. Эпинефрин вводят подкожно, чтобы создать в крови малую концентрацию для активации  $\beta_2$ -адренорецепторов. Дополнительно внутривенно вводят раствор глюкозы\*.

- Оживление здорового сердца при травмах. С этой целью 0,3-0,5 мл 0,1% раствора эпинефрина в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида вводят внутривенно.

- Купирование анафилактического шока. Эпинефрин вводят внутривенно для стимуляции работы сердца, увеличения АД, расширения бронхов.

- Диагностика скрытых форм малярии и сыпного тифа. Эпинефрин при подкожном введении стимулирует выброс из селезенки депонированных эритроцитов, содержащих плазмодии малярии или риккетсии сыпного тифа.

Эффекты эпинефрина развиваются через 5-10 мин после подкожной инъекции и продолжаются 30-40 мин. Эпинефрин неустойчив в щелочном растворе, разлагается на воздухе и на свету. Розовая окраска раствора эпинефрина обусловлена присутствием окисленного продукта - адренохрома, коричневый цвет раствору придают полимеры эпинефрина.

Эпинефрин противопоказан при ишемической болезни сердца (ИБС), аритмии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, атеросклерозе, тиреотоксикозе, сахарном диабете.

#### **$\alpha$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ**

Лекарственные средства этой группы оказывают преимущественное (норэпинефрин) или селективное (нафазолин, ксилометазолин, фенилэфрин) действие на  $\alpha$ -адренорецепторы.  $\alpha$ -Адреномиметики применяют как сосудосуживающие средства при артериальной гипотензии и отеке слизистых оболочек.

#### **Норэпинефрин**

Норадреналин является медиатором адренергических волокон в ЦНС и периферических синапсах, составляет 10-20% катехоламинов надпочечников. При опухоли мозгового слоя надпочечников - феохромоцитоме - доля норадреналина достигает 97%.

Норэпинефрин активирует  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\beta_1$ -адренорецепторы. Вызывает брадикардию, усиливая парасимпатический барорефлекс. Увеличивает АД в 5-10 раз сильнее, чем эпинефрин, так как при инфузии норэпинефрина отсутствует заключительная гипотензивная фаза.

Ухудшает кровоток в головном мозге, легких, коже, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, усиливает гипоксию тканей. У больных вариантной стенокардией норэпинефрин, вызывая тяжелый коронарспазм, создает опасность инфаркта миокарда. Для норэпинефрина характерно также выраженное аритмогенное действие.

Основное применение норэпинефрина - купирование сосудистого коллапса при травмах, хирургических вмешательствах, интоксикациях. Вводят внутривенно капельно 2-4 мл 0,2% раствора норэпинефрина гидротартрата в 1 л 5% раствора глюкозы<sup>\*</sup> под контролем АД. Во избежание тромбофлебита вену после окончания инфузии промывают раствором глюкозы<sup>\*</sup>. При подкожном введении норэпинефрин вызывает сильный спазм сосудов, ишемию и некроз мягких тканей. Для устранения этих осложнений используют  $\alpha$ -адреноблокаторы (фентоламин, троподифен).

Норэпинефрин противопоказан при сосудистом коллапсе на фоне наркоза из-за опасности аритмии.

#### Ксилометазолин и нафазолин

Ксилометазолин и нафазолин -  $\alpha_1, \alpha_2$ -адреномиметики, производные имидазолина. Оказывают местное сосудосуживающее действие и используются в качестве деконгестантов (от лат. *de* - приставка, означающая прекращение, устранение, *congestio* - «застой»). Деконгестанты уменьшают отек и гиперемию слизистых оболочек, слезотечение, заложенность носа, чиханье. Используются в форме глазных и назальных капель при конъюнктивите, рините, гайморите. Ксилометазолин обладает слабым раздражающим эффектом. Противопоказаны при артериальной гипертензии, тахикардии, атеросклерозе.

Препарат нафазолина пролонгированного действия выпускается в форме эмульсии под названием «санорин<sup>\*</sup>».

#### Фенилэфрин

Фенилэфрин является селективным  $\alpha_1$ -адреномиметиком. Он отличается от эпинефрина отсутствием гидроксильной группы в 4-м положении ароматического кольца, устойчив к инактивации под влиянием КОМТ, поэтому его действие более продолжительное, но и менее выраженное.

Местное действие фенилэфрина характеризуется расширением зрачков, сужением артериол и уменьшением отека конъюнктивы, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. Фенилэфрин добавляют к растворам местных анестетиков, используют для осмотра глазного дна, применяют как деконгестант при конъюнктивите (глазные капли), рините, гайморите (назальные капли), ложном крупе (ингаляции с помощью ультразвукового ингалятора).

Резорбтивное действие фенилэфрина проявляется рефлекторной брадикардией, умеренным, но длительным повышением АД.

Фенилэфрин принимают внутрь, вводят подкожно и внутримышечно при различных формах артериальной гипотензии, внутривенно - при нетяжелом сосудистом коллапсе, в том числе на фоне наркоза (не вызывает аритмии).

Противопоказания к применению фенилэфрина: артериальная гипертензия, атеросклероз, склонность к спазмам сосудов, тиреотоксикоз, хронические заболевания сердца. Длительное местное назначение фенилэфрина, ксилометазолина и нафазолина может вызывать атрофию слизистых оболочек.

#### $\beta$ -АДРЕНОМИМЕТИКИ

Агонисты  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов находят применение в кардиологии и пульмонологии.

$\beta$ -Адреномиметики, применяемые в кардиологии

Добутамин - структурный аналог дофамина. Он существует в виде двух энантиомеров.  $\beta$ -Адреномиметический эффект S-энантиомера в 10 раз сильнее, чем R-изомера. Кроме того, R-энантиомер является сильным агонистом  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Напротив, S-энантиомер эти

рецепторы блокирует. В итоге применяемая в медицинской практике смесь энантиомеров действует только на  $\beta$ -адренорецепторы.

Добутамин усиливает сердечные сокращения без аритмии и выраженной тахикардии, умеренно повышает потребность миокарда в кислороде, снижает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, улучшает коронарный и почечный кровоток, стимулирует экскрецию почками ионов натрия и воды.

Добутамин вводят внутривенно капельно при острой сердечной недостаточности (инфаркте миокарда, кардиогенном шоке, операциях на сердце, травмах, кровопотере, сепсисе). Допустимо также введение добутамина при декомпенсации у больных ХСН.

Период полуэлиминации добутамина составляет всего 2-3 мин вследствие быстрой инактивации под влиянием MAO. В течение 2-3 дней к добутамину развивается толерантность.

При быстром введении добутамин вызывает тахикардию, аритмию, артериальную гипертензию, боль за грудиной, тошноту, головную боль. В месте инъекции может развиваться флебит. Добутамин противопоказан при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, с осторожностью его назначают при беременности и детям.

$\beta$ -Адреномиметики, используемые в пульмонологии

Изопреналин - химический аналог норэпинефрина, имеющий изопропильный радикал при аминогруппе. Оказывает бронхолитическое действие через 1-2 мин после ингаляции аэрозоля, действует в течение 1-2 ч.

Изопреналин, несмотря на незначительное проникновение через ГЭБ, может вызывать головную боль, головокружение, раздражительность, инсомнию, тремор. Его действие на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца проявляется тахикардией (до 120-130 в минуту), повышением проводимости, сократимости и потребности миокарда в кислороде.

Этот адреномиметик расширяет сосуды сердца, легких, скелетных мышц, так как активирует  $\beta_2$ -адренорецепторы. Повышает систолическое АД и снижает его диастолический компонент, в итоге уменьшает среднее АД. Ухудшает почечный кровоток у здоровых людей, но повышает его при кардиогенном и септическом шоке. Стимулирует секрецию вазопрессина [антидиуретического гормона (АДГ)]. Вызывает гипокалиемию в результате активации ассоциированной с  $\beta_2$ -адренорецепторами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы скелетных мышц.

Изопреналин вводят внутривенно при выраженной брадикардии, асистолии, атриовентрикулярной блокаде, для купирования приступов Морганьи-Адамса-Стокса. Приступ Морганьи-Адамса-Стокса возникает на фоне брадикардии, проявляется внезапной потерей сознания с судорогами, цианозом, дыхательными расстройствами; у больных не определяется АД, не прослушиваются тоны сердца.

Для применения изопреналина и других  $\beta$ -адреномиметиков основное значение имеет активация  $\beta_2$ -адренорецепторов средних и мелких бронхов, преобладающая над другими эффектами при ингаляционном введении. Лекарственные средства рассматриваемой группы расширяют бронхи, повышают дренажную функцию мерцательного эпителия и образование сурфактанта в альвеолах легких.  $\beta$ -Адреномиметики уменьшают выделение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов; ингибируют фосфолипазу  $\text{A}_2$ ; нормализуют проницаемость микрососудов легких, увеличивают силу и выносливость дыхательной мускулатуры, препятствуют утомлению диафрагмы. Вместе с тем  $\beta$ -адреномиметики не обладают истинным противовоспалительным эффектом глюкокортикоидов и не устраняют типичный для бронхиальной астмы хронический десквамативный эозинофильный бронхит.

$\beta$ -Адреномиметики расслабляют матку, стимулируют гликогенолиз, глюконеогенез, увеличивают секрецию инсулина (активируют  $\beta_2$ -адренорецепторы), усиливают липолиз (активируют  $\beta_3$ -адренорецепторы).

Побочные эффекты изопреналина при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких обусловлены влиянием на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Он вызывает тремор, повышает кислородный запрос сердца, создает опасность стенокардии, аритмии, некроза и фиброза миокарда, гипокалиемии. В начале лечения снижается напряжение кислорода в крови, так как усиливается вентиляция участков легких с плохим кровоснабжением.

При длительном приеме изопреналина возможны привыкание, деструкция мерцательного эпителия, ухудшение дренажной функции бронхов, отек их слизистой оболочки, развитие гиперреактивности бронхов на аллергены и неспецифические стимулы.

Механизм привыкания связывают с уменьшением в бронхах числа  $\beta_2$ -адренорецепторов, их гомологической и гетерологической десенситизацией (см. лекцию 9), активацией фосфодиэстеразы IV, вызывающей гидролиз цАМФ. Сначала наступает привыкание к побочным эффектам (тремор, тахикардия), поскольку бронхиальные  $\beta_2$ -адренорецепторы более устойчивы к десенситизации. Вместо бронхолитического эффекта может развиваться бронхоспазм, так как КОМТ легочной ткани преобразует изопреналин в 3-метоксиизопротеренол, блокирующий  $\beta$ -адренорецепторы.

#### Средства доставки $\beta$ -адреномиметиков в дыхательные пути

$\beta$ -Адреномиметики в форме аэрозолей, растворов и порошков с точным дозированием применяют для купирования и предупреждения бронхоспазма при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. При ингаляции аэрозолей только 10-20% дозы поступает в легкие, остальное количество проглатывается. Серьезной проблемой становится неумение больных координировать вдох с введением лекарственных средств, это неумение усугубляется одышкой и нарушением дыхательного паттерна.

Дозы бронхолитических средств зависят от тяжести бронхиальной обструкции. Большие дозы требуются при выраженном отеке и воспалении слизистой оболочки дыхательных путей, препятствующих поступлению  $\beta$ -адреномиметиков к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Характеристика средств доставки  $\beta$ -адреномиметиков приведена в табл. 10-1.

Таблица 10-1. Преимущества и недостатки средств доставки  $\beta$ -адреномиметиков

строительство	преимущества	недостатки
дозированный аэрозольный ингалятор	оптимальный размер частиц лекарственного средства (3-4 мкм); доставка в глубокие участки дыхательных путей; простота использования; простота техники ингаляции; низкая стоимость; не требуется заправки лекарственного средства перед ингаляцией	необходимость четкой координации вдоха с нажатием клапана; возможно осаждение лекарственного средства в ротовой полости (до 80-90%); затруднения при использовании у пожилых больных и детей; возможность использования в бессознательном состоянии; действие холодного фреона на мягкое небо с рефлекторным прерыванием вдоха; опасность введения лекарственного средства в высокой дозе; опасность бронхоспазма, вызванного дополнительными компонентами ингаляционного средства
дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером	требуется меньше навыков координации; возможно вводить лекарственное средство в большой дозе; крупные частицы осаждаются на стенках спейсера, а не в ротовой полости; сохраняется действие холодного фреона на мягкое небо; высокая надежность и низкая стоимость устройства	громоздкость (объем спейсера - 750 мл); опасность поломки клапанов; электростатический заряд в 1,5 раза снижает доставку лекарственного средства в дыхательные пути

Окончание табл. 10-1

строительство	преимущества	недостатки
дозированный порошковый ингалятор	требуется меньше навыков координации; возможность создавать высокую концентрацию лекарственного средства в дыхательных путях; активация рецепторов; не содержит пропеллентов; простота использования	требуется интенсивный инспираторный поток (более 60 л/мин); возможно осаждение лекарственного средства в ротовой полости; необходимость обучения технике ингаляции; высокая стоимость
небулайзер	требуется меньше навыков координации	ингаляторы громоздкие, шумные, требуют

<p>инации;  образуется относительно однородный  кодисперсный аэрозоль;  возможность включения кислорода в  р подачи; возможность  льзования в любом возрасте, возм  шних условиях, машине скорой  ци;  лекарственное средство можно  ть в высокой дозе; возможность  льной, в течение нескольких часов,  яции (постоянная небулизация);  е выделяется фреон</p>	<p>янного источника питания; 65% дозы  ственного средства теряется при вдохе и  задерживается в «остаточном объеме»  айзера; аэрозоль выделяется во время  ка и загрязняет окружающую среду;  возможность микробного загрязнения  йства; высокая стоимость</p>
---	--

#### Селективные $\beta_2$ -адреномиметики

Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики являются химическими аналогами изопреналина. Молекулы  $\beta_2$ -адреномиметиков имеют асимметричный центр, образованный  $\beta$ -ОН-группой этаноламина, поэтому они состоят из смеси энантиомеров R и S. Активность R-энантиомеров в 40-100 раз выше, чем активность S-энантиомеров. При длительном применении  $\beta_2$ -адреномиметиков наступает кумуляция S-энантиомеров, что снижает эффективность лечения. Лекарственные средства группы  $\beta_2$ -адреномиметиков классифицируют по длительности бронхолитического действия (табл. 10-2).

Таблица 10-2. Селективные  $\beta_2$ -адреномиметики

Адреномиметики	Отношение активности рецепторов $\beta_2/\beta_1$	Пути введения	Ингаляционное введение		
			Начало действия, мин	Максимум действия	Продолжительность действия, ч
<b>Средства короткого действия</b>					
Сальбутамол	375	Ингаляционный (аэрозоль, шприц), внутривенный	3	10 мин	6
Фенотерол	20	Ингаляционный (аэрозоль, шприц), внутривенный	3	5 мин	6
<b>Средства длительного действия</b>					
Салметерол	5 000	Ингаляционный (аэрозоль)	5-30	4 ч	12
Формотерол	100	Ингаляционный (аэрозоль, шприц)	3	ч	10

Скорость наступления и продолжительность бронхолитического эффекта  $\beta_2$ -адреномиметиков зависят от их физико-химических свойств. Гидрофильные  $\beta_2$ -адреномиметики оказывают быстрое и короткое действие, для липофильных средств характерно замедленное и длительное действие.  $\beta_2$ -Адреномиметики короткого действия сальбутамол и фенотерол относятся к гидрофильным соединениям, формотерол занимает промежуточное положение, салметерол отличается максимальной липофильностью, превосходящей в 10 000 раз липофильность сальбутамола.

При ингаляционном введении гидрофильные сальбутамол и фенотерол остаются в водной биофазе и быстро взаимодействуют с активным центром  $\beta_2$ -адренорецептора на наружной поверхности клеточной мембраны, но вскоре они перестают фиксироваться в мембране и удаляются в водную среду ( $T_{1/2}$  связывания сальбутамола с  $\beta_2$ -адренорецепторами составляет 2 мин, с мембраной - 6 мин).

Липофильный салметерол полностью растворяется в липидном бислое мембран. Его молекулы постепенно поступают из толщи мембраны на поверхность для активации  $\beta_2$ -адренорецепторов, что сопровождается замедленным наступлением бронхолитического эффекта. В мембране формируется депо салметерола.  $T_{1/2}$  связывания салметерола с  $\beta_2$ -адренорецепторами составляет 5 ч, при этом продолжительность действия достигает 12 ч. Такое

несоответствие объясняется тем, что высоколипофильная боковая цепь салметерола (салигенин) устанавливает связь с  $\beta_2$ -адренорецепторами вне активного центра. Формотерол быстрее салметерола транспортируется из липидного бислоя мембран для связывания с  $\beta_2$ -адренорецепторами, поэтому его эффект наступает быстрее.

$\beta_2$ -Адреномиметики слабее, чем неселективный  $\beta$ -адреномиметик изопреналин, возбуждают ЦНС и сердце. Сальбутамол повышает ЧСС в 7-10 раз слабее изопреналина. Наиболее выражено селективное действие у салметерола и формотерола: при их применении редко возникают кардиологические побочные эффекты.  $\beta_2$ -Адреномиметики в отличие от изопреналина устойчивы к действию КОМТ и не подвергаются метилированию в продукты, вызывающие бронхоспазм. При биотрансформации сальбутамола и салметерола образуются активные метаболиты.

Препараты  $\beta_2$ -адреномиметиков в форме аэрозолей, растворов и порошков для ингаляций назначают при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Ингаляционные короткодействующие  $\beta_2$ -адреномиметики служат средствами выбора для ситуационного симптоматического контроля бронхоспазма, а также для предупреждения приступов астмы, вызванных провоцирующими факторами (физическим усилием, холодным воздухом, аллергенами). Они не рекомендованы для регулярного применения, так как ухудшают контроль над течением заболевания, не снижают гиперреактивности бронхов и в итоге могут вызывать частые и тяжелые обострения.

Салметерол используют с целью длительной превентивной терапии, формотерол назначают по требованию и, аналогично салметеролу, на регулярной основе.  $\beta_2$ -Адреномиметики длительного действия снижают гиперреактивность бронхов, препятствуют их ремоделированию<sup>1</sup> и адгезии микроорганизмов (*Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) к бронхиальному эпителию. Увеличивают объем форсированного выдоха, уменьшают воздушность легких. Расширяют сосуды посткапиллярного русла, снижают соотношение пре- и посткапиллярного сопротивления и препятствуют образованию щелей между клетками эндотелия. Это сопровождается уменьшением экссудации плазмы и выхода нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и лимфоцитов в просвет бронхов, адгезии этих клеток и выделения медиаторов аллергии и воспаления.

$\beta_2$ -Адреномиметики длительного действия комбинируют с ингаляционными глюкокортикоидами. Выпускают комбинированные препараты салметерола с флутиказоном (серетид<sup>®</sup>) и формотерола с будесонидом (симбикорт<sup>®</sup>).

Побочные эффекты  $\beta_2$ -адреномиметиков обусловлены активацией  $\beta_2$ -адренорецепторов сердца, а также пресинаптических  $\beta_2$ -адрено-рецепторов, повышающих выделение норадреналина. Лекарственные средства этой группы могут вызывать гипокалиемию с удлинением на электрокардиограмме (ЭКГ) интервала Q-T, увеличивают в крови уровень свободных жирных кислот, инсулина, глюкозы, пирувата и лактата. Привыкание к  $\beta_2$ -адреномиметикам формируется медленнее, чем к изопреналину, но при сохранении их бронхолитического действия продолжается скрытое, маскированное воспаление в бронхах.

$\beta_2$ -Адреномиметики короткого действия (сальбутамол, фенотерол) вводят внутривенно капельно и принимают внутрь в качестве токолитиков (средств, расслабляющих матку) при угрозе выкидыша, преждевременных родов и плацентарной недостаточности. Дозы для достижения токолитического эффекта более высокие, чем для бронхолитического.

При применении  $\beta_2$ -адреномиметиков в акушерской практике необходимо считаться с риском отека легких у роженицы, а также с опасностью гипергидратации, тахикардии и аритмии у плода и новорожденного. Наиболее безопасен в качестве токолитика фенотерол, образующий глюкуроновые конъюгаты, не способные проникать через плаценту.

Все  $\beta$ -адреномиметики противопоказаны при тиреотоксикозе, артериальной гипертензии, атеросклерозе, ИБС, аритмии, сердечной недостаточности, сахарном диабете, беременности, детям до 2 лет.

### Допамин

Допамин является аналогом дофамина - медиатора центральной и периферической нервной системы. Идентифицированы различные типы рецепторов дофамина. D<sub>1</sub>-рецепторы активируют аденилатциклазу, повышают синтез внутриклеточного цАМФ. D<sub>2</sub>-рецепторы ингибируют

аденилатциклазу, тормозят продукцию цАМФ, увеличивают калиевую проводимость мембран, снижают кальциевую проводимость.

Допамин, полученный синтетическим путем, применяют для оказания неотложной помощи. Он плохо проникает в ЦНС вследствие высокой полярности молекулы и вызывает в основном периферические эффекты, но есть исключение из этого положения: у детей допамин хорошо проникает через ГЭБ.

<sup>1</sup> Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме включает гипертрофию и гиперплазию гладких мышц, формирование новых сосудов, десквамацию эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, накопление коллагена в зонах, расположенных под базальной мембраной. Ремоделирование вызывают цитокины, факторы роста, эндотелины, металлопротеиназы.  $\beta_2$ -Адреномиметики подавляют ангиогенез, пролиферацию гладких мышц, клеток желез и фибробластов.

Фармакологическое действие допамина зависит от дозы. В минимальных дозах [0,5-2,0 мкг/(кгхмин)] он активирует  $D_1$ -рецепторы и вызывает расширение мозговых, коронарных, мезентериальных, почечных сосудов, увеличивает диурез.

В дозах 2-3 мкг/(кгхмин) допамин активирует  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, что приводит к усилению сердечных сокращений и увеличению сердечного выброса.

В дозах 7-10 мкг/(кгхмин) активирует пресинаптические  $\beta_2$ -адренорецепторы с увеличением выделения норадреналина из адренергических окончаний. Такое действие сопровождается тахикардией и даже аритмией.

В еще более высоких дозах [15 мкг/(кгхмин)] допамин, активируя  $\alpha_1$ -адренорецепторы, вызывает сужение сосудов, подъем АД, ухудшает почечный кровоток, уменьшает диурез. При введении допамина в высоких дозах рациональна комбинация с лекарственными средствами, улучшающими кровоснабжение почек, например с натрия нитропруссидом. Допамин тормозит синтез альдостерона.

Допамин быстро инактивируется МАО, период полуэлиминации составляет не более 9 мин.

Допамин вводят внутривенно капельно под контролем артериального, венозного давления и ЭКГ при кардиогенном, травматическом, токсическом, послеоперационном, гиповолемическом (в сочетании с кровезаменителями) шоке, острой сердечной недостаточности. Длительность терапии не должна превышать 2-3 дней, так как быстро развивается привыкание (тахифилаксия).

Для передозировки допамина характерны тахикардия, аритмия, гипоксия миокарда, легочная и системная артериальная гипертензия, гипофосфатемия, олигурия. При введении допамина в очень высоких дозах возможно желудочное кровотечение, резко ухудшается периферическое кровообращение с развитием гангрены. У больных бронхиальной астмой допамин вызывает приступы бронхоспазма. При его попадании в подкожную клетчатку возникает опасность некроза.

Допамин противопоказан при тиреотоксикозе, феохромоцитоме, бронхиальной астме, глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. При беременности его назначают только по жизненным показаниям.

#### АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ Эфедрин

Эфедрин - алкалоид эфедры хвощевой (*Ephedra equisetina*, кузьмичева трава), известной народной медицине уже более 5000 лет. Эфедрин применяют с 1924 г. Природный эфедрин представляет собой L-изомер, синтетический препарат является менее активным рацематом. По химической структуре эфедрин близок к эпинефрину, но лишен гидроксильных групп в ароматическом кольце, отличается низкой полярностью и высокой липофильностью.

В механизме действия эфедрина сочетаются непрямые и прямые адреномиметические эффекты. Этот адреномиметик:

- вытесняет норадреналин из гранул адренергических окончаний по конкурентному принципу (без экзоцитоза других компонентов гранул);
- ингибирует МАО;
- тормозит нейрональный захват норадреналина;
- активирует адренорецепторы (преимущественно  $\beta$ -адренорецепторы).

О непрямом характере адреномиметического влияния свидетельствует феномен тахифилаксии: при введении эфедрина через короткие интервалы времени гипертензивное действие утрачивается. Тахифилаксия обусловлена истощением фонда норадреналина в гранулах.

#### **Местное действие**

Местные эффекты эфедрина такие же, как эпинефрина, но эфедрин действует слабее и продолжительнее. Он расширяет зрачки, снижает внутриглазное давление, вызывает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек. Эфедрин в форме глазных капель применяют для осмотра глазного дна и при конъюнктивите, в форме назальных капель - при рините и гайморите.

#### **Резорбтивное действие**

Эфедрин обладает свойствами психомоторного стимулятора, близкими к эффектам типичного представителя этой группы амфетамина. Он повышает физическую и умственную работоспособность, придает бодрость, желание трудиться, временно уменьшает потребность во сне, улучшает настроение, оживляет моторику, тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. При систематическом приеме эфедрина возможно развитие психической зависимости. Стимуляция психомоторной сферы обусловлена непрямым адрено- и дофаминомиметическим действием эфедрина на синапсы ретикулярной формации, таламуса, гипоталамуса, лимбической системы (см. лекцию 30).

Эфедрин стимулирует сердечную деятельность и повышает АД. Эти эффекты слабее, но в 7-10 раз продолжительнее аналогичных эффектов эпинефрина. Эфедрин повышает АД, поскольку тонизирует сосудодвигательный центр. Меньшее значение имеет активация адренорецепторов сосудов. Улучшает кровоток в сердце, скелетных мышцах, суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости. Умеренно расширяет бронхи, расслабляет кишечник, матку, вызывает гипергликемию.

#### **Показания к применению эфедрина**

- Энурез (ночное недержание мочи) - эфедрин снижает глубину сна, повышает тонус сфинктера мочевого пузыря. Принимают внутрь на ночь.
- Нарколепсия (патологическая сонливость) - эфедрин повышает уровень бодрствования головного мозга и работоспособность. Назначают внутрь.
- Профилактика сосудистого коллапса при спинномозговой и эпидуральной анестезии - эфедрин тонизирует сосудодвигательный центр и проявляет физиологический антагонизм с местными анестетиками, угнетающими этот центр. Вводят подкожно или внутримышечно.
- Анафилактический шок, острая артериальная гипотензия при инфекционных заболеваниях, травмах, кровопотере. Эфедрин вводят внутривенно медленно.

Побочное действие эфедрина: нервное возбуждение, инсомния, тремор, психическая зависимость, сердцебиение, задержка мочи, рвота, усиление потоотделения. Эфедрин противопоказан при инсомнии, артериальной гипертензии, атеросклерозе, органических заболеваниях сердца, тиреотоксикозе.

## **Лекция 11. $\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. СИМПАТОЛИТИКИ**

### **$\alpha$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

$\alpha$ -Адреноблокаторы полностью устраняют гипертензивное влияние селективного  $\alpha$ -адреномиметика фенилэфрина, ослабляют эффекты норэпинефрина, обусловленные действием на  $\alpha$ -адренорецепторы (при этом сохраняются  $\beta_1$ -адреномиметические эффекты). На фоне  $\alpha$ -адреноблокаторов эпинефрин снижает АД, так как сосудосуживающие  $\alpha$ -адренорецепторы блокированы, а сосудорасширяющие  $\beta_2$ -адренорецепторы остаются доступными для активации.

$\alpha$ -Адреноблокирующей активностью обладают:

- фентоламин - производное имидазола;
- троподифен - эфир аминспирта тропина;
- пророксан - производное пирролидина;
- ницерголин - синтетический аналог алкалоидов спорыньи<sup>1</sup>, содержит остатки лизергиновой и никотиновой кислот.

$\alpha$ -Адреноблокаторы оказывают гипотензивное действие в результате угнетения сосудодвигательного центра, расширения артерий и емкостных вен. АД снижается по ортостатическому (постуральному) типу - значительно сильнее в вертикальном положении, чем в горизонтальном<sup>1</sup>.

При резком подъеме возможен ортостатический коллапс с потерей сознания. Для профилактики ортостатического коллапса после введения  $\alpha$ -адреноблокаторов необходимо лежать в течение 1-2 ч. Расширение вен сопровождается уменьшением преднагрузки на сердце.

$\alpha$ -Адреноблокаторы расслабляют прекапиллярные сфинктеры. Это улучшает внутриорганный кровообращение, ликвидирует гипоксию тканей, усиливает аэробные процессы биоэнергетики и синтез АТФ.

Блокада пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов увеличивает выделение норадреналина, а также нарушает его нейрональный и экстранейрональный захват. Норадреналин, активируя  $\beta$ -адренорецепторы, вызывает тахикардию, повышает сократимость миокарда, его потребность в кислороде, стимулирует секрецию ренина. В итоге ослабляется гипотензивный эффект  $\alpha$ -адреноблокаторов.

<sup>1</sup> Спорынья, или маточные рожки, - покоящаяся форма (склероций) гриба - паразита ржи. Содержит эрголиновые (от франц. *ergot* - «петушиная шпора») водорастворимые и нерастворимые алкалоиды - производные тетрациклического соединения d-лизергиновой кислоты (6-метилэрголина). Водорастворимый алкалоид - эргометрин, водонерастворимые алкалоиды - эрготамин, эргокриптин, эргокрестин, эргокорнин.

$\alpha$ -Адреноблокаторы суживают зрачки без изменения аккомодации (при применении в глазных каплях), стимулируют перистальтику кишечника и секрецию желудочного сока.

Фентоламин блокирует 5-HT-рецепторы и калиевые каналы мембран, уменьшает выделение гистамина из тучных клеток, угнетает продукцию инсулина.

Пророксан блокирует центральные  $\alpha$ -адренорецепторы и препятствует вовлечению ядер гипоталамуса и симпатических центров в реакции стресса, уменьшает психическое напряжение и тревогу подобно дневным анксиолитикам, тормозит секрецию гормонов гипофиза и глюкокортикоидов.

Ницерголин оказывает не только  $\alpha$ -адреноблокирующее, но и миотропное спазмолитическое действие, поскольку в молекуле присутствует никотиновая кислота. Расширяет сосуды головного мозга, улучшает мозговой кровоток и пластические процессы в нейронах, увеличивает потребление мозгом кислорода и глюкозы, тормозит агрегацию тромбоцитов. Обладает свойствами ноотропного средства, так как улучшает память и внимание. Не вызывает артериальной гипотензии.

Селективные  $\alpha_1$ -адреноблокаторы

Недостатки неселективных  $\alpha$ -адреноблокаторов, связанные с их влиянием на пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, побудили к созданию селективных блокаторов постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Наиболее известные лекарственные средства этой фармакологической группы:

- празозин;
- алфузозин ;
- доксазозин ;
- тамсулозин;
- теразозин.

Празозин обладает в 1000 раз более выраженным аффинитетом к  $\alpha_1$ -адренорецепторам, чем к пресинаптическим  $\alpha_2$ -адренорецепторам. Кроме  $\alpha_1$ -адреноблокирующих свойств, обладает миотропными спазмолитическими, поскольку ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление цАМФ. Празозин уменьшает регионарное сосудистое сопротивление, тонус периферических вен, вызывает сильную ортостатическую гипотензию, особенно при первом приеме (феномен первой дозы). В связи с этим в первый раз празозин принимают в половинной дозе, перед сном, отменив предварительно мочегонные средства.

<sup>1</sup> В норме при переходе из горизонтального в вертикальное положение систолическое АД незначительно снижается, диастолическое АД слегка повышается.

Празозин снижает преднагрузку и постнагрузку на сердце, кровенаполнение сосудов легких, увеличивает сократимость миокарда, улучшает внутрисердечную гемодинамику, вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, тормозит агрегацию тромбоцитов. Уменьшает концентрацию атерогенных фракций липидов в плазме - липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и холестерина. Повышает чувствительность тканей к инсулину, не влияет на экскрецию мочевой кислоты.

Терапия празозином сопровождается развитием ранней (через 3-4 дня) и поздней (через 1-2 нед) толерантности к гипотензивному эффекту. Механизм толерантности - ухудшение почечного кровотока с увеличением ОЦК.

Празозин деметилируется в печени с образованием 4 активных метаболитов, на которые приходится 25% фармакологической активности.

Гипотензивный эффект празозина развивается через 2-3 ч после приема внутрь и продолжается на протяжении 4-6 ч. При регулярном приеме стабильное снижение АД наступает через 4-6 нед и сохраняется в течение нескольких дней после отмены (действуют активные метаболиты).

Алфузозин, доксазозин, тамсулозин и теразозин улучшают динамику мочеиспускания, блокируя  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторы шейки мочевого пузыря, уретры и гипертрофированной предстательной железы, улучшают кровоснабжение и биоэнергетику детрузора мочевого пузыря.

Доксазозин и теразозин снижают АД без возникновения рефлекторной тахикардии и эффекта первой дозы, уменьшают концентрацию атерогенных фракций липопротеинов в плазме, увеличивают количество липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и тканевого активатора плазминогена, подавляют синтез коллагена в сосудистой стенке и агрегацию тромбоцитов. Способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка. Гипотензивное действие доксазозина сохраняется 24 ч, теразозина - 18 ч. Алфузозин и тамсулозин мало влияют на сердечно-сосудистую систему.

Фармакокинетические параметры  $\alpha$ -адреноблокаторов представлены в табл. 11-1.

Таблица 11-1. Фармакокинетика  $\alpha$ -адреноблокаторов

Адрено- торы	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками, %	Период элиминации, ч	Пути элиминации
Рентолами		4	3	Метаболизм в печени, экскреция с мочой (70%) и желчью (30%)
Празозин	0-85	7	6	Метаболизм в печени, экскреция с мочой
Доксазозин	0-70	8	9-22	Метаболизм в печени (65%), экскреция с мочой (10%) и желчью (5% в неизменном виде)
Алфузозин	0-65	10	9	Метаболизм в печени (75-91%), экскреция с мочой (9-11% в неизменном виде) и желчью
Тамсулозин	0-98	4-99	10-12	Метаболизм в печени, экскреция с мочой (4-9% в неизменном виде)
Теразозин	0-95	10-94	2	Метаболизм в печени, экскреция с мочой (40%, из них 10% в неизменном виде) и желчью (60%)

#### Применение $\alpha$ -адреноблокаторов

Применение  $\alpha$ -адреноблокаторов в клинической практике ограничено.  $\alpha_1$ -Адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин) являются средствами второго ряда для длительной терапии артериальной гипертензии. Их назначение предпочтительно при таких сопутствующих заболеваниях, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция, сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, облитерирующий эндартериит

нижних конечностей, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, а также у злостных курильщиков.

Алфузозин, тамсулозин и во вторую очередь доказозин, теразозин и празозин применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы со слабо или умеренно выраженной симптоматикой у больных, ожидающих операции, или у тех, кто хотел бы избежать хирургического вмешательства, а также для реабилитации в послеоперационном периоде. Дополнительные показания к применению  $\alpha_1$ -адреноблокаторов: расстройства мочеиспускания при хроническом простатите, обструктивные нарушения мочеиспускания у женщин, мочекаменная болезнь с конкрементами в нижней трети мочеточника.

Важное показание к применению неселективных  $\alpha$ -адреноблокаторов фентоламина и троподифена - купирование и профилактика гипертонического криза при феохромоцитоме<sup>1</sup> (в том числе во время операции) и гипертонического криза, вызванного резкой отменой клонидина, употреблением тираминсодержащих продуктов на фоне лечения ингибиторами МАО.

Фентоламин и троподифен применяют при трофических язвах конечностей, вялозаживающих ранах, пролежнях, отморожениях, окклюзионных нарушениях периферического кровообращения - болезни Рейно, облитерирующем эндартериите, акроцианозе, в начальной стадии атеросклеротической гангрены.

Ницерголин применяют при острых и хронических нарушениях мозгового кровотока (атеросклерозе, тромбозе или эмболии сосудов головного мозга, транзиторной ишемической атаке), сосудистой деменции. Пророксан показан для профилактики морской и воздушной болезни, при морфинном и алкогольном абстинентном синдроме, дизэнцефальном кризе симпатоадреналового типа, синдроме Меньера, тревожно-депрессивном синдроме, аллергических дерматозах.

$\alpha$ -Адреноблокаторы ранее применяли для лечения сердечной недостаточности. В настоящее время установлено, что они повышают летальность таких больных.

Побочные эффекты  $\alpha$ -адреноблокаторов: ортостатическая гипотензия, тахикардия, повышение потребности сердца в кислороде (вплоть до приступов стенокардии), сухость во рту, диспепсия, отеки конечностей, кожные аллергические реакции.

$\alpha$ -Адреноблокаторы противопоказаны при гипотензивных состояниях (систолическом АД менее 80 мм рт.ст.), склонности к ортостатическим реакциям, выраженном атеросклерозе коронарных и мозговых сосудов, тахикардии, аортальном стенозе, открытом боталловом протоке, пороках сердца со сниженным кровенаполнением левого желудочка, беременности, лактации, детям до 12 лет. Фентоламин противопоказан при тяжелой патологии почек, доказозин не назначают при заболеваниях печени.

### **СИМПАТОЛИТИКИ**

Симпатолитики истощают ресурсы норадреналина в адренергических нервных окончаниях. Представителем симпатолитиков является резерпин - алкалоид корня лианы раувольфии змеевидной (*Rauwolfia serpentina*), произрастающей в Индии, Шри-Ланке, на острове Ява и Малайском полуострове. Раувольфия упоминается в Аюрведе. В древности корень раувольфии применяли для лечения укусов змей (лиана похожа на змею), инсомнии, артериальной гипертензии. Название «раувольфия» растение получило в честь немецкого ботаника Леонарда Раувольфа из Аугсбурга, описавшего его в 1582 г. Первое сообщение о применении корня раувольфии для лечения психических расстройств и гипертензивных состояний появилось в индийском медицинском журнале в 1931 г. Аналогичную работу в европейском журнале опубликовал врач из Бомбея Рустам Джаль Вакил в 1949 г.

<sup>1</sup> Опухоль мозгового слоя надпочечников или экстраадреналовой хромаффинной ткани, выбрасывающая в кровь большое количество адреналина и норадреналина.

Раувольфия содержит около 50 алкалоидов, в том числе аймалин (оказывает антиаритмическое действие) и йохимбин (пресинаптический  $\alpha_2$ -адреноблокатор). Резерпин является производным индола. Он пассивной диффузией поступает в гранулы и вытесняет из них дофамин и норадреналин. Медиаторы медленно инактивируются в аксоплазме под влиянием МАО. Резерпин обладает также свойствами миотропного спазмолитика.

В дозах, превышающих в 2-3 раза обычные гипотензивные дозы, резерпин истощает ресурсы норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС. Это сопровождается медленно наступающим антипсихотическим действием.

Резерпин уменьшает ЧСС, минутный объем крови, активность ренина в крови, улучшает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, проявляет противоатеросклеротические свойства. Расширяет преимущественно артерии и редко вызывает ортостатические явления. Гипотензивное действие наступает через 2-3 нед терапии.

Резерпин применяют для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии, гипертензии при тиреотоксикозе в случаях резистентности к другим антигипертензивным средствам. Резерпин входит в состав комбинированных антигипертензивных средств (адельфана<sup>\*</sup>, бринердина<sup>\*</sup>).

Резерпин хорошо всасывается из кишечника, полностью метаболизируется в печени, метаболиты экскретируются с желчью. Период полужизни составляет 46-68 ч.

Резерпин оказывает ряд побочных эффектов.

- Угнетает сердечную деятельность, снижая концентрацию норадреналина в миокарде. Вызывает брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, стенокардию, при длительном применении - сердечную недостаточность.

- Повышает парасимпатический тонус на фоне снижения симпатического. Вызывает сужение зрачков, ослабление аккомодации, бронхоспазм, сокращение матки, стимулирует перистальтику кишечника.

- Вызывает устойчивую к терапии депрессию, сонливость, кошмарные сновидения, паркинсонизм, язвенную болезнь, нарушает носовое дыхание (стимулирует выброс гистамина и простагландинов).

- При длительном применении вызывает эректильную дисфункцию. Резерпин противопоказан при тяжелой ХСН, брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, феохромоцитоме (повышает выделение адреналина, сенсibiliзирует адренорецепторы), депрессии, паркинсонизме, эпилепсии, нефросклерозе, выраженном атеросклерозе мозговых сосудов, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности (опасность нарушения дыхания у новорожденного из-за отека слизистой оболочки носа и гортани).

При отравлении резерпином легкой степени возникает сонливость. Пострадавшего можно разбудить, спинномозговые сухожильные рефлексы сохранены или даже усилены, тонус скелетных мышц снижен. Характерны сужение зрачков, птоз, отечность лица, потливость, брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, задержка мочеиспускания. Слизистая оболочка носа и гортани набухает, дыхание затрудняется. При тяжелом отравлении развиваются кома, атриовентрикулярная блокада, сосудистый коллапс, угнетение дыхания, отек гортани и легких, желудочное кровотечение. Симптомы интоксикации сохраняются 2-3 дня.

Принципы неотложной помощи при отравлении резерпином следующие:

- стабилизация состояния больного (инфузионная терапия, допамин, норэпинефрин, атропин, преднизолон, ИВЛ);

- промывание желудка, назначение солевых слабительных средств и энтеросорбентов;

- форсированный диурез, гемосорбция.

## **Лекция 12. $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. $\alpha$ , $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

### **$\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

$\beta$ -Адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами норадреналина и адреналина в отношении  $\beta$ -адренорецепторов. Терапевтические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов обусловлены преимущественно блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Первое лекарственное средство этой группы, не утратившее значение до настоящего времени, - пропранолол. Его создал в начале 1960-х гг. шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк. После публикации в журнале «Ланцет» в 1964 г. пропранолол начали применять в кардиологии. За открытие  $\beta$ -адреноблокаторов (а также блокаторов  $H_2$ -рецепторов) Дж. Блэк в

1988 г. был удостоен Нобелевской премии. Один из первых кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов - метопролол - применяется с 1975 г.

К неселективным блокаторам всех типов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ), помимо пропранолола, относятся:

- надолол ;
- пиндолол ;
- тимолол .

Эффекты и применение  $\beta$ -адреноблокаторов Антиангинальное действие

Антиангинальное действие  $\beta$ -адреноблокаторов обусловлено снижением потребности сердца в кислороде. Лекарственные средства этой группы:

- уменьшают ЧСС;
- ограничивают окисление в сердце свободных жирных кислот, подавляя липолиз в жировой ткани (окисление жирных кислот требует больших затрат кислорода);
- удлиняют диастолу, во время которой происходят перфузия миокарда кровью и перераспределение кровотока к его субэндокардиальным слоям;
- улучшают коллатеральное кровообращение.

$\beta$ -Адреноблокаторы восстанавливают соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Однако они могут уменьшать общий коронарный кровоток, вызывая коронарный вазоспазм. Коронарные артерии суживаются вследствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов. У больных вариантной стенокардией  $\beta$ -адреноблокаторы провоцируют приступ загрудинной боли.

Несмотря на сужение коронарных сосудов,  $\beta$ -адреноблокаторы способны улучшать кровоток в зоне ишемии. Это обусловлено тем, что в пострадавших от гипоксии участках миокарда артерии паралитически расширены из-за повышенной концентрации углекислоты, ионов водорода и других кислых продуктов. Сужение артерий неповрежденных регионов миокарда под влиянием  $\beta$ -адреноблокаторов способствует перераспределению крови в зону ишемии.

$\beta$ -Адреноблокаторы восстанавливают кровоток, препятствуя формированию атеросклеротических бляшек в коронарной системе. Они замедляют турбулентный поток крови в местах разветвления артерий, что уменьшает повреждение эндотелия, его инфильтрацию липидами, агрегацию тромбоцитов, выделение цитокинов. Снижают сродство ЛНП к белкам артериальной стенки, ингибируют лецитин-холестерин-ацилтрансферазу - фермент, ответственный за этерификацию холестерина и его накопление в сосудистой стенке.

$\beta$ -Адреноблокаторы (в наибольшей степени липофильные) оказывают кардиопротективное действие:

- повышают выделение простаглицина из эндотелия сосудов, что угнетает агрегацию тромбоцитов и предотвращает тромбообразование в коронарной системе;
- стабилизируют плазматическую и лизосомальную мембраны;
- проявляют антиоксидантные свойства;
- облегчают диссоциацию оксигемоглобина.

$\beta$ -Адреноблокаторы применяют для лечения стабильной стенокардии напряжения, нестабильной стенокардии, безболевой ишемии и инфаркта миокарда, вторичной профилактики ИБС. Они особенно показаны при сопутствующих артериальной гипертензии и аритмии.

При инфаркте миокарда  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают зону некроза, снижают опасность разрыва сердца, желудочковой фибрилляции и постинфарктного ремоделирования левого желудочка (выраженная дилатация и изменение геометрической формы). Они особенно эффективны у больных осложненным инфарктом миокарда, страдающих аритмией и сердечной недостаточностью. Лучшие результаты получены при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов в первые 2 дня после коронарной катастрофы.

Во время лечения  $\beta$ -адреноблокаторами необходимо контролировать ЧСС (не менее 45-50 в минуту) и АД, периодически регистрировать ЭКГ и проводить эхокардиографию. Опасные симптомы побочного действия: головокружение, слабость, головная боль, одышка, влажные хрипы в легких.

Антиаритмическое действие

$\beta$ -Адреноблокаторы уменьшают автоматизм синусного, атриовентрикулярного узлов и эктопических очагов (в большей степени в желудочках). Средства этой группы применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, трепетания предсердий, тахисистолической формы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии.  $\beta$ -Адреноблокаторы особенно эффективны при аритмии у больных с высоким симпатическим тонусом (тиреотоксикоз, ревматизм, наркоз, отравление сердечными гликозидами), сопутствующей ИБС, пролапсом митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатией, при врожденных и приобретенных синдромах удлинения интервала Q-T. Подробнее механизм антиаритмического действия  $\beta$ -адреноблокаторов рассмотрен в лекции 34.

### **Гипотензивное действие**

Механизм гипотензивного действия  $\beta$ -адреноблокаторов остается не вполне ясным. Известно, что средства этой фармакологической группы:

- уменьшают сердечный выброс на 15-20%;
- снижают возбудимость сосудодвигательного центра и структур головного мозга, участвующих в регуляции АД при психоэмоциональных воздействиях, - лимбической системы и гипоталамуса;
- уменьшают на 60% продукцию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек;
- блокируют пресинаптические  $\beta$ -адренорецепторы, что сопровождается уменьшением выделения норадреналина;
- стимулируют образование простаглицлина.

Гипотензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов не коррелирует с уменьшением активности ренина и концентрации норадреналина в крови. Больные с высокой активностью ренина не отличаются повышенной чувствительностью к терапии. Как растворимые в липидах (проникающие через ГЭБ), так и водорастворимые (не поступающие в головной мозг) средства влияют на АД в одинаковой степени.

После приема пропранолола и других средств, блокирующих не только  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, но и  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов, сначала снижается систолическое АД. Диастолическое АД в первые дни лечения может даже увеличиваться.  $\beta$ -Адреноблокаторы устраняют сосудорасширяющее влияние  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также вызывают спазм артерий в ответ на недостаточное раздражение барорецепторов аорты и каротидного синуса сниженным сердечным выбросом крови. Диастолическое АД уменьшается спустя 1-2 нед регулярного приема, когда подавляется секреция ренина и завершается адаптация к уменьшенному сердечному выбросу.

$\beta$ -Адреноблокаторы являются средствами первого ряда при артериальной гипертензии с гиперкинетическим типом кровообращения. Они устраняют рефлекторное повышение симпатического тонуса, возникающее при приеме вазодилататоров. Кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы наиболее предпочтительны на поздних стадиях артериальной гипертензии, когда в процесс вовлекаются почки, при сопутствующих сахарном диабете, заболеваниях легких. В частности, кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают протеинурию.

$\beta$ -Адреноблокаторы не вызывают ортостатических явлений, препятствуют повышению АД при стрессе, физических усилиях, ограничивают венозный возврат крови (уменьшают преднагрузку), препятствуют агрегации тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию, предупреждают гипокалиемию.

При приеме  $\beta$ -адреноблокаторов в течение 6-12 мес уменьшается выраженность гипертрофии левого желудочка и прекапиллярных сфинктеров. Привыкание к гипотензивному действию  $\beta$ -адреноблокаторов не развивается.

На результаты фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами оказывает влияние полиморфизм гена, отвечающего за синтез  $\beta_1$ -адренорецепторов. Замены в нуклеотидной последовательности гена сопровождаются усилением гипотензивного эффекта.

### **Лечебное действие при сердечной недостаточности**

$\beta$ -Адреноблокаторы применяют для лечения ХСН. При этом заболевании активируется симпатoadренальная система. Возрастает продукция норадреналина, нарушается его метаболизм, что ведет к избыточной активации  $\beta$ -адренорецепторов. В результате

увеличиваются пред- и постнагрузка, кислородный запрос сердца, кардиомиоциты перегружаются ионами кальция, возникает электрическая нестабильность миокарда (кардиомиопатия перегрузки). Почти у всех больных ХСН при суточном мониторинге ЭКГ выявляют опасные для жизни желудочковые аритмии. Норадrenalин также суживает коронарные артерии, вызывает гипертрофию, апоптоз и некроз кардиомиоцитов, ишемию и фиброз миокарда, активизирует ренин-ангиотензиновую систему (РАС).

Кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (биспролол, метопролол и небиволол) являются средствами выбора при систолической ХСН II-IV функционального класса с низкой фракцией выброса и тахикардией, а также при бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда.  $\beta$ -Адреноблокаторы, уменьшая ЧСС, обеспечивают полноценную диастолу, повышают сократимость миокарда и фракцию выброса, препятствуют гипертрофии и фиброзу миокарда, оказывают антиаритмическое и кардиопротективное действие, угнетают продукцию ренина и ангиотензина II. Важным эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов является устранение десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов с восстановлением их реакции на адренергическую стимуляцию.

$\beta$ -Адреноблокаторы хорошо зарекомендовали себя для лечения ХСН на фоне дилатационной дисфункции миокарда (фиброза и гипертрофической кардиомиопатии).

$\beta$ -Адреноблокаторы при ХСН назначают в малых дозах ( $1/8$  терапевтической дозы) в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II. Дозы удваивают каждые 2-4 нед под контролем показателей сократительной функции миокарда и АД. Начало лечения может сопровождаться клиническим ухудшением у 10-20% больных. Восстановление сердечной деятельности происходит с третьего месяца терапии.

#### **Лечебное действие при глаукоме**

Тимолол при применении в форме глазных капель подавляет секрецию внутриглазной жидкости и улучшает ее отток. Снижает внутриглазное давление при всех формах глаукомы в течение 24 ч. Нежелательные местные эффекты тимолола: конъюнктивит, блефарит, блефароптоз, кератит, диплопия.

#### **Психотропное действие**

Пропранолол и другие липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы, как дневные анксиолитики, уменьшают страх, тревогу, предотвращают панические состояния, устраняют патологическую агрессивность, ослабляют центральные звенья активации сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке и эмоциональном стрессе.

Противотревожное действие вносит положительный вклад в лечебный эффект при стенокардии, аритмии, артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, эссенциальном треморе, болезни Паркинсона. Прием пропранолола можно рекомендовать артистам и ораторам при страхе перед публичными выступлениями.

#### **Побочные эффекты неселективных $\beta$ -адреноблокаторов**

При приеме неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов в низких дозах частота побочных эффектов составляет 0-15%, в средних дозах - 8-23%, в высоких - 20-30%.

$\beta$ -Адреноблокаторы угнетают сердце в покое: вызывают брадикардию, блокаду атриовентрикулярного узла и других отделов проводящей системы сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипотензию, отеки.

Они блокируют  $\beta_2$ -адренорецепторы гладких мышц, поэтому вызывают спазм коронарных и периферических сосудов (вплоть до ишемической гангрены конечностей), бронхоспазм, сокращение беременной матки, усиливают перистальтику кишечника.

$\beta$ -Адреноблокаторы тормозят гликогенолиз и у больных сахарным диабетом 1-го типа усиливают гипогликемию, вызываемую сахароснижающими средствами. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы маскируют важные симптомы гипогликемии: тахикардию, тремор, потливость. У больных сахарным диабетом 2-го типа  $\beta$ -адреноблокаторы усугубляют инсулинорезистентность, поскольку суживают артерии и этим препятствуют утилизации глюкозы в скелетных мышцах.

$\beta$ -Адреноблокаторы влияют на метаболизм липидов. В первые 2 мес лечения в плазме увеличивается концентрация триглицеридов (снижается активность эндотелиальной

липопротеинлипазы), липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), уменьшается концентрация ЛВП, хотя концентрация холестерина не изменяется.

$\beta$ -Адреноблокаторы могут вызывать эректильную дисфункцию.

В ближайшие дни после прекращения приема  $\beta$ -адреноблокаторов иногда развивается синдром отдачи с усилением ишемии миокарда, что проявляется учащением приступов стенокардии, отрицательной динамикой на ЭКГ, повышенным риском инфаркта миокарда и даже внезапной сердечной смерти.

Достаточно регулярного приема  $\beta$ -адреноблокаторов в течение 3 мес, чтобы после резкого завершения лечения развился синдром отдачи. Длительность синдрома отдачи составляет 1-21 сут, наиболее выраженные нарушения возникают в первые 7 дней после прекращения приема.

Механизм синдрома отдачи состоит в реадaptации реакций метаболизма, на которые воздействуют  $\beta$ -адреноблокаторы. На фоне лечения происходит новообразование  $\beta$ -адренорецепторов (up-регуляция), тормозятся превращение тироксина в трийодтиронин, секреция ренина, снижаются агрегация тромбоцитов и сродство гемоглобина к кислороду. После отмены  $\beta$ -адреноблокаторов норадреналин и адреналин активируют дополнительное количество  $\beta$ -адренорецепторов, растет концентрация трийодтиронина, увеличивается активность ренина и тромбоксана  $A_2$ , нарушается диссоциация оксигемоглобина и затрудняется поступление кислорода в кардиомиоциты.

Для профилактики синдрома отдачи дозу  $\beta$ -адреноблокаторов уменьшают постепенно на протяжении 2 нед.  $\beta$ -Адреноблокаторы необходимо отменить за 48 ч до планового хирургического вмешательства, но после операции прием возобновляют.

Кардиоселективные  $\beta_1$ адреноблокаторы

Кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы в малых дозах оказывают селективное действие на сердце. Индекс кардиоселективности (соотношение блокад  $\beta_1$ - и  $\beta_{2,}$ -адренорецепторов) составляет для атенолола 35, бисопролола - 75, бетаксоллола и метопролола - 25, небиволола - 290.

Кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы реже вызывают спазм гладкой мускулатуры артерий и бронхов, эректильную дисфункцию, гипогликемию у больных сахарным диабетом 1-го типа и инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа. Кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы препятствуют развитию атеросклероза.

При сахарном диабете средства этой группы благодаря снижению АД уменьшают риск сердечно-сосудистой патологии. При инфаркте миокарда кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы безопаснее неселективных средств, так как не повышают периферическое сопротивление сосудов и постнагрузку на сердце.

К группе кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов относятся:

- атенолол ;
- бетаксоллол ;
- бисопролол;
- метопролол;
- эсмолол .

Эсмолол отличается выраженными антиаритмическими, антиангинальными, гипотензивными свойствами и коротким периодом полужизни (9 мин). Его применяют в неотложной кардиологии для купирования фибрилляции предсердий, гипертонического криза, артериальной гипертензии и тахикардии в интра- и периоперационном периодах, а также для управляемой гипотензии, назначают при инфаркте миокарда.

$\beta$ -Адреноблокаторы с сосудорасширяющим действием

Небиволол наиболее селективно блокирует  $\beta_1$ -адренорецепторы и расширяет сосуды, стимулируя выделение  $NO$  из эндотелия крупных (емкостных) и мелких (резистивных) артерий. Небиволол увеличивает продукцию  $NO$  при участии пуриновых рецепторов  $P2Y$  и рецепторов эстрогенов, потенцирует активирующее влияние  $5-HT_{1A}$ -рецепторов на активность  $NO$ -синтазы, тормозит инактивацию  $NO$  супероксидными радикалами. Небиволол также повышает образование простаглицлина, уменьшает продукцию эндотелина-1 и ангиотензина II. Важными плейотропными эффектами небиволола, не связанными с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов, являются:

- антиоксидантный;
- противовоспалительный (снижение концентрации С-реактивного белка в плазме и экспрессии молекул клеточной адгезии в эндотелии);
- антитромботический (уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов, стимуляция синтеза простациклина и повышение активности тканевого активатора плазминогена);
- противоишемический (уменьшение концентрации в плазме триглицеридов и общего холестерина, проницаемости сосудистой стенки для ЛНП, торможение пролиферации и миграции гладко-мышечных клеток в интиму, увеличение концентрации ЛВП);
- метаболический (снижение инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа в результате улучшения утилизации глюкозы в скелетных мышцах, повышения продукции в жировой ткани адипонектина).

Небиволол не суживает бронхи, улучшает почечный кровоток и оказывает слабое мочегонное действие.

#### Фармакокинетика $\beta$ -адреноблокаторов

Фармакокинетика  $\beta$ -адреноблокаторов зависит от их липофильных или гидрофильных свойств (табл. 12-1). Липофильные средства - пропранолол, небиволол, бисопролол. Умеренной липофильностью обладают метопролол, пиндолол, бетаксолол. Гидрофильные свойства имеют надолол и атенолол.

#### Липофильные $\beta$ -адреноблокаторы:

- обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь;
- подвергаются пресистемной элиминации (50-85% дозы инактивируется при первом прохождении через печень, т.е. до поступления к  $\beta$ -адренорецепторам);
- связываются с белками плазмы на 80-95%;
- имеют преимущественно метаболический клиренс (окисляются изоферментом 2D6; окисление пропранолола также катализируют изоферменты 1A2, 2C18, 2C19 и 3A4) и относительно короткий период полуэлиминации (обычно принимают 2-3 раза в сутки);

<sup>1</sup> Метаболизм и эффекты оксида азота подробнее рассмотрены в лекции 37.

- могут быть назначены больным со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (15-35 мл/мин);
- влияют на мозговое кровообращение и ЦНС, поскольку накапливаются в головном мозге в концентрации, в 13-20 раз более высокой, чем в крови;
- значительно снижают риск смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях, так как повышают тонус центра блуждающего нерва и обладают выраженными антиаритмическим и противоишемическим эффектами;
- оказывают более значительное кардиопротективное действие. Гидрофильные  $\beta$ -адреноблокаторы:
  - плохо всасываются из кишечника;
  - не инактивируются в печени при первом пассаже;
  - присутствуют в крови большей частью в виде свободных молекул, так как мало связываются с плазменными белками;

Таблица 12-1. Фармакокинетика  $\beta$ -адреноблокаторов

Адрено- торы	липофильность	биодоступн	период инации, ч	связь с белками, %,	активные метаболиты	ли	энс
						ечено	оче
липофильные $\beta$ -адреноблокаторы							
пропранолол	0,2	0-40	5	0		00	
небиволол	8	2-96	0-12	8		0	0
исопролол	5-4,8	0	0-12	0		0	0
умеренно липофильные (амфифильные) $\beta$ -адреноблокаторы							
метопролол		0	4	0		00	
пиндолол	8	0	4	0		0	0
бетаксолол	6	0	2-24	0		0	0
гидрофильные $\beta$ -адреноблокаторы							
надолол	07	0-40	2-24	5			00

тенолол	02	0-50	9			0	0
---------	----	------	---	--	--	---	---

\* Коэффициент распределения в n-октаноле/фосфатном буфере (pH=7,4; t=37 °C).

- плохо проникают в головной мозг и могут быть назначены при кардиологических заболеваниях у людей пожилого возраста, страдающих депрессией;
- медленно элиминируются почками, имеют длительный период полуэлиминации;
- не противопоказаны пациентам с печеночной недостаточностью.

Биодоступность  $\beta$ -адреноблокаторов увеличивается при приеме после еды. Это обусловлено перераспределением кровотока: увеличением кровоснабжения кишечника и «обкрадыванием» печени, в результате чего снижается метаболическая активность гепатоцитов. Поступление  $\beta$ -адреноблокаторов в системный кровоток увеличивается у людей пожилого возраста в связи с угнетением систем биотрансформации в печени, а также при циррозе печени.

Пропранолол, метопролол и небиволол превращаются в печени в активные метаболиты. Известно, что 30% эффективности метопролола обусловлено действием активных метаболитов -  $\alpha$ -гидроксиметил-метопролола и O-диметилметопролола, образующихся при участии изофермента 2D6. При носительстве функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* скорость биотрансформации и клиренс метопролола снижаются. Это сопровождается развитием побочных эффектов: выраженной артериальной гипотензии, брадикардии, атриовентрикулярной блокады. Для эффективной и безопасной фармакотерапии в таких случаях дозу метопролола необходимо снижать.

Установлены индивидуальные различия биодоступности небиволола. У пациентов с быстрым метаболизмом биодоступность небиволола составляет 12%, период полуэлиминации укорочен до 10 ч, у людей с медленным метаболизмом (при носительстве аллельных вариантов гена *CYP2D6*) биодоступность небиволола почти полная, концентрация в крови выше в 23 раза, период полуэлиминации - 30-50 ч.

Эсмолол быстро гидролизует арилэстеразой эритроцитов, печени и почек с образованием неактивного дезэтерифицированного метаболита и метанола.

$\beta$ -Адреноблокаторы классифицируют по продолжительности эффекта.

- Средства длительного действия (период полуэлиминации - 6-24 ч): надолол, атенолол, бисопролол, бетаксолол.
- Средства со средней продолжительностью действия (период полуэлиминации - 2-5 ч): пропранолол, пиндолол, метопролол.
- Средство короткого действия (период полуэлиминации - 9 мин): эсмолол.

При повторном приеме продолжительность действия  $\beta$ -адреноблокаторов увеличивается: липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы ухудшают печеночный кровоток (например, пропранолол снижает кровоток на 30%), а гидрофильные - ухудшают почечный кровоток и, следовательно, уменьшают почечный клиренс.

Противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов

$\beta$ -Адреноблокаторы противопоказаны при выраженной брадикардии (ЧСС - менее 45-50 в минуту), синдроме слабости синусового узла, синоатриальной блокаде, атриовентрикулярной блокаде, острой сердечной недостаточности, тяжелой ХСН, артериальной гипотензии (систолическое АД - менее 90-100 мм рт.ст.), вазоспастической стенокардии, облитерирующих заболеваниях сосудов, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, метаболическом ацидозе, депрессии, беременности.  $\beta$ -Адреноблокаторы самостоятельно не применяют при феохромоцитоме, так как они повышают АД и вызывают отек легких из-за блокады сосудорасширяющих  $\beta_2$ -адренорецепторов. При феохромоцитоме их можно применять для купирования тахикардии и аритмии только в комбинации с  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Возможно осторожное применение кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов при сопутствующих заболеваниях: облитерирующем энтерите, болезни Рейно, бронхиальной астме, сахарном диабете, почечной недостаточности.

При назначении беременным  $\beta$ -адреноблокаторы, стимулируя сократительную активность матки, могут провоцировать преждевременные роды, вызывают у плода брадикардию, артериальную гипотензию, гипогликемию, угнетают дыхание. В последнее время некоторые  $\beta$ -адреноблокаторы стали применять для усиления родовой деятельности у женщин, страдающих гестозом с артериальной гипертензией.

## $\alpha$ , $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Оба типа адренорецепторов блокируют следующие лекарственные средства:

- карведилол ;
- проксодолол<sup>▲</sup>;
- урапидил .

Карведилол блокирует  $\alpha_1$ -адренорецепторы,  $\beta$ -адренорецепторы и потенциалозависимые кальциевые каналы, оказывает антиоксидантное, кардиопротективное и противоатеросклеротическое действие, снижает инсулинорезистентность. Влияние карведилола на  $\beta_1$ -адренорецепторы в 12 раз сильнее, чем действие метопролола, соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокирующей активности составляет 1:23. Блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов сопровождается снижением постнагрузки на сердце и напряжения стенки левого желудочка во время систолы.

Карведилол препятствует апоптозу кардиомиоцитов, пролиферации соединительной ткани в миокарде, его гипертрофии и ремоделированию, предотвращает развитие гипертрофии гладких мышц и дисфункцию эндотелия артерий, тормозит секрецию ренина. По антиангинальному и гипотензивному действию, а также по эффективности при сердечной недостаточности карведилол значительно превосходит пропранолол.

Карведилол обладает низкой биодоступностью (25%) из-за выраженной пресистемной элиминации. При ХСН его биодоступность повышается с ростом концентрации в крови в 1,5-2 раза. Карведилол окисляется изоферментами 1A2, 2C9 и 2D6. Период полуэлиминации карведилола составляет 7-10 ч.

Карведилол назначают при артериальной гипертензии, стабильной стенокардии, ХСН. Побочные эффекты и противопоказания к применению такие же, как у других  $\beta$ -адреноблокаторов.

Отечественный блокатор  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и миотропный спазмолитик проксодолол<sup>▲</sup> активнее в отношении  $\beta$ -адренорецепторов в 100 раз, чем в отношении  $\alpha$ -адренорецепторов. Он уменьшает ЧСС, не влияет на атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость. Обладает антиаритмической активностью с мембраностабилизирующим компонентом (эти эффекты выражены у него в большей степени, чем у пропранолола). Проксодолол<sup>▲</sup> расширяет сосуды легких и сердца, оказывает противоишемическое и гипотензивное действие. При применении в форме глазных капель угнетает продукцию внутриглазной жидкости и нормализует повышенное внутриглазное давление.

Проксодолол<sup>▲</sup> применяют для курсового лечения артериальной гипертензии, стенокардии, купирования гипертонического криза, назначают в глазных каплях при открытоугольной глаукоме. Он хорошо переносится, лишь в единичных случаях вызывает брадикардию и тенденцию к ослаблению сократительной функции миокарда. Проксодолол<sup>▲</sup> противопоказан при выраженной брадикардии и сердечной недостаточности.

Производное урацила урапидил оказывает «гибридное» действие, так как блокирует  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ -адренорецепторы и одновременно является агонистом тормозящих пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Он также активизирует 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы в ЦНС, что сопровождается центральным гипотензивным эффектом. Расширяет артерии и в меньшей степени вены, уменьшает АД и легочную гипертензию, не вызывает тахикардии, ортостатических нарушений, феномена первой дозы и привыкания, расширяет бронхи, улучшает мозговой и почечный кровоток, тормозит агрегацию тромбоцитов и тромбообразование.

Урапидил вводят внутривенно. Связь с белками плазмы - 80%. Он проникает через ГЭБ и плаценту. Концентрация в крови снижается в две фазы: сначала быстро, затем медленно. Большая часть урапидила превращается в печени в неактивное гидроксированное производное. Около 50-70% неизмененного урапидила и его метаболитов выводится почками, остальное количество элиминируется в виде метаболитов с желчью. Период полуэлиминации составляет 3 ч. У пожилых больных при печеночной и почечной недостаточности элиминация урапидила замедляется.

Урапидил назначают при тяжелом течении недостаточности левого желудочка и артериальной гипертензии, для купирования гипертонического криза, в том числе осложненного энцефалопатией, расслаивающей аневризмой аорты, отеком легких,

бронхоспазмом. В кардиохирургии урапидил применяют при артериальной гипертензии после аортокоронарного шунтирования. Урапидил является удобным средством для управляемой гипотензии.

В редких случаях урапидил вызывает побочные эффекты: головокружение, заторможенность, тромбоцитопению, аллергические реакции (кожный зуд, сыпь).

Урапидил противопоказан при гиперчувствительности, стенозе аорты, беременности и в период грудного вскармливания.

## **Лекция 13. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ. ХОЛИНОМИМЕТИКИ**

### **ФУНКЦИИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ**

Холинергические синапсы локализованы в ЦНС (здесь ацетилхолин регулирует моторику, пробуждение, память, обучение), а также в вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, области каротидных клубочков, скелетных мышцах и внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна.

В скелетных мышцах синапсы занимают 0,1% поверхности сарколеммы и изолированы друг от друга. В верхнем шейном ганглии около 100 000 синапсов сосредоточены в объеме 2-3 мм<sup>3</sup>.

Ацетилхолин синтезируется в аксоплазме холинергических окончаний из ацетил-КоА (митохондриального происхождения) и незаменимого аминокислоты холина при участии фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы). Иммуноцитохимический метод определения этого фермента позволяет установить локализацию холинергических нейронов.

Ацетилхолин депонируется в синаптических пузырьках (везикулах) в связи с АТФ и нейропептидами (вазоактивным интестинальным пептидом, нейропептидом Y). Транспорт в синаптические пузырьки обеспечивается энергией электрохимического протонного градиента. Ацетилхолин квантами выделяется при деполяризации пресинаптической мембраны и активирует холинорецепторы. В окончании двигательного нерва находится около 300 000 синаптических пузырьков, в каждом из них депонировано от 1000 до 50 000 молекул ацетилхолина.

Весь ацетилхолин, находящийся в синаптической щели, очень быстро подвергается гидролизу ферментом ацетилхолинэстеразой (истинной холинэстеразой) с образованием холина и ацетата. Одна молекула медиатора инактивируется в течение 150-200 мкс ( $6 \times 10^5$  молекул за 1 мин). Ацетилхолинэстераза локализована на пре- и постсинаптической мембранах, в аксонах, дендритах, перикарионе.

Холин в 1000-10 000 раз менее активен по сравнению с ацетилхолином. Около 50% его молекул подвергается нейрональному захвату и вновь участвует в синтезе ацетилхолина. Ацетат окисляется в цикле трикарбоновых кислот и участвует в синтетических процессах.

Бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза) крови и печени выполняет рудиментарную функцию: катализирует гидролиз эфиров растительного происхождения и лекарственных средств. Бутирилхолин-эстераза нейроглии участвует в центральной холинергической регуляции.

### **ХОЛИНОРЕЦЕПТОР**

Холинергические Рецепторы по химической структуре представляют собой гликопротеины, состоящие из нескольких субъединиц. Большинство холинорецепторов являются резервными. На постсинаптической мембране в нервно-мышечном синапсе расположено до 100 млн холинорецепторов, из них не функционируют 40-99%. В холинергическом синапсе на гладкой мышце находится около 1,8 млн холинорецепторов, из них резервными являются 90-99%.

В 1914 г. Генри Дейл установил, что эфиры холина могут оказывать мускариноили никотиноподобное действие. В соответствии с химической чувствительностью холинорецепторы классифицируют на мускариночувствительные (м) и никотиночувствительные (н) (табл. 13-1). Ацетилхолин имеет гибкую молекулу, способную в различных стерео-конформациях активировать как м-, так и н-холинорецепторы.

## М-холинорецепторы

Метаботропные м-холинорецепторы активируются ядом мухомора мускарином и блокируются атропином. М-холинорецепторы локализованы в нервной системе, эндотелии и внутренних органах, получающих парасимпатическую иннервацию. При активации м-холинорецепторов угнетается сердечная деятельность, сокращаются гладкие мышцы внутренних органов, расширяются сосуды, активируется секреторная функция экзокринных желез (см. табл. 9-3 в лекции 9). М-холинорецепторы ассоциированы с G-белками и имеют типичное строение: состоят из 7 доменов, пронизывающих, как серпантин, клеточную мембрану.

С помощью метода молекулярного клонирования было выделено 5 типов м-холинорецепторов.

- М-холинорецепторы: расположены в ЦНС (активируют лимбическую систему, базальные ганглии, ретикулярную формацию) и вегетативных ганглиях (вызывают поздний постсинаптический потенциал).

- М<sub>2</sub>-холинорецепторы: расположены в сердце, уменьшают ЧСС и потребность миокарда в кислороде, ухудшают атриовентрикулярную проводимость, ослабляют сокращения предсердий.

- М<sub>3</sub>-холинорецепторы:

- гладких мышц внутренних органов - вызывают сужение зрачков (миоз), спазм аккомодации, бронхоспазм, спазм желчевыводящих путей, мочеточников, сокращение мочевого пузыря, матки, усиливают перистальтику кишечника, расслабляют сфинктеры;

- экзокринных желез - вызывают слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, секрецию бронхиальной слизи и кислого желудочного сока;

- внесинаптические - находятся в эндотелии сосудов, повышают образование сосудорасширяющего фактора - NO.

- М<sub>4</sub>- и М<sub>5</sub>-холинорецепторы имеют меньшее функциональное значение.

Таблица 13-1. Холинорецепторы

рецепторы	агонисты	антагоны	локализация	функции	эффекторный механизм
<b>мускариночувствительные</b>					
	мускарином	атропин, пирензепин	ЦНС	контроль психических и двигательных функций, внимание, обучение	активация фосфолипазы С2 части G <sub>q/11</sub> -белка
			вегетативные ганглии	деполяризация ганглиев (поздний постсинаптический потенциал)	
2		атропин, пропранолол	сердце:		ингибирование аденилатциклазы при участии G <sub>i</sub> , активация калиевых каналов, блокада кальциевых каналов
			синусный узел	замедление синусового ритма, брадикардия, гиперполяризация	
			предсердия	коротчение рефрактерного периода действия, уменьшение сократимости	
			атриовентрикулярный узел	уменьшение проводимости	
			желудочки	уменьшение сократимости	
3		атропин, метопролол	гладкие мышцы	сокращение	аналогичен механизму М <sub>1</sub> -холинорецепторов
			экзокринные железы	стимуляция секреции	

			ндотелий	ыделение NO и ирение сосудов	
--	--	--	----------	---------------------------------	--

Окончание табл. 13-1

ецепторы	гоны	нтагонисты	окализация	ункции	ффекторный изм
4		ропикамид	львеолы легких		налогичен изму M <sub>2</sub> - орецепторов
5			НС (черная анция среднего , гиппокамп)		налогичен изму M <sub>j</sub> - орецепторов
никотиночувствительные					
ональные)	икотин	заметония ид	НС	налогичны функциям олинорецепторов ЦНС	овыште входа в и Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> и да K <sup>+</sup>
			егетативные ии	ыстрая деполяризация активация англионарных онов	
			озговой слой очечников	екреция адреналина и реналина	
			ончания идной ветви глоточного нерва	ефлекторное ержание тонуса ельного центра	
ечные)	икотин	тракурия ат, ротоксин	α-келетные мышцы	еполяризация евой пластинки, щение	

M<sub>1</sub>-, M<sub>3</sub>- и M<sub>5</sub>-холинорецепторы связаны с G<sub>q/11</sub>-белком, активируют фосфолипазу C и увеличивают синтез вторичных мессенджеров ИФ<sub>3</sub> и ДАГ. ИФ<sub>3</sub> стимулирует выделение Ca<sup>2+</sup> из ЭПР, ДАГ активирует протеинкиназу C.

M<sub>2</sub>- и M<sub>4</sub>-холинорецепторы при участии G<sub>i</sub>-белка ингибируют аденилатциклазу (тормозят синтез цАМФ); M<sub>2</sub>-холинорецепторы также блокируют вход ионов кальция и повышают калиевую проводимость.

Дополнительные эффекты м-холинорецепторов - мобилизация арахидоновой кислоты и активация гуанилатциклазы.

#### Н-холинорецепторы

Н-холинорецепторы чувствительны к алкалоиду табака никотину: в малых дозах никотин их активирует, в больших - блокирует. Биохимическая идентификация и выделение н-холинорецепторов стали возможны благодаря обнаружению их селективных высокомолекулярных блокаторов - α-нейротоксинов. Они содержатся в яде змей: индийской (очковой) кобры (*Naja naja*) и южнокитайского многополосого крайта (*Bungarus multicinctus*).

Н-холинорецепторы - пентамеры, образованные гомологичными субъединицами (в скелетных мышцах - α<sub>2</sub>βεδ). Субъединицы имеют вне- и внутриклеточную части, соединяются, как лепестки цветка, и образуют структуру, окружающую ионные каналы для Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>. Ацетилхолин и другие лиганды связываются с н-холинорецепторами в местах стыков субъединиц. В течение миллисекунд активированный н-холинорецептор повышает проницаемость канала, и через него лавинообразно устремляется поток ионов. Так, через один канал мембраны скелетной мышцы за 1 с проходит 50 000 ионов натрия.

Различают н-холинорецепторы нейронального и мышечного типа. Нейрональные н-холинорецепторы локализованы:

- в коре больших полушарий, продолговатом мозге, клетках Реншо спинного мозга, нейрогипофизе (повышают секрецию вазопрессина);
- в вегетативных ганглиях (участвуют в быстром проведении потенциалов действия с преганглионарных волокон на постганглионарные);

- в мозговом слое надпочечников (повышают секрецию адреналина и норадреналина);
- на окончаниях каротидной ветви языкоглоточного нерва (участвуют в рефлекторном тонизировании дыхательного центра).

Мышечные н-холинорецепторы повышают тонус и сократимость скелетных мышц.

Пресинаптические м-холинорецепторы тормозят, а пресинаптические н-холинорецепторы стимулируют выделение ацетилхолина из нервных окончаний.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В табл. 13-2 перечислены основные лекарственные средства, влияющие на холинергические синапсы.

Таблица 13-2. Лекарственные средства, влияющие на холинергические синапсы

олиномиметики	
л, н-холиномиметики	цетилхолин, карбахол
л-холиномиметики	илокарпин, ацеклидин
-холиномиметики (иостимуляторы)	итизин, лобелин
нгибиторы холинэстеразы	
братимые ингибиторы	ризостигмин, галантамин, ипидакрин, неостигмина сульфат, ривастигмин
еобратимые ингибиторы	рмин <sup>а</sup>
олиноблокаторы	
л-холиноблокаторы	тропин, скополамин, платифиллин, метоциния йодид, ропия бромид, тиотропия бромид, оксibuтинин
-холиноблокаторы (иоблокаторы)	ексаметония бензосульфонат, азаметония бромид
иорелаксанты	
нтидеполяризирующего вия	ипекурония бромид, атракурия безилат
еполяризирующего действия	уксаметония йодид, бромид, хлорид

### М, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

Ацетилхолин, синтезированный в 1867 г. А. Бейером, оказывает сильное холиномиметическое действие. Эффект ацетилхолина кратковременен вследствие быстрого гидролиза ферментами группы холинэстераз.

Эффекты ацетилхолина зависят от дозы:

- в дозах 0,1-0,5 мкг/кг действует на м-холинорецепторы и вызывает эффекты активации парасимпатической системы;
- в дозах 2-5 мкг/кг действует на м- и н-холинорецепторы, при этом н-холиномиметическое действие соответствует эффектам симпатической системы.

Селективная активация н-холинорецепторов возможна только после блокады м-холинорецепторов.

Ацетилхолин при внутривенном введении оказывает выраженное действие на сердечно-сосудистую систему:

- вызывает генерализованное расширение сосудов и артериальную гипотензию (стимулирует выделение NO из эндотелия);
- подавляет спонтанную диастолическую деполяризацию и удлиняет рефрактерный период в синусном узле, что сопровождается уменьшением ЧСС;
- ослабляет силу сокращений предсердий, укорачивает в них потенциал действия и рефрактерный период (возникает риск трепетания и фибрилляции предсердий);
- удлиняет рефрактерный период и нарушает проводимость в атриовентрикулярном узле (возникает риск развития атриовентрикулярной блокады);
- снижает автоматизм волокон Пуркинье.

Ацетилхолин используют преимущественно в экспериментальной фармакологии. Иногда его вводят подкожно при атонии кишечника и мочевого пузыря и паралитической непроходимости кишечника, а также вливают внутриапно для расширения артерий при

облитерирующих заболеваниях. Внутривенное введение ацетилхолина недопустимо из-за опасности сосудистого коллапса и остановки сердца.

Карбахол - эфир холина и карбаминовой кислоты ( $H_2N-COOH$ ). Не гидролизуется ацетилхолинэстеразой, оказывает слабовыраженное, но длительное действие. Этот холиномиметик применяют местно при глаукоме, вводят подкожно при атонии кишечника и мочевого пузыря (преимущественно повышает тонус гладких мышц кишечника и мочевыводящей системы).

### **М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ**

М-холиномиметики активируют м-холинорецепторы ЦНС и внутренних органов.

Пилокарпин - алкалоид листьев южноамериканского кустарника пилокарпуса перистолистного [*Pilocarpus pinnatifolius (Jaborandi)*]. Представляет собой соединение метилимидазола и этилфуранкетона. Пилокарпин выделен в 1875 г., используется для лечения закрытоугольной глаукомы.

Пилокарпин оказывает местное и резорбтивное действие. При местном применении активирует  $m_3$ -холинорецепторы глаза, что сопровождается сокращением круговой и цилиарной мышц. В результате этого пилокарпин вызывает ряд эффектов, которые оказываются полезными при закрытоугольной глаукоме.

- Миоз (сужение зрачков; от греч. *meiosis* - «уменьшение») в результате сокращения круговой мышцы радужки.

- Снижение внутриглазного давления. При сужении зрачков радужка растягивается и становится тонкой, ее корень освобождает угол передней камеры. Это облегчает отток внутриглазной жидкости через дренажную систему глаза - фонтановы пространства, шлеммов канал и вены глаза.

- Спазм аккомодации (искусственную близорукость). При сокращении цилиарной (аккомодационной) мышцы уменьшается натяжение цинновой связки и капсулы хрусталика. Хрусталик вследствие своей упругости приобретает выпуклую форму, его сила преломления увеличивается. При этом четкое изображение получается только при рассматривании близко расположенных объектов.

- Макропсию - предметы кажутся увеличенными и видны нечетко. Пилокарпин используют для курсового лечения закрытоугольной глаукомы перед оперативным вмешательством (иридэктомией) и для купирования приступов острой глаукомы. Для курсового лечения применяют 1-2% растворы пилокарпина гидрохлорида по 3-4 раза в сутки (при увеличении концентрации гипотензивное влияние не усиливается, но появляются побочные эффекты). Действие пилокарпина пролонгируют добавлением метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы или поливинилового спирта. Применяют также глазные пленки с пилокарпином. Выпускают комбинированные препараты пилокарпина: глазные пленки пиларен (с эпинефрином) и глазные капли фотил (с тимололом).

При приступе острой глаукомы 1-2% раствор пилокарпина закапывают в первый час каждые 15 мин, во второй час - 2 раза, затем еще 1 раз через 4 ч. Кроме пилокарпина применяют глазные капли тимолола (2 раза в сутки), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, дорзоламид).

У больных глаукомой, длительно применяющих пилокарпин, возможны фиброзное перерождение внутриглазных мышц, необратимый миоз, задние синехии (сращения радужки с хрусталиком), повышается проницаемость капилляров (что ведет к отекам, кровоизлияниям), изменяется состав внутриглазной жидкости, нарушается темновая адаптация из-за смещения стекловидного тела (затруднена работа при плохом освещении). Для того, чтобы избежать этих осложнений, каждый год необходимо делать перерывы в лечении на 1-3 мес. На этот период назначают  $\beta$ -адреноблокаторы тимолол или проксодолол.

Резорбтивное действие пилокарпина направлено на  $m_2$ -холинорецепторы сердца и  $m_3$ -холинорецепторы гладких мышц и экзокринных желез. В современной клинической практике пилокарпин применяют только местно, поэтому системные эффекты относят к побочным. Раньше пилокарпин использовали для лечения стоматита и уремии, так как при подкожном введении 10-15 мг препарата в течение 2-3 ч выделяется около 1 л богатой лизоцимом слюны и 2-3 л пота, содержащего большое количество азотистых шлаков.

Ацеклидин по фармакологическим свойствам близок к пилокарпину. Его вводят подкожно при атонии и паралитической непроходимости кишечника, атонии мочевого пузыря, пониженном тоне и субинволюции матки, маточном кровотечении в послеродовом периоде, а также используют в форме глазных капель при закрытоугольной глаукоме. При длительном применении ацеклидина в глазных каплях возможны раздражение конъюнктивы, инъекция сосудов глаза, боль в глазу.

M, n-холиномиметики и m-холиномиметики в глазных каплях и пленках противопоказаны при ирите и иридоциклите. Ацеклидин не применяют при брадикардии, стенокардии, органических заболеваниях сердца, атеросклерозе, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, желудочно-кишечных кровотечениях, воспалительных заболеваниях брюшной полости до оперативного вмешательства, механической непроходимости кишечника, эпилепсии, других судорожных заболеваниях, беременности.

Отравления мухомором и бетелем

В мухоморе в очень низкой концентрации (0,003%) содержится мускарин. По химической структуре это четвертичный амин, поэтому он не проникает в ЦНС. Мускарин вызывает сужение зрачков, спазм аккомодации, брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, артериальную гипотензию, бронхоспазм, бронхорею, цианоз, рвоту, усиленную болезненную перистальтику кишечника, диарею, потоотделение, саливацию.

Мухомор содержит также проникающие в ЦНС третичные амины: производные изоксазола иботеновую кислоту и ее метаболит мусцимол. Их концентрация в грибе составляет 0,02-0,17%. В ЦНС мусцимол, нарушая функцию ГАМК-ергических синапсов, вызывает эйфорию, галлюцинации, сон с яркими сновидениями, атаксию, мышечную фибрилляцию. При тяжелом отравлении развиваются гипертермия, миоклонус, судороги и кома. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Известно, что великий драматург Древней Греции Еврипид (ок. 480-406 до н.э.) с женой и тремя детьми умерли от отравления мухомором.

Неотложная помощь при отравлении мухомором включает промывание желудка, применение активированного угля и других энтеросорбентов, ингаляции кислорода, инфузионную терапию. Внутримышечно вводят атропин - m-холиноблокатор, конкурентный антагонист мускарина. Для ослабления токсических эффектов мусцимола применяют блокаторы кальциевых каналов. В течение 2 нед после купирования симптомов острого отравления ограничивают употребление тирамин-содержащих продуктов.

Бетелевая пальма, или арека катеху (*Areca catechu*), произрастающая в Южной и Юго-Восточной Азии, содержит алкалоид ареколин, обладающий холиномиметическим действием. Местное население заворачивает семена бетелевой пальмы вместе с гашеной известью в листья бетеля (*Piper betle*) и разжевывает такую смесь. Жевание бетеля широко распространено в странах, где произрастает бетелевая пальма, так как ареколин вызывает эйфорию.

### **Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ (ГАНГЛИОСТИМУЛЯТОРЫ)**

N-холиномиметики активируют нейрональные n-холинорецепторы ЦНС, каротидной ветви языкоглоточного нерва, симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников. Лекарственные средства этой группы не влияют на n-холинорецепторы скелетных мышц.

Терапевтическое значение имеет активация n-холинорецепторов каротидной ветви языкоглоточного нерва, идущей от каротидных клубочков к дыхательному центру.

Клетки каротидных клубочков богаты митохондриями и синаптическими пузырьками, содержащими ацетилхолин. Они контактируют с окончаниями каротидной ветви языкоглоточного нерва. Ткань каротидных клубочков отличается богатым кровоснабжением и значительным потреблением кислорода. Между тем каротидные клубочки не производят механической сократительной работы и не несут энергетических затрат на химический синтез. Большое количество энергии расходуется на функционирование Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы, так как трансмембранный ток натрия в клетках каротидных клубочков происходит даже при потенциале покоя. Прекращение функционирования Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы при гипоксии сопровождается деполяризацией и выделением ацетилхолина. Ацетилхолин, активируя n-холинорецепторы окончаний каротидного нерва, вызывает афферентный импульс, тонизирующий дыхательный центр.

Н-холиномиметики, рефлекторно тонизирующие дыхательный центр, имеют растительное происхождение.

- Цитизин - алкалоид ракичника (род *Cytisus*) и термопсиса ланцетовидного (*Thermopsis lanceolata*), производное пиримидина, сильный н-холиномиметик (выпускается в виде 0,15% раствора под названием «цититон<sup>®</sup>»).

- Лобелин - алкалоид лобелии (род *Lobelia*), произрастающей в тропических странах, производное пиперидина.

Оба средства действуют кратковременно - в течение 2-5 мин. Их вводят внутривенно при угнетении дыхательного центра у больных с сохраненной рефлекторной возбудимостью, например при отравлении опиоидными анальгетиками, угарным газом.

Лобелин, активируя центр блуждающего нерва в продолговатом мозге, вызывает брадикардию и артериальную гипотензию. Во второй фазе действия лобелина АД повышается вследствие стимуляции симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Цитизин обладает только прессорным влиянием.

При введении н-холиномиметиков внутримышечно или подкожно требуются в 10-20 раз более высокие дозы, чем при внутривенном вливании. При этом цитизин и лобелин как третичные амины проникают в ЦНС и, активируя н-холинорецепторы головного мозга, вызывают рвоту, тонико-клонические судороги, брадикардию и остановку сердца.

Следует отметить, что при нарушениях дыхания ИВЛ всегда надежнее и эффективнее любых дыхательных analeптиков. К последним прибегают лишь тогда, когда нет возможности провести ИВЛ.

Н-холиномиметики противопоказаны при артериальной гипертензии, атеросклерозе, кровотечении из крупных сосудов, отеке легких.

Цитизин, лобелин и близкий к ним по действию алкалоид ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*) анабазин нашли применение в качестве средств, облегчающих отказ от курения. Для этой цели их выпускают в таблетках (табекс<sup>®</sup> с цитизином, лобесил<sup>®</sup> с лобелином), в пленках для наклеивания на десну (цитизин и анабазин), в виде жевательной резинки (гамибазин<sup>®</sup> с анабазинном). Эти средства уменьшают влечение к никотину и облегчают тягостные ощущения, связанные с прекращением курения. Механизм действия обусловлен активацией центральных н-холинорецепторов. Таким образом, сильный наркотик заменяется более слабым. Прием цитизина, лобелина и анабазина помогает прекратить курение только при твердом решении курящего человека отказаться от этой вредной привычки.

Применение таблеток с лобелином, цитизином и анабазинном противопоказано при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, органической патологии сердечно-сосудистой системы. При передозировке развиваются слабость, раздражительность, головокружение, тахикардия, артериальная гипертензия, тошнота, рвота, расширяются зрачки.

## Лекция 14. ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Ингибиторы холинэстеразы, обратимо или необратимо блокируя ацетилхолинэстеразу холинергических синапсов, вызывают накопление в синаптической щели ацетилхолина, усиливают и пролонгируют его действие на м- и н-холинорецепторы. Ингибиторы холинэстеразы также блокируют бутирилхолинэстеразу (псевдохлинэстеразу) крови.

Ацетилхолинэстераза в миллионы раз ускоряет спонтанный щелочной гидролиз ацетилхолина. Одна молекула фермента за 1 мин гидролизует  $6 \times 10^5$  молекул ацетилхолина.

Ацетилхолинэстераза имеет 2 активных центра: анионный (образован карбоксильной группой остатка глутаминовой кислоты) и эстеразный (образован имидазольным кольцом остатка гистидина и гидроксильной группой остатка серина). Катионная головка ацетилхолина устанавливает с анионным центром ацетилхолинэстеразы ионную связь, что обеспечивает распознавание медиатора ферментом. Для гидролиза необходимо образование нестойкой ковалентной связи карбонильного атома углерода ацетилхолина с гидроксилрадикалом эстеразного центра.

В холинергических синапсах находится избыток ацетилхолинэстеразы, поэтому усиление холинергической передачи наступает только при ингибировании 80-90% молекул фермента.

Первый ингибитор холинэстеразы - алкалоид физостигмин (эзерин) - был выделен из калабарских бобов (*Faba calabaria*) в 1864 г. Калабарские бобы - высушенные спелые плоды древовидного кустарника физостигмы ядовитой (*Physostigma venenosum*), произрастающей на берегах рек Западной Африки (Калабар - порт в Нигерии). Местные жители использовали бобы для шаманского суда («судилищные бобы»). В Европу калабарские бобы привез офицер английских колониальных войск в Африке Эдвард Даниэль в 1840 г. (впоследствии он стал профессором медицины в Эдинбургском университете). В 1872 г. установлена эффективность физостигмина как антидота при отравлении беленой. С 1877 г. физостигмин начали применять для лечения глаукомы. В 1932-1935 гг. для лечения миастении был предложен неостигмина метилсульфат.

### **ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Обратимые ингибиторы холинэстеразы являются эфирами amino-спиртов и карбаминовой кислоты ( $H_2N-COON$ ). Карбаминовая кислота устанавливает с эстеразным центром ацетилхолинэстеразы ковалентную связь, намного более прочную, чем связь ацетата ацетилхолина. Период полуэлиминации карбамоилированной ацетилхолинэстеразы составляет 15-30 мин, продолжительность действия карбаматов - 3-4 ч.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы представлены третичными и четвертичными аминами. К третичным аминам относятся:

- физостигмин - карбамат, алкалоид калабарских бобов;
- галантамин - алкалоид клубней подснежника Воронова (*Galanthus Woronowii*);
- ипидакрин - синтетическое производное хинолина; не только ингибирует ацетилхолинэстеразу, но и снижает проводимость калиевых каналов нейронов, что препятствует выходу ионов калия из нервной клетки и облегчает ее деполяризацию.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы - третичные амины хорошо всасываются в кровь при приеме внутрь, ингаляционном и накожном введении, ингибируют ацетилхолинэстеразу в ЦНС и периферических синапсах.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы - четвертичные амины:

- неостигмина метилсульфат - упрощенный аналог физостигмина, карбамат, оказывает сильное, быстро наступающее и непродолжительное действие;
- пиридостигмина бромид - производное неостигмина с более продолжительным эффектом;
- амбенония хлорид - симметричное бисаммонийное соединение, по активности превосходящее неостигмина метилсульфат.

Четвертичные амины отличаются рядом особенностей:

- плохо проникают через мембраны;
- не поступают в головной мозг через ГЭБ;
- слабо влияют на функции холинергических синапсов внутренних органов и вегетативных ганглиев;
- значительно улучшают нервно-мышечную передачу.

### **НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Необратимые ингибиторы холинэстеразы имеют химическое строение фосфорорганических веществ (ФОВ). В эту фармакологическую группу входят инсектициды и акарициды (карбофос, хлорофос, дихлофос, паратион, малатион), боевые отравляющие вещества (зарин, зоман, табун) и средство для лечения тяжелой глаукомы армин<sup>\*</sup>. Первое ФОВ синтезировано в 1854 г. - на 10 лет раньше, чем был выделен физостигмин.

Атом фосфора в составе ФОВ устанавливает с эстеразным центром ацетилхолинэстеразы очень прочную ковалентную связь, устойчивую к гидролизу. Активность фермента восстанавливается через несколько недель путем синтеза новых молекул.

Ингибиторы холинэстеразы не только блокируют ацетилхолинэстеразу, но и прямо активируют или сенсibiliзируют холинорецепторы, облегчают выделение ацетилхолина из холинергических окончаний. М-холиномиметические свойства характерны для физостигмина и армина<sup>\*</sup>, н-холиномиметическим действием обладают галантамин, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, амбенония хлорид. Селективная активация холинорецепторов проявляется после денервации органов и перерождения холинергических окончаний.

Деполаризация пресинаптической мембраны под влиянием избытка ацетилхолина создает антидромные потенциалы к мотонейронам спинного мозга, что сопровождается фасцикуляциями (от лат. *fasciculus* - «пучок мышечных волокон») - сокращениями отдельных моторных единиц скелетных мышц.

### **МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Ингибиторы холинэстеразы применяют местно в форме глазных капель. При таком способе применения их эффекты аналогичны действию м-холиномиметиков (миоз, улучшение оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры, снижение внутриглазного давления, спазм аккомодации), но действие ингибиторов холинэстеразы сильнее и продолжительнее. При применении ингибиторов холинэстеразы возможны боль в глазу, гиперемия склеры и конъюнктивы, при длительном лечении развиваются стойкий миоз и катаракта.

Физостигмин и неостигмина метилсульфат используют в форме глазных капель для лечения тяжелых форм закрытоугольной глаукомы. При их неэффективности допустимо применение армина\*. Галантамин в офтальмологии не применяют из-за его раздражающего действия и опасности отека конъюнктивы.

### **РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

Резорбтивное действие ингибиторов холинэстеразы проявляется алгебраической суммой эффектов активации м- и н-холинорецепторов в ЦНС и периферических холинергических синапсах.

- Центральные эффекты: улучшение памяти и обучаемости, активация моторики (облегчается холинергическая передача в ЦНС).
- Мускариноподобные эффекты: угнетение сердечной деятельности, артериальная гипотензия, сокращение гладких мышц, повышение секреторной функции желез.
- Никотиноподобные эффекты: активация ацетилхолином парасимпатических и симпатических ганглиев, каротидной ветви языкоглоточного нерва (рефлекторная одышка), мозгового слоя надпочечников (выброс адреналина и норадреналина), увеличение тонуса и сократительной активности скелетных мышц.

Влияние ингибиторов холинэстеразы на сердечно-сосудистую систему зависит от индивидуальных особенностей организма. Чаще всего они уменьшают ЧСС и снижают АД, нарушают атриовентрикулярную проводимость. Эти эффекты обусловлены действием ацетилхолина на м<sub>2</sub>-холинорецепторы сердца и н-холинорецепторы парасимпатических ганглиев. Иногда ингибиторы холинэстеразы вызывают тахикардию и повышают АД вследствие активации ацетилхолином н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Третичные амины также активируют сосудодвигательный центр и центр блуждающего нерва в продолговатом мозге.

### **ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗОРБТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ОБРАТИМЫХ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

#### **Заболевания нервной системы**

Ингибиторы холинэстеразы применяют для лечения заболеваний ЦНС воспалительного и дегенеративного характера: параличей и парезов при полиомиелите, энцефалите, менингите, детском церебральном параличе, после инсульта и травм мозга. Применяют центральные холиномиметические средства - третичные амины (физостигмин, галантамин, ипидакрин). После ликвидации острых явлений при этих заболеваниях они устраняют торможение в пострадавших функциональных центрах и ускоряют включение компенсаторных механизмов мозга. Все ингибиторы холинэстеразы облегчают холинергическую передачу в нервно-мышечных синапсах.

Галантамин применяют при деменции легкой или средней степени. Применение ингибиторов холинэстеразы при болезни Альцгеймера рассмотрено в лекции 22.

#### **Миастения**

Миастения - повышенная утомляемость и слабость скелетных мышц в результате нарушения нервно-мышечной передачи. Известны аутоиммунные и наследственные варианты миастении.

В нервно-мышечных синапсах больных миастенией повышается активность ацетилхолинэстеразы, уменьшается на 70-90% количество н-холинорецепторов. Ацетилхолин

утрачивает способность вызывать достаточную для сокращения мышцы деполяризацию сарколеммы.

У 85-90% больных аутоиммунной миастенией в крови присутствуют антитела к н-холинорецепторам скелетных мышц, хотя их титр не коррелирует с тяжестью миастении. Антитела, активируя каскад реакций системы комплемента, стимулируют выделение протеолитических ферментов с последующим сегментарным некрозом мышечных волокон.

На наследственные формы миастении приходится 10% случаев. Наследственная миастения обусловлена мутациями генов н-холино-рецептора или ацетилхолинэстеразы.

При миастеническом кризе возникают острые расстройства дыхания и глотания, иногда это состояние ведет к летальному исходу. Провоцирующими факторами могут быть инфекционные заболевания, психоэмоциональный стресс, беременность, роды. При миастеническом кризе проводят ИВЛ.

Диагноз аутоиммунной миастении подтверждают с помощью неостигминовой пробы: у больных через 15-30 мин после внутримышечного введения 1-2 мл 0,05% раствора неостигмина метилсульфата восстанавливаются мышечные функции.

Для патогенетического лечения аутоиммунной миастении применяют ингибиторы холинэстеразы с прямым н-холиномиметическим действием (неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, амбенония хлорид). Эти лекарственные средства при миастении увеличивают объем движений, мышечную силу, двигательную активность, жизненную емкость легких. Нежелательные мускариноподобные эффекты устраняют подкожным введением атропина или метоциния йодида. К мускариноподобному действию развивается привыкание, поэтому необходимость в м-холиноблокаторах через какое-то время отпадает.

Передозировка ингибиторов холинэстеразы у больных миастенией сопровождается развитием холинергического криза. Он проявляется спутанностью сознания, атаксией, слабостью скелетных мышц, мускариноподобными симптомами. Необходима экстренная дифференциальная диагностика миастенического и холинергического криза.

При наследственной миастении ингибиторы холинэстеразы неэффективны.

#### **Атония гладких мышц**

Ингибиторы холинэстеразы усиливают моторику нижней трети пищевода, желудка, кишечника (в наибольшей степени - ободочной кишки), вызывают сокращение мочевого пузыря и матки в результате действия ацетилхолина на мз-холинорецепторы гладких мышц и н-холинорецепторы парасимпатических ганглиев в межмышечных сплетениях. Их применяют при атонии пищевода, кишечника, мочевого пузыря и паралитической непроходимости кишечника.

#### **Декураризация**

Для устранения миопаралитического действия антидеполяризующих миорелаксантов вводят внутривенно галантамин, неостигмина метилсульфат на фоне защиты м-холинорецепторов атропином.

Ингибиторы холинэстеразы противопоказаны при ирите, иридоциклите, брадикардии, стенокардии, недавно перенесенном инфаркте миокарда, органических заболеваниях сердца, выраженной артериальной гипотензии, тиреотоксикозе, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спастических состояниях и обструкции кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей, перитоните, подозрении на некроз участка кишечника, тетании, эпилепсии, болезни Паркинсона, послеоперационном и гемодинамическом шоке.

#### **ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ**

Острое отравление возникает при передозировке средств для лечения глаукомы, поступлении в организм инсектицидов, акарицидов и боевых отравляющих веществ. Описан прием ФОВ с целью самоубийства. Около 80% случаев интоксикации пестицидами приходится на отравление ФОВ, наиболее часто отравление вызывает паратион, менее токсичен малатион.

Чаще всего ФОВ попадают в организм через рот (небрежное хранение бытовых пестицидов, употребление овощей и фруктов, обработанных ядохимикатами), кожные покровы (пребывание на складах пестицидов, случайное загрязнение одежды) и ингаляционно (неосторожное распыление пестицидов). ФОВ липофильны и хорошо растворяются в липидах

клеточных мембран и жировых депо. Всасывание начинается уже в полости рта, продолжается в желудке и кишечнике. Значительная часть молекул сорбируется на эндотелии сосудов, эритроцитах, депонируется в жировой ткани, участвует в энтерогепатической циркуляции. Повторное поступление депонированного вещества в кровь вызывает рецидив интоксикации.

В молекулах паратиона и малатиона атом серы заменяется на атом кислорода с образованием активных метаболитов - соответственно параоксона и малаоксона. У млекопитающих и птиц их образование катализируют монооксигеназы печени, у насекомых - другие, более активные ферменты. ФОВ подвергаются также гидролизу. Эти реакции катализируют карбоксилэстеразы (алиэстеразы, эстеразы В) и арилэстеразы (параоксоназы, эстеразы А). Они расщепляют связь между фосфором и нуклеофильной группой с образованием нетоксичных продуктов.

Патогенез отравления ФОВ обусловлен необратимым ингибированием ацетилхолинэстеразы. Значительное накопление ацетилхолина сопровождается перевозбуждением м- и н-холинорецепторов в ЦНС и периферических синапсах. ФОВ обладают также неантхолин-эстеразными и нехолинергическими эффектами: сенсibiliзируют м-холинорецепторы, стимулируют выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, активируют перекисное окисление липидов, высвобождают ионы кальция, фосфорилируют ферменты.

При отравлении ФОВ возникают психомоторное возбуждение, дезориентация, панический страх, клонико-тонические судороги, генерализованные фасцикуляции, повышаются сухожильные рефлексы. Эти симптомы возбуждения сменяются сопором или комой с арефлексией и параличом скелетных мышц. Изменения функций сердечно-сосудистой системы могут проявляться как брадикардией, атриовентрикулярной блокадой и падением АД, так и тахикардией и артериальной гипертензией. Симптомы интоксикации со стороны сердечно-сосудистой системы зависят от соотношения активации м- и н-холинорецепторов различной локализации, выраженности гипоксии, степени угнетения сосудодвигательного центра.

Постоянно возникают рвота, схваткообразная боль в животе, бурная перистальтика кишечника, непровольные дефекация и мочеиспускание, слезотечение, обильная саливация, профузное потоотделение (больной «купается в собственном поту»). Зрачки сужены до размеров булавочной головки, при ярком освещении становятся еще более узкими. Миоз очень стойкий, сопровождается спазмом аккомодации, гиперемией конъюнктивы и болью в глазу.

Ведущий синдром при интоксикации ФОВ - дыхательные расстройства:

- ларингоспазм, бронхоспазм и бронхорея;
- паралич дыхательного центра;
- судороги дыхательных мышц (при приступе дыхание прекращается);
- паралич дыхательных мышц вследствие постоянной деполяризации концевой пластинки;
- отек легких, ателектаз, гнойный бронхит, пневмония.

При вдыхании аэрозолей и попадании на кожу ФОВ вызывают преимущественно нарушения зрения и потливость, при приеме внутрь - анорексию, рвоту, повышенную саливацию, спазм кишечника, диарею.

Для подтверждения диагноза определяют концентрацию ФОВ и активность бутирилхолинэстеразы в крови.

Осложнения интоксикации: метаболический ацидоз, расстройства микроциркуляции, токсический шок, токсический гепатит, почечная недостаточность. Летальный исход может наступить в различные сроки - от 5 мин до суток после поступления ФОВ.

Неотложная помощь при интоксикации фосфорорганическими веществами

• Выполнение мероприятий и назначение лекарственных средств для ликвидации состояний, представляющих непосредственную угрозу жизни пострадавшего: интубация трахеи, аспирация содержимого дыхательных путей, ИВЛ, оксигенотерапия, введение атропина и реактиваторов холинэстеразы, купирование судорог, сосудистого коллапса и аритмии.

• Удаление, связывание и инактивация невсосавшегося яда: промывание желудка, введение энтеросорбентов, слабительных средств, сифонная клизма, обработка кожи раствором натрия гидрокарбоната.

- Инфузионная терапия: вливание кровезамещающих растворов, эритроцитарной массы, коррекция кислотно-щелочного равновесия.

- Ускорение элиминации яда: форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ.

- Уменьшение тяжести отравления и профилактика осложнений: введение блокаторов кальциевых каналов, антигипоксантов, антиоксидантов, витаминов, гепатопротекторов, антибиотиков, иммуностимуляторов.

Наибольшее значение имеет терапия с помощью специфических антитодов - защита перевозбужденных м-холинорецепторов атропином (физиологический прямой неконкурентный антагонизм) и реактивация ацетилхолинэстеразы средствами, имеющими оксимную группу. К таким химическим антагонистам ФОВ относятся тримедоксима бромид, аллоксим<sup>▲</sup>, диэтиксим<sup>▲</sup> и изонитрозин<sup>▲</sup>.

Оксимная группа (-CH=N-O-) несет более выраженный отрицательный заряд, чем эстеразный центр блокированной ацетилхолинэстеразы, поэтому устанавливает связь с атомом фосфора ФОВ с образованием неактивных фосфорилосимов. Каталитическая функция ацетилхолинэстеразы восстанавливается. Реактиваторы холинэстеразы эффективны на начальной стадии отравления, так как по мере «старения» фосфорилированная ацетилхолинэстераза становится резистентной к их действию. Максимальную чувствительность к реактивации проявляет ацетилхолинэстераза нервно-мышечных синапсов.

Тримедоксима бромид - сильный реактиватор ацетилхолинэстеразы, как четвертичный амин действует только в периферических синапсах. Изонитрозин<sup>▲</sup> содержит третичный атом азота, менее эффективен, но хорошо проникает в ЦНС. В больших дозах реактиваторы усиливают нервно-мышечный блок.

При первых признаках интоксикации (возбуждении, миозе, потливости, слюнотечении) вводят подкожно 2-3 мл 0,1% раствора атропина и 1 мл 15% раствора тримедоксима бромида. Если симптомы отравления не исчезают, препараты вводят повторно в тех же дозах. При более тяжелой интоксикации (сопорозном или коматозном состоянии, судорогах, бронхоспазме и бронхорее) вводят внутривенно 3 мл 0,1% раствора атропина и внутривенно или внутримышечно 1 мл 15% раствора тримедоксима бромида. Затем инъекции атропина повторяют по 1-3 мл каждые 5-10 мин до полного исчезновения бронхореи и расширения зрачков. Тримедоксима бромид вводят внутримышечно с интервалом 1-2 ч. За сутки средняя доза атропина составляет 50 мг (в обычных условиях высшая разовая доза составляет 1 мг, высшая суточная доза - 3 мг). Средняя доза тримедоксима бромида - 450-600 мг. Изонитрозин<sup>▲</sup> вводят внутримышечно или внутривенно по 3 мл 40% раствора каждые 30-40 мин, суточная доза - 3-4 г. В последующие 2-3 дня проводят поддерживающую атропинизацию (иногда она необходима в течение недель). При значительных нарушениях бронхиальной проходимости дополнительно необходима ингаляция м-холиноблокаторов - ипратропия бромида или тиотропия бромида.

Для купирования психотических реакций и судорог применяют седативный анксиолитик диазепам (также уменьшает выделение ацетил-холина) и магния сульфат. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем) тормозят зависимое от ионов кальция выделение ацетилхолина, оказывают антиоксидантное, нейро- и кардиопротективное действие, улучшают микроциркуляцию.

При длительном контакте с ФОВ возможно хроническое отравление. Оно проявляется полиневритом, вялым параличом конечностей, сменяемым спастическим параличом. Причиной неврологических расстройств являются набухание, распад и вторичная демиелинизация нервных стволов, дегенерация проводящих путей спинного мозга. Особенно опасны триарилфосфаты и фторсодержащие алкилфосфаты. В годы «сухого закона» тысячи американцев погибли от паралича дыхательных мышц, став жертвами подпольных алкогольных напитков на основе малайского имбиря, загрязненного трифторкрезилфосфатом.

## Лекция 15. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы являются конкурентными антагонистами медиатора ацетилхолина и лекарственных средств группы холиномиметиков в отношении м-холинорецепторов. Антагонизм более выражен по отношению к действию агонистов м-холинорецепторов, чем к эффектам парасимпатических нервов.

Конкурентный антагонизм с м-холиномиметиками носит односторонний характер, так как аффинитет холиноблокаторов к рецепторам в сотни и тысячи раз выше, чем аффинитет холиномиметиков. Эффекты холиномиметиков легко устраняются холиноблокаторами, но после применения холиноблокаторов холиномиметики не оказывают фармакологического действия. Наиболее активные средства блокируют 50% м-холинорецепторов в концентрации 1 нг/мл.

М-холиноблокаторы, нарушая функции холинергических синапсов, вызывают дисбаланс медиаторных систем, блокируют парасимпатическую нервную систему, что сопровождается преобладанием симпатических эффектов.

### М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Применение м-холиноблокаторов в медицинской практике началось с лекарственных средств растительного происхождения.

Атропин - алкалоид, рацемическая смесь фармакологически активного L-гиосциамин и инертного D-гиосциамин (в процессе выделения оба энантиомера смешиваются с образованием оптически неактивного атропина).

Гиосциамин образуется в растениях семейства пасленовых: ягодах и корнях красавки (*Atropa belladonna*), семенах дурмана (*Datura stramonium*), листьях и корнях белены (род *Hyoscyamus*). Красавке латинское название дал Карл Линней (1707-1778). Слово «*Atropa*» соответствует имени древнегреческой богини судьбы - мойры Атропос (Неотвратимой), перерезавшей нити жизни. Итальянское слово *belladonna* переводится как «красивая женщина» и отражает обычай итальянок эпохи Возрождения закапывать в глаза сок красавки, так как широкие, блестящие зрачки считались признаком красоты (в настоящее время атропин с аналогичной целью используют фотомодели).

В 1831 г. Мейн выделил D, L-гиосциамин (атропин) из растений. В 1867 г. было установлено, что атропин ослабляет действие блуждающего нерва на сердце.

Атропин представляет собой эфир аминок спирта тропина и троповой кислоты. Тропин проявляет свойства слабого м-холиномиметика, а присоединение липофильного фрагмента троповой кислоты превращает его в сильный м-холиноблокатор. Атропин обратимо, но длительно блокирует анионный центр м-холинорецепторов, а также связывается с другими участками этих рецепторов.

Скополамин - алкалоид белены, дурмана индийского (*Datura in-oxia*) и мандрагоры (род *Mandragora*). Представляет собой L-гиосцин - эфир аминок спирта скопина (тропин с кислородным мостиком между атомами углерода) и троповой кислоты.

Платифиллин - алкалоид крестовника плосколистного (*Senecio platyphylloides*), производное гелиотрида.

Все м-холиноблокаторы растительного происхождения являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

М-холиноблокаторы применяют местно в форме глазных капель, а также используют их резорбтивное действие.

#### Действие на м-холинорецепторы глаза

Атропин при местном применении блокирует м<sub>3</sub>-холинорецепторы глаза и расслабляет круговую мышцу радужки и цилиарную (аккомодационную) мышцу. При применении атропина в форме глазных капель возникают следующие эффекты:

- мидриаз - паралич круговой мышцы и преобладание тонуса ее антагониста - радиальной мышцы, что сопровождается расширением зрачков;
- светобоязнь (фотофобия);

- повышение внутриглазного давления - из-за расширения зрачков радужка становится толстой и закрывает угол передней камеры глаза, в результате чего затрудняется отток внутриглазной жидкости;

- паралич аккомодации (искусственная дальнозоркость, или циклоплегия) - расслабленная цилиарная мышца натягивает циннову связку и капсулу хрусталика, хрусталик становится плоским, его преломляющая сила уменьшается, четкое изображение на сетчатке получается только при рассматривании далеко расположенных объектов.

Атропин расширяет зрачки в течение 7-10 дней, паралич аккомодации длится 8-12 дней. Действие скополамина на глаз более выраженное, но менее продолжительное (3-5 дней). Платифиллин вызывает умеренный мидриаз на протяжении 5-6 ч без сопутствующего паралича аккомодации.

При системном применении атропин повышает внутриглазное давление только у больных закрытоугольной глаукомой и людей с мелкой передней камерой, скополамин же значительно нарушает функции глаза.

В офтальмологии м-холиноблокаторы применяют для лечения ирита (воспаления радужной оболочки) и иридоциклита (сочетанное воспаление радужной оболочки и цилиарного тела), подбора очков, осмотра глазного дна. При ирите атропин и скополамин вызывают:

- химическую иммобилизацию радужки вследствие расширения зрачков и ослабления их реакции на свет;

- местную анестезию по типу действия кокаина (тропин и скопин близки по химической структуре экгонину);

- уплощение хрусталика и увеличение расстояния между ним и воспаленной радужкой, что предупреждает возникновение синехий.

При подборе очков атропин используют для выключения аккомодационной функции хрусталика и определения истинной рефракции глаза.

Для осмотра глазного дна предпочитают м-холиноблокаторы, вызывающие непродолжительный мидриаз (гоматропина метилбромид, тропикамид<sup>1</sup>), а также адреномиметики (фенилэфрин, эфедрин). У людей, страдающих болезнью Альцгеймера, тропикамид расширяет зрачки сильнее, чем у здоровых лиц. Это обусловлено гиперчувствительностью м-холинорецепторов и используется для диагностики болезни Альцгеймера.

### **Резорбтивное действие**

Действие на центральные м-холинорецепторы

Атропин в терапевтических дозах мало влияет на ЦНС. Он активирует дыхательный центр и центр блуждающего нерва. В токсических дозах атропин вызывает беспокойство, раздражительность, дезориентацию, яркие, устрашающие зрительные галлюцинации, бред, клонико-тонические судороги.

Скополамин, лучше атропина проникающий через ГЭБ, вызывает эйфорию, сонливость (в структуре сна редуцирована быстрая фаза) и амнезию, уменьшает двигательные нарушения при болезни Паркинсона и лекарственном паркинсонизме, оказывает противосудорожное и противорвотное действие, успокаивает вестибулярный аппарат (блокирует м-холинорецепторы мозжечка, триггерной зоны рвотного центра и ядра солитарного тракта).

Центральные эффекты платифиллина ограничиваются умеренным угнетением сосудодвигательного центра.

Действие на периферические м-холинорецепторы

Эффекты атропина развиваются в определенной последовательности. В первую очередь нарушаются функции, в наибольшей степени зависимые от парасимпатической регуляции.

Атропин угнетает секреторную функцию потовых, слезных, слюнных, бронхиальных желез, вызывает мидриаз, паралич аккомодации (блокирует м<sub>3</sub>-холинорецепторы) и тахикардию (блокирует м<sub>2</sub>-холинорецепторы). Затем расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, мочевого пузыря (блокирует м<sub>3</sub>-холинорецепторы) и уменьшает секрецию муцина, пепсина и соляной кислоты в желудке (также блокирует м<sub>3</sub>-холинорецепторы).

Атропин увеличивает ЧСС и потребность миокарда в кислороде, улучшает атриовентрикулярную проводимость. Тахикардия наиболее выражена при исходно высоком

тонусе блуждающего нерва у взрослых людей (прирост на 35-40 сокращений в минуту). При низком парасимпатическом тонусе с исходно частым пульсом у детей и стариков атропин может не вызывать его дальнейшего учащения.

Возбуждающее действие скополамина на сердце выражено сильнее, чем у атропина, но имеет меньшую продолжительность (в течение 30 мин). Оба м-холиноблокатора незначительно повышают систолическое и мало влияют на диастолическое АД. Атропин и скополамин ослабляют сосудорасширяющий эффект ацетилхолина, блокируя внесинаптические м3-холинорецепторы эндотелия.

Платифиллин в меньшей степени, чем атропин и скополамин, влияет на функции сердца и экзокринных желез, но намного сильнее расслабляет гладкие мышцы, так как помимо м-холиноблокирующих обладает миотропными спазмолитическими свойствами.

<sup>1</sup> Гоматропина метилбромид (синтетический эфир тропина и миндальной кислоты) расширяет зрачки в течение 10-20 ч, тропикамид вызывает мидриаз на протяжении 1-6 ч.

### СИНТЕТИЧЕСКИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Синтетические м-холиноблокаторы имеют химическое строение четвертичных (метоциния йодид, ипратропия и тиотропия бромиды, тровентол) и третичных (оксибутинин, пирензепин) аминов. Четвертичные амины плохо проникают через ГЭБ и гематофтальмический барьер.

Метоциния йодид - диметиламиноэтиловый эфир бензиловой кислоты, оказывает более выраженное, чем атропин, действие на секреторную функцию желез и тонус гладких мышц, но в меньшей степени способен вызывать мидриаз, паралич аккомодации и тахикардию.

Ипратропия бромид - четвертичное производное тропина, при вдыхании в форме аэрозоля почти не всасывается в кровь со слизистой оболочки бронхов (90% дозы больные проглатывают). Вызывает селективный бронхолитический эффект, в отличие от атропина не нарушает мукоцилиарного клиренса.

Тиотропия бромид - четвертичное производное скопина, аналогично ипратропия бромиду не всасывается в кровь со слизистой оболочки бронхов. Применяют в форме капсул с порошком для ингаляций. Блокирует преимущественно м1-холинорецепторы интрамуральных парасимпатических ганглиев в бронхах и м3-холинорецепторы бронхиальных гладких мышц и желез, препятствует пролиферации гладких мышц и ремоделированию бронхов, не вызывает тахикардии.

Тровентол - отечественный аналог ипратропия бромида, оказывает сильное бронхолитическое действие.

Оксибутинин снижает давление в мочевом пузыре, повышает его эластичность, уменьшает частоту сокращений детрузора, сдерживает позывы на мочеиспускание. Применяется при гиперактивном типе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в том числе при недержании мочи у детей старше 5 лет. Для уменьшения антихолинергических побочных эффектов оксибутинин вводят в мочевой пузырь, применяют ректальные суппозитории или ТТС.

Пирензепин - трициклическое соединение бензодиазепина (по структуре близок к антидепрессанту имипрамину), не проникает в ЦНС. Селективно блокирует м1-холинорецепторы, в результате нарушает проведение потенциалов действия в интрамуральных парасимпатических ганглиях и выделение гистамина энтерохромаффиноподобными клетками слизистой оболочки желудка. Уменьшает секрецию соляной кислоты, не подавляет продукцию нейтральной слизи; оказывает гастропротективное действие, так как тормозит протеолитические процессы в эпителии, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой оболочки желудка. Пирензепин принимают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенных поражениях желудка, хроническом гиперацидном рефлюкс-эзофагите. При желудочном кровотечении пирензепин вводят внутримышечно или внутривенно.

### ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

#### Потенцированный наркоз

При наркозе м-холиноблокаторы оказывают противорвотное действие, препятствуют остановке сердца, подавляют секрецию слюны, бронхиальной и ларингеальной слизи, уменьшают риск развития бронхоспазма и рефлекторного ларингоспазма. Атропин, кроме того, тонизирует дыхательный центр.

Атропин, скополамин и метоциния йодид вводят внутривенно в составе литических смесей для потенцированного наркоза. У больных с сильной предоперационной болью скополамин может вызывать беспокойство, галлюцинации и делирий.

Применение метоциния йодида не препятствует оценке анестезиологом глубины наркоза по величине зрачков, так как этот м-холиноблокатор плохо проникает в среды глаза.

#### Вестибулярные расстройства

Для профилактики тошноты и рвоты при морской и воздушной болезни применяют скополамин в составе таблеток «Аэрон<sup>®</sup>» (камфорнокислые соли скополамина и гиосциамин). Камфора и гиосциамин, тонизируя дыхательный центр, устраняют угнетающее влияние скополамина на дыхание. Противорвотный эффект скополамина сохраняется 4-6 ч.

#### Аритмии

Атропин применяют при синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокаде. При назначении атропина больным инфарктом миокарда требуется особая осторожность из-за опасности возникновения тахикардии и повышения кислородного запроса миокарда.

#### Хроническая обструктивная болезнь легких

Известно, что при обострении хронической обструктивной болезни легких повышается тонус блуждающего нерва, поэтому м-холиноблокаторы более эффективны при этом заболевании, чем при бронхиальной астме. Для лечения хронической обструктивной болезни легких применяют ингаляционно тровентол, ипратропия и тиотропия бромиды. Бронхолитический эффект ипратропия бромида и тровентола развивается через 30 мин после ингаляции и продолжается 6 ч, тиотропия бромид расширяет бронхи медленнее (максимальный эффект наступает спустя 1,5-2 ч после ингаляции), но действует более длительно (в течение 24 ч). Следует учитывать, что м-холиноблокаторы не влияют на аллергический компонент бронхиальной астмы и не подавляют ее поздней воспалительной фазы.

#### Спазм гладкой мускулатуры

М-холиноблокаторы расслабляют гладкие мышцы при почечной колике, пилороспазме и спастической непроходимости кишечника, но мало влияют на тонус желчевыводящих путей при печеночной колике.

При спастических состояниях назначают платифиллин, метоциния йодид или атропин с одновременным введением опиоидных анальгетиков.

Экстракт красавки входит в состав таблеток «Бесалол», применяемых при кишечных расстройствах.

М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме, тахиаритмии, запоре, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сопровождающейся нарушением мочеиспускания.

#### ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ

Летальная доза атропина для взрослых составляет 100 мг, для детей - 10 мг (2-3 ягоды красавки). Интоксикация возникает при случайном употреблении растений семейства пасленовых, передозировке атропина, в том числе при местном применении в глазных каплях.

В клинической картине отравления различают стадии возбуждения и угнетения.

• Стадия возбуждения. В этой стадии возникают:

- возбуждение ЦНС - дезориентация, галлюцинации, бред («белены объелся»), клонико-тонические судороги, одышка;

- прекращение секреторной деятельности желез - сухость кожи, сухость во рту, глотке и гортани, затруднение жевания и глотания, афония (беззвучный голос из-за высыхания голосовых связок), воспаление полости рта, жажда;

- расслабление гладких мышц - максимальное расширение зрачков, паралич аккомодации, диплопия, задержка мочеиспускания и дефекации.

Температура тела у пострадавших повышена (у детей до 42 °С) из-за нарушения потоотделения и уменьшения теплоотдачи путем испарения. Компенсаторно усиливается микроциркуляция в коже, что увеличивает радиацию тепла. Кожа лица, шеи, груди гиперемирована, покрыта сыпью. ЧСС достигает 160-190 в минуту («скачущий пульс»), возникают желудочковые экстрасистолы, ишемия миокарда, умеренная артериальная гипертензия.

- Стадия угнетения. В этой стадии возникают амнезия, кома, паралич дыхательного центра, сосудистый коллапс, угнетаются рефлексы на фоне симптомов блокады периферических м-холинорецепторов.

У детей отравление начинается сразу со стадии угнетения.

При отравлении атропином необходимо проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний.

- Экзантематозными лихорадками: корью, скарлатиной. Общие признаки - гипертермия, воспаление полости рта, кожная сыпь.

- Бешенством. Возникают возбуждение, водобоязнь.

- Острым психозом, алкогольным делирием.

При отравлении атропином регистрируется максимальное расширение зрачков, многие симптомы интоксикации становятся менее выраженными после внутримышечной инъекции ингибитора холинэстеразы галантамина .

Осложнения интоксикации - ателектаз, пневмония, токсический полиневрит, энцефалит, глубокие расстройства интеллекта и памяти.

Принципы лечения отравления атропином

- Стабилизация состояния больного - интубация трахеи, ИВЛ, купирование психотических симптомов и судорог с помощью седативных анксиолитиков или натрия оксибутирата, влажные обертывания.

- Повторное медленное внутривенное введение обратимых ингибиторов холинэстеразы - физостигмина или галантамина (физиологический прямой неконкурентный антагонизм).

- Удаление невсосавшегося яда - промывание желудка с активированным углем.

- Симптоматическая терапия.

## ЛЕКЦИЯ 16. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. МИОРЕЛАКСАНТЫ ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Ганглиоблокаторы препятствуют действию ацетилхолина на нейрональные н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических), мозгового слоя надпочечников и афферентных нервов синокаротидной зоны, но не влияют на эволюционно более древние н-холинорецепторы скелетной мускулатуры.

Наиболее активные ганглиоблокаторы - четвертичные симметричные бисаммонийные соединения с расстоянием между катионными головками 0,6-0,7 нм, или 5-6 атомов углерода (гексаметония бензосульфат, азаметония бромид). Они блокируют анионные центры двух соседних н-холинорецепторов или два анионных центра одного холинорецептора (один из этих центров не взаимодействует с ацетилхолином).

Ганглиоблокаторы вызывают фармакологическую денервацию внутренних органов, так как одновременно блокируют симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Эффекты зависят от преобладающего вегетативного влияния на функции соответствующего органа (табл. 16-1).

Таблица 16-1. Доминирующее влияние отделов вегетативной нервной системы на функции внутренних органов и эффекты ганглиоблокаторов

Органы	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, снижение АД и постнагрузки, улучшение кровоснабжения органов
Вены	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, ортостатическая гипотензия, венозное депонирование крови, снижение преднагрузки, уменьшение сердечного выброса
Сердце	Парасимпатическое (холинергическое)	Увеличение ЧСС
Радужная оболочка	Парасимпатическое (холинергическое)	Расширение зрачков
Цилиарная	Парасимпатическое	Ухудшение аккомодации (циклоплегия)

мышца	(холинергическое)	
Желудок, кишечник	Парасимпатическое (холинергическое)	Уменьшение тонуса и угнетение перистальтики, запор, подавление секреторной функции поджелудочной железы и желез желудка
Мочевой пузырь	Парасимпатическое (холинергическое)	Задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическое (холинергическое)	Сухость во рту
Потовые железы	Симпатическое (холинергическое)	Сухость кожи

Механизм гипотензивного действия ганглиоблокаторов обусловлен блокадой н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Ганглиоблокаторы расширяют артерии и вены и вызывают выраженную ортостатическую гипотензию, расслабляют прекапиллярные сфинктеры с улучшением кровообращения и микроциркуляции в органах. Снижают преднагрузку (расширяют вены) и постнагрузку (расширяют артерии) на сердце. После инъекции ганглиоблокаторов больные должны 2-2,5 ч лежать во избежание ортостатического коллапса.

Ганглиоблокаторы вызывают умеренную тахикардию в результате блокады парасимпатических сплетений в сердце. Тахикардия является также рефлекторной реакцией на артериальную гипотензию и снижение венозного возврата крови, компенсирует гипотензивный эффект.

Блокада парасимпатических ганглиев под влиянием ганглиоблокаторов сопровождается расслаблением гладких мышц бронхов, кишечника, желче- и мочевыводящих путей, угнетением секреторной функции потовых, слезных, слюнных, бронхиальных желез, уменьшением секреции желудочного сока и сока поджелудочной железы. Кроме того, ганглиоблокаторы стимулируют регенерацию слизистой оболочки желудка.

Ганглиоблокаторы расширяют зрачки и ослабляют аккомодацию.

Ганглиоблокаторы редко применяют в клинической практике из-за недостаточно селективного действия. При артериальной гипертензии и гипертоническом кризе предпочитают антигипертензивные средства с селективным влиянием на регуляцию АД. Гексаметония бензосульфонат и азаметония бромид вливают в вену для управляемой гипотензии при операциях на сосудах и органах с богатым кровоснабжением. После введения ганглиоблокаторов оперируемую область приподнимают. Кровь вследствие ортостатических явлений скапливается в нижележащих областях, а ее поступление в операционное поле уменьшается. В результате становится меньше кровопотеря. Оба ганглиоблокатора можно вливать внутривенно под контролем АД при отеке легких и головного мозга, вводить внутримышечно при облитерирующих заболеваниях периферических артерий.

#### МИОРЕЛАКСАНТЫ

Миорелаксанты селективно блокируют н-холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах и вызывают обратимый паралич скелетной мускулатуры. Их применяют в анестезиологии, хирургии, травматологии, неврологии. Введение миорелаксантов позволяет выполнить хирургическую операцию без глубокой анестезии, которая может приводить к нарушениям деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Антидеполяризующие миорелаксанты имеют историческое название - «курареподобные средства».

Кураре - стрельный яд индейцев Ориноко и Амазонки, смесь соков и экстрактов деревьев *Strychnos toxifera* (токсиферины) и *Chondrodendron tomentosum* с добавлением яда змей. Действующее вещество кураре - алкалоид D-тубокурарин.

Приготовление кураре занимались колдуны, и этот процесс был веками овеян тайной. В конце XVI в. кураре был доставлен из Америки в Европу. После исследований немецкого путешественника и естествоиспытателя Александра Гумбольдта (1805) начался поиск растений - продуцентов кураре.

Механизм действия кураре был установлен в опытах Клода Бернара (1851) и Евгения Венцеславовича Пеликана (1857). Один из основоположников экспериментальной

фармакологии К. Бернар провел несколько экспериментов, демонстрирующих принцип действия кураре.

- У лягушки перевязывали артерию конечности, а затем вводили кураре. При этом развивался паралич всей мускулатуры тела, кроме конечности с перевязанным сосудом. Этот опыт доказывает, что кураре не угнетает ЦНС, а действует периферически.

- Один нервно-мышечный препарат помещали в раствор кураре, другой - в слабый раствор натрия хлорида. Раздражение нерва, помещенного в раствор кураре, вызывало сокращение мышцы, находившейся в растворе натрия хлорида. Напротив, раздражение нерва, погруженного в раствор натрия хлорида, не сопровождалось сокращением мышцы, омываемой раствором кураре. Прямое электрическое раздражение этой мышцы вызывало обычный сократительный акт. Таким образом было установлено, что кураре не нарушает проведения потенциалов действия по двигательным нервам, не изменяет функции мышечных волокон, но угнетает деятельность нервно-мышечных синапсов.

В XX в. идея К. Бернара была подтверждена с помощью методов флюоресцентной и электронной микроскопии, микроэлектродной регистрации, локальной фиксации одиночных потенциалов ионных каналов.

Применение миорелаксантов в анестезиологии началось в 1942 г., когда в Монреальском гомеопатическом госпитале анестезиологи Гарольд Гриффит и Джордж Джонсон использовали тубокурарина хлорид<sup>8</sup> для потенцированного наркоза. Первый депполяризующий миорелаксант кратковременного действия - суксаметония йодид - был применен в 1949 г. Безопасное применение миорелаксантов стало возможным только после усовершенствования техники ИВЛ.

Миорелаксанты имеют строение четвертичных симметричных бисаммонийных соединений. По механизму действия миорелаксанты разделяют на две группы: антидеполяризующие и депполяризующие.

Антидеполяризующие миорелаксанты

Антидеполяризующие миорелаксанты имеют жесткие молекулы с расстоянием между четвертичными атомами азота  $1,0 \pm 0,1$  нм. В состав молекул входят гидрофобные ароматические и гетероциклические радикалы (миорелаксанты являются производными бензилизохинолина или аммониевыми стероидами).

Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов - конкурентный антагонизм с ацетилхолином в отношении н-холинорецепторов скелетной мускулатуры. Миорелаксанты блокируют анионный центр рецепторов, а также образуют вандерваальсовы связи с участками рецептора, окружающими анионный центр. При блокаде н-холинорецепторов снижается частота открытия каналов для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , но не изменяются проводимость одиночного канала и длительность его открытия. Миорелаксанты стабилизируют потенциал покоя в концевой пластинке и вызывают сначала мышечную слабость, затем вялый паралич мышц. В больших концентрациях миорелаксанты прямо нарушают проводимость открытых ионных каналов.

Сведения о миорелаксантах приведены в табл. 16-2.

При введении антидеполяризующих миорелаксантов мышцы парализуются в определенной последовательности. Сначала расслабляются глазодвигательные мышцы, мышцы среднего уха, гортани, мимические и жевательные мышцы, мышцы пальцев рук и ног, затем - мышцы шеи, конечностей, туловища, в последнюю очередь - межреберные мышцы и диафрагма. Тонус мышц восстанавливается в обратном порядке.

Миорелаксанты не проникают в ЦНС. В 1947 г. американский анестезиолог Скотт Смит испытал на себе действие тубокурарина хлорида<sup>8</sup> в дозе, превышающей в 2,5 раза терапевтическую дозу (дыхание поддерживалось с помощью ИВЛ). После введения миорелаксанта у испытуемого не регистрировались отклонения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), не возникло аналгезии, не нарушились сознание, память, чувствительность, зрение, слух.

Синергистами антидеполяризующих миорелаксантов являются средства для наркоза и лекарственные средства, объединенные названием «центральные миорелаксанты». К ним относятся седативные анксиолитики диазепам, феназепам<sup>\*</sup>, агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов

баклофен, центральный н-холиноблокатор толперизон<sup>1</sup>. Эти лекарственные средства угнетают базальные ганглии, гиппокамп, спинной мозг.

Таблица 16-2. Миорелаксанты

Миорелаксанты	Химическое строение	Паралич дыхательных мышц		Полная продолжительность действия, мин	Относительная сила действия по отношению к тубокурарина хлориду	Пути элиминации	Побочные эффекты
		время развития, мин	продолжительность, мин				
Антидеполяризующие миорелаксанты							
Длительного действия							
Пипекурония бромид	Аммониевый стероид	2-4	35-40	80-100	6	Гидролиз в печени, экскреция с мочой	Брадикардия
Средней продолжительности действия							
Атракурия безилат	Бензилизохинолин	2-4	20-30	30-60	1,5	Неферментативная инактивация, гидролиз холинэстеразой крови, экскреция с мочой	Выделение гистамина
Цисатракурия безилат	Бензилизохинолин	2-4	20-30	30-40	4,5	Неферментативная инактивация, экскреция с мочой	Выделение гистамина
Векурония бромид	Аммониевый стероид	2-4	20-30	60-90	6	Гидролиз в печени, экскреция с мочой	

Окончание табл. 16-2

Миорелаксанты	Химическое строение	Паралич дыхательных мышц		Полная продолжительность действия, мин	Относительная сила действия по отношению к тубокурарина хлориду	Пути элиминации	Побочные эффекты
		время развития, мин	продолжительность, мин				
Рокурония бромид	Аммониевый стероид	1-2	20-30	30-40	0,8	Гидролиз в печени, экскреция с	

						мочой	
Изоциу рония бромид *	Бензиламмо ниоэтиловый эфир изоциуроно вой кислоты	1-2	25-35	40-45		Экскреция в неизмененн ом виде с мочой	Блокада м- холиноре цепторов (тахикар дия)
<b>Деполаризирующие миорелаксанты</b>							
Суксам етония йодид, бромид, хлорид	Диацетилхол ин	1- 1,5	6-8	6-8		Гидролиз бутирилхол инэстеразой крови, экскреция с мочой	Возбужд ение вегетатив ных ганглиев, травмы мышц, двойной блок, злокачес твенная гипертер мия

Миопаралитическое действие потенцируют также средства, препятствующие кальцийзависимому выделению ацетилхолина из нервных окончаний: антибиотики группы аминогликозидов, тетрациклин, линкомицин, полимиксины, магния сульфат, местные анестетики, блокаторы кальциевых каналов.

Антагонистами антидеполяризующих миорелаксантов являются обратимые ингибиторы холинэстеразы с никотиноподобным действием: неостигмина метилсульфат и галантамин. Они вызывают в нервно-мышечных синапсах накопление ацетилхолина, который вытесняет антидеполяризующие миорелаксанты из связи с н-холинорецепторами. Декураризацию проводят, когда объем вентиляции легких достигает 20-30% нормы. Действие большинства деблокирующих средств короче, чем миорелаксантов. Это создает опасность рекураризации с возвратом паралича дыхательной мускулатуры.

Новый антагонист антидеполяризующих миорелаксантов сугаммадекс инактивирует аммониевые стероиды средней продолжительности действия рокурония бромид и в меньшей степени векурония бромид. Сугаммадекс представляет собой модифицированный олигосахарид -  $\gamma$ -циклодекстрин. Он состоит из 8 молекул глюкозы, объединенных в кольцообразную структуру. Сугаммадекс инкапсулирует миорелаксанты в липофильной полости, в результате препятствует их взаимодействию с н-холинорецепторами. Сугаммадекс вводят внутривенно. Его эффект зависит от дозы: в дозе 2-4 мг/кг он устраняет нервно-мышечный блок средней глубины; 4 мг/кг - ослабляет глубокий нервно-мышечный блок; 16 мг/кг - восстанавливает дыхание после введения рокурония или векурония бромида в высоких дозах при интубации трахеи. Действие сугаммадекса не изменяется на фоне наркоза. Сугаммадекс не влияет на гемодинамику, не вызывает послеоперационной тошноты и рвоты. При его применении не требуется введения атропина.

#### **Деполаризирующие миорелаксанты**

Представителем деполаризирующих миорелаксантов (лептокураре) является суксаметония йодид (бромид или хлорид) (см. табл. 16-1).

Этот четвертичный амин имеет линейную структуру двух соединенных молекул ацетилхолина (дихолиновый эфир янтарной кислоты) с расстоянием между атомами четвертичного азота 1,45 нм. Суксаметоний не образует гидрофобных связей с н-холинорецепторами, фиксируется мышечными волокнами в количестве, в 20 раз большем, чем антидеполяризующие миорелаксанты.

<sup>1</sup> Толперизон снижает повышенный тонус скелетных мышц, устраняет их ригидность, облегчает произвольные движения. Он подавляет функцию ретикулярной формации заднего

мозга, блокирует н-холинорецепторы ЦНС, обладает миотропными спазмолитическими и сосудорасширяющими свойствами. Применяется внутрь и парентерально при спастичности у пациентов с рассеянным склерозом, энцефаломиелитом, болезнью Литтла, а также при облитерирующих заболеваниях сосудов.

Суксаметоний активирует н-холинорецепторы и вызывает стойкую деполяризацию концевой пластинки скелетных мышц. Это препятствует возникновению нового потенциала действия. В первый момент после введения суксаметония возникают фасцикуляции мышц грудной клетки и живота, затем развивается вялый паралич.

Во время деполяризации мышцы теряют ионы калия, что может становиться причиной мышечной слабости и значительной гиперкалиемии. Гиперкалиемия угрожает остановкой сердца, особенно у больных ХСН, получающих сердечные гликозиды и мочегонные средства, а также при ожогах, травмах, рабдомиолизе, повреждении спинного мозга.

Фасцикуляции приводят к микротравмам и мышечной боли через 10-12 ч. Этот нежелательный эффект устраняют введением седативного анксиолитика диазепама или антипсихотического средства дроперидола перед операцией.

Синергистами деполяризующих миорелаксантов являются ингибиторы холинэстеразы. Антагонистов для декураризации не существует.

Паралич мускулатуры под влиянием суксаметония прогрессирует в следующем порядке: сначала парализуются мышцы шеи, рук, ног, туловища, затем - межреберные мышцы и диафрагма. Полностью не парализуется мимическая и жевательная мускулатура.

В денервированной мышце суксаметоний, активируя н-холинорецепторы, вызывает сокращение. Этот эффект устраняется антидеполяризующими миорелаксантами. Отличия нервно-мышечного блока, вызываемого антидеполяризующими и деполяризующими миорелаксантами, приведены в табл. 16-3.

Таблица 16-3. Отличия антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Показатели	Антидеполяризующие	Деполяризующие
Взаимодействие с тубокурарина хлоридом, введенным предварительно	Синергизм	Антагонизм
Взаимодействие с ингибиторами холинэстеразы	Антагонизм	Синергизм

Окончание табл. 16-3

Показатели	Антидеполяризующие	Деполяризующие
Влияние на концевую пластинку скелетных мышц	Повышение порога деполяризации	Деполяризация
Начальное сокращение скелетных мышц	Отсутствует	Преходящие фасцикуляции
Влияние на денервированную скелетную мышцу	Отсутствует	Контрактура

#### Применение миорелаксантов

Миорелаксанты применяют в медицинской практике:

- для расслабления мышц гортани и глотки, чтобы облегчить интубацию при ингаляционном наркозе и ИВЛ;
- при хирургических операциях под наркозом с ИВЛ (глубину наркоза можно ограничить уровнем, когда выключаются сознание и рефлекс);
- для облегчения вправления вывихов, репозиции обломков костей при переломах;
- при столбняке, тяжелых судорожных припадках, во время электросудорожной терапии;

Для характеристики безопасности миорелаксантов введено понятие широты миопаралитического действия. Это диапазон доз, вызывающих эффекты от минимального (паралич мышц шеи и невозможность удерживать голову) до максимального (паралич дыхательных мышц). Для тубокурарина хлорида широта миопаралитического действия составляет 1:1,7, для суксаметония - 1:1000. Таким образом, суксаметония йодид (бромид, хлорид) можно применять в малых дозах без ИВЛ, например, при вправлении вывихов или репозиции обломков костей.

#### Побочные эффекты миорелаксантов

Антидеполяризующие миорелаксанты (преимущественно атракурия и цисатракурия безилаты) вызывают выделение из тучных клеток гистамина, что сопровождается бронхоспазмом, бронхореей, повышенной саливацией и снижением АД. Изоциуруния бромид<sup>▲</sup> сильнее других миорелаксантов блокирует м-холинорецепторы с развитием тахикардии.

Особенно тяжелые осложнения возможны при введении деполяризующего миорелаксанта суксаметония йодида (бромид, хлорида).

Суксаметоний, проявляя свойства ганглиостимулятора, повышает АД, вызывает тахикардию или брадикардию. Он вызывает также спазм глазодвигательных мышц и сдавление глаза (противопоказан при операциях в офтальмологии и при травмах глаза).

Миопаралитический эффект суксаметония йодида (бромид, хлорида) у некоторых больных удлиняется до 3-5 ч. Причины пролонгированного действия - дефект бутирилхолинэстеразы (псевдохолинэстеразы) или двойной блок.

Недостаточная функция бутирилхолинэстеразы, гидролизующей суксаметоний, обусловлена генетической аномалией с появлением атипичного фермента (частота в популяции - 1:8000-9000). Меньшее значение имеют тяжелые заболевания печени и переливание кровезаменителей при кровопотере. Гидролиз суксаметония ускоряют введением препарата бутирилхолинэстеразы или переливанием донорской крови с нормальной активностью фермента.

При двойном блоке повторное расслабление мышц возникает в результате десенситизации н-холинорецепторов. Во второй фазе блока применяют ингибиторы холинэстеразы, хотя их антагонистический эффект оказывается слабее, чем по отношению к антидеполяризующим миорелаксантам.

Большую опасность представляет злокачественная гипертермия. Это осложнение развивается при введении суксаметония йодида (бромид, хлорида) на фоне наркоза у людей с генетической аутосомно-доминантной аномалией скелетных мышц.

Частота злокачественной гипертермии у детей составляет 1 случай на 15 000 наркозов, у взрослых - 1 на 100 000.

Патогенез злокачественной гипертермии обусловлен нарушением депонирования ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме и массивным выделением этих ионов. Заболевание связано с мутацией (более 20 вариантов) гена, кодирующего внутриклеточный домен кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума и потенциалозависимых кальциевых каналов L-типа в сарколемме. Ионы кальция, стимулируя биоэнергетику, повышают выделение тепла, продукцию лактата и углекислоты.

Клинические симптомы злокачественной гипертермии:

- гипертермия (увеличение температуры тела на 0,5 °С каждые 15 мин);
- ригидность скелетных мышц вместо миорелаксации;
- тахикардия (140-160 в минуту), аритмия;
- тахипноэ;
- метаболический и дыхательный ацидоз;
- цианоз;
- гиперкалиемия;
- сердечная, почечная недостаточность, диссеминированное внутри-сосудистое свертывание крови.

При злокачественной гипертермии необходимо проводить гипервентиляцию кислородом, купировать аритмию (лидокаин), ликвидировать ацидоз (натрия гидрокарбонат), гиперкалиемию (препараты инсулина в дозе 20-40 ЕД в 40-60 мл 40% раствора глюкозы<sup>▲</sup>), увеличивать диурез (маннитол, фуросемид). Для охлаждения используют пузыри со льдом, лаваж желудка, мочевого пузыря и даже перитонеального пространства (если вскрыта брюшная полость) ледяным физиологическим раствором, вводят внутривенно несколько литров охлажденного до 4 °С 0,9% раствора натрия хлорида. Охлаждение прекращают при достижении температуры тела 38 °С.

Миорелаксанты (особенно антидеполяризующие) противопоказаны при миастении. Применение миорелаксантов у людей с начальными, стертыми формами миастении

сопровождается длительной остановкой дыхания. Суксаметония йодид (бромид, хлорид) противопоказан при нетравматическом рабдомиолизе, травмах глаз, операциях в офтальмологии, повреждении спинного мозга с параили тетраплегией, детям до 9 лет.

### **Ботулинический нейротоксин**

Ботулинический нейротоксин (ботулотоксин) является своеобразным миорелаксантом, так как при введении в поперечно-полосатые мышцы вызывает локальный вялый паралич. Можно подобрать такую дозу ботулинического нейротоксина, в которой он приводит к расслаблению мышц, уменьшению или полному регрессу их патологической активности, но существенно не влияет на выполнение активных движений.

Анаэробная бактерия *Clostridium botulinum* вырабатывает 7 иммунологически различающихся типов нейротоксинов (А, В, С, D, E, F, G). У человека ботулизм чаще вызывают нейротоксины типов А, В и F. Нейротоксин серотипа А превосходит по активности токсин серотипа В в 20 раз, токсин серотипа F - в 10 раз.

Ботулинический нейротоксин представляет собой полипептид с молекулярной массой 150 кДа, состоящий из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, связанных дисульфидными мостиками. В нейронах дисульфидные связи разрываются с разделением цепей.

Механизм миорелаксирующего действия ботулинического нейротоксина обусловлен нарушением выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Карбоксильный конец тяжелой цепи ботулинического нейротоксина связывается с рецептором на пресинаптической мембране, после чего токсин переносится в аксоплазму. В аксоплазме ботулинический нейротоксин находится в составе эндосомы. N-конец тяжелой цепи смещает рН эндосомы в кислую сторону, что позволяет легкой цепи выйти в аксоплазму.

Легкая цепь, проявляя свойства цинкзависимой эндопептидазы, вызывает лизис белков, осуществляющих контакт синаптических везикул с пресинаптической мембраной. В результате нарушается выделение ацетилхолина в синаптическую щель.

Легкие цепи ботулинического нейротоксина типов А и Е инактивируют белок SNAP-25. Легкие цепи ботулинического нейротоксина типов В, D, F катализируют протеолиз синаптобrevина-2 (VAMP). Тип С воздействует на SNAP-25 и синтаксин. Как известно, SNAP-25 и синтаксин локализованы в пресинаптической мембране, синаптобrevин связан в мембраной синаптических везикул (см. лекцию 9).

При введении ботулинического нейротоксина компенсаторно ускоряются рост терминалей аксона и формирование новых синапсов вблизи заблокированного синапса (спрутинг). Зона иннервации концевой пластинки нервно-мышечного синапса расширяется уже в первые сутки после введения ботулинического нейротоксина. После того как выделение ацетилхолина возобновляется, спрутинг подвергается постепенному регрессу.

Выделение трофических факторов, депонированных совместно с ацетилхолином, не нарушается, поэтому даже при повторных инъекциях ботулинического нейротоксина не развивается полная атрофия поперечно-полосатых мышц. Становится менее заметной дифференцировка на медленные и быстрые волокна, уменьшается количество миофибрилл, митохондрий и канальцев саркоплазматического ретикулума.

Ботулинический нейротоксин снижает возбудимость  $\alpha$ -мотонейронов спинного мозга и двигательных центров головного мозга. В ЦНС он проникает путем ретроградного аксонального транспорта после захвата через пресинаптическую мембрану нервно-мышечных синапсов. Кроме того, ботулинический нейротоксин действует на спинной мозг, влияя на афферентную импульсацию из расслабленных мышц по волокнам  $A_{\beta}$ .

Ботулинический нейротоксин вызывает аналгезию не только при спазме поперечно-полосатых мышц, но и при мигрени, головной боли напряжения, боли в суставах, лицевом, миофасциальном и других болевых синдромах. Аналгезия обусловлена уменьшением сдавления сосудов и афферентных волокон  $A_{\alpha}$  и С в расслабленных мышцах со снижением гипервозбудимости ноцицептивных нейронов в спинальных ганглиях, задних рогах спинного мозга, ганглиях и ядре тройничного нерва. Ботулинический нейротоксин ослабляет нейрогенное воспаление. В головном и спинном мозге тормозит выделение медиаторов боли - глутаминовой кислоты, кальцитонин-генсвязанного пептида, субстанции Р, повышает выделение энкефалинов и  $\beta$ -эндорфина.

Для медицинских целей получают ботулинический нейротоксин типа А методом культивирования *Clostridium botulinum* с последующими ферментацией, очисткой, кристаллизацией и лиофилизацией. В состав препаратов ботулинического нейротоксина типа А входит гемагглютинин. Он предохраняет нейротоксин от протеолиза и уменьшает проникновение в окружающие ткани. Активность ботулинического нейротоксина типа А оценивают методом биологической стандартизации и выражают в мышинных единицах действия (1 ЕД вызывает гибель 50% мышей при внутривентральном введении). Различия в эффектах препаратов ботулинического нейротоксина типа А обусловлены присутствием неоднородных кластеров А<sub>1</sub>-А<sub>4</sub>.

Кристаллический порошок ботулинического нейротоксина типа А растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида и вводят внутримышечно. При блефароспазме и лицевом гемиспазме допустимо подкожное введение. Дозу ботулинического нейротоксина типа А выбирают в зависимости от объема и массы поврежденных мышц и желаемой степени их расслабления. Точность введения в глубокие или мелкие мышцы контролируют методом электромиографии.

Ботулинический нейротоксин типа А применяют, прежде всего, при спастических заболеваниях поперечно-полосатых мышц, таких как:

- косоглазие;
- блефароспазм (наильственные сокращения периокулярной лицевой мускулатуры);
- оромандибулярная дистония (дистоническое закрывание или открывание рта с нарушением жевания и речи);
- спастическая дисфония при дистонии гортани;
- лицевой гемиспазм (сокращение мускулатуры половины лица);
- спастическая кривошея (цервикальная дистония);
- спастичность и болевой синдром при детском церебральном параличе, рассеянном склерозе, мозговом инсульте, травмах головного и спинного мозга, нейродегенеративных заболеваниях;
- писчий спазм;
- эссенциальный, паркинсонический, гемифациальный тремор;
- дисфагия, обусловленная изолированным повышением тонуса сфинктера пищевода.

Ботулинический нейротоксин типа А применяют также при ахалазии пищевода, нарушении мочеиспускания, спастическом запоре, геморрое, трещинах прямой кишки. Он улучшает приживление кожно-мышечных лоскутов при реконструктивных операциях на лице и голове, эффективен при болевых синдромах, не связанных со спазмом мышц (мигрени, головной боли напряжения, боли в суставах, лицевой и миофасциальной боли), первичном локальном гипергидрозе (потовые железы получают холинергическую иннервацию). В косметологии ботулинический нейротоксин типа А вводят для разглаживания гиперкинетических мимических складок (морщин) лица и шеи и профилактики появления грубых рубцов после операций и ранений лица.

Улучшение после терапии ботулиническим нейротоксином типа А наступает у 70-90% пациентов. У них уменьшается боль, предупреждается формирование контрактур, подвывихов суставов, укорочения конечностей. По данным электромиографии тонус мышц начинает снижаться через 24-72 ч, но субъективное улучшение развивается только спустя 7-10 сут после инъекции. Лечебный эффект можно усилить с помощью электростимуляции мышц. Действие ботулинического нейротоксина типа А сохраняется на протяжении 2-6 мес.

Отсутствие лечебного эффекта ботулинического нейротоксина типа А обусловлено инактивацией антителами (IgG) как к самому токсину, так и к гемагглютинуину.

Побочные эффекты имеют местный характер и проявляются избыточным расслаблением мышц, расположенных близко к месту инъекции, а также кожными изменениями и болью. Они проходят в течение нескольких дней. Больные субъективно могут ощущать общую слабость. У части пациентов с блефароспазмом ботулинический нейротоксин типа А вызывает конъюнктивит, кератит, птоз, боль в месте инъекции, слезотечение или сухость глаза. При применении ботулинического нейротоксина типа А по поводу спастической кривошеи в 3-5% случаев возникают выраженная слабость мышц шеи и дисфагия. Не исключена опасность аллергических реакций.

Препараты ботулинического нейротоксина типа А противопоказаны при миастении, невралгической амиотрофии, боковом амиотрофическом склерозе, лечении антибиотиками группы аминогликозидов, беременности. Грудное вскармливание необходимо прекратить в течение 2 суток после инъекции.

## Раздел IV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### Лекция 17. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

*Наркоз* (от греч. *narkosis* - «делать оцепенелым, усыплять») - вызванное наркозными средствами бесчувственное, бессознательное состояние, которое сопровождается утратой рефлексов и снижением тонуса скелетных мышц, но при этом функции дыхательного, сосудодвигательного центров и работа сердца сохраняются на уровне, достаточном для продления жизни.

До открытия наркоза операции проводили только по неотложным показаниям (ампутация конечности при открытом переломе, дренирование абсцесса). Для обезболивания использовали этанол, продукты индийской конопли, опиум. Хирургические вмешательства часто вызывали болевой шок и заканчивались гибелью пациента. Введение наркоза в хирургическую практику в 40-е гг. XIX в. было связано с возрождением идей гуманизма и стало революционным событием в медицине.

Наркозные средства вводят ингаляционно и неингаляционными путями (внутривенно, внутримышечно, внутрикостно). Ингаляционные наркозные средства должны удовлетворять ряду требований. Они должны:

- обеспечивать быстрое наступление наркоза и быстрый выход из него без неприятных ощущений;
- создавать возможность управления глубиной наркоза;
- вызывать достаточное расслабление скелетных мышц;
- иметь большую широту наркозного действия, минимальные токсические эффекты.

Применение в современной анестезиологии средств ультракороткого действия для внутривенного введения, сильных опиоидных анальгетиков и миорелаксантов уменьшает актуальность первых трех требований. Принципиальное значение сохраняет только безопасность наркозных средств.

Активность ингаляционных наркозных средств оценивают по минимальной альвеолярной концентрации (МАК): в этой концентрации ингаляционное наркозное средство подавляет двигательные реакции в ответ на хирургическое воздействие (разрез кожи) у 50% больных.

Впервые ингаляционный наркоз был проведен в США 10 декабря 1844 г. Накануне зубной врач из г. Хартфорда Хорас Уэллс присутствовал на представлении, которое давал заезжий артист и недоучившийся врач Гарднер Квинси Колтон. Среди трюков, продемонстрированных Колтоном, было вдыхание динитрогена оксида (азота закиси<sup>\*</sup>, веселящего газа). Ученик местного аптекаря Кули после такой ингаляции пришел в сильное возбуждение, бегал по залу и поранил ногу. Уэллс обратил внимание на нечувствительность пострадавшего к боли. На следующий день Уэллс удалил зуб у пациента под наркозом динитрогена оксидом, в роли анестезиолога выступил Колтон. В январе 1845 г. Уэллс продемонстрировал газовый наркоз в Массачусетском главном госпитале (*Massachusetts General Hospital*) в Бостоне. Демонстрация прошла неудачно: больной проснулся и кричал от сильной боли. Уэллс подвергся несправедливым насмешкам врачей. Последовавшее вскоре успешное применение для наркоза диэтилового эфира привело к временному забвению динитрогена оксида как наркозного средства.

В 1842 г. хирург Кроуфорд Лонг из г. Джефферсона под эфирным наркозом безболезненно удалил опухоль на шее у больного Д. Венебла. Однако консервативно настроенная медицинская общественность юга США признала эфир очень токсичным веществом, его применение для наркоза было строго запрещено. Открытие К. Лонга было забыто, так как он не опубликовал результатов своих наблюдений.

Повторное открытие эфирного наркоза произошло в Гарвардском университете в Бостоне. Студент II курса Уильям Мортон добывал средства на обучение и жизнь, работая дантистом. По предложению профессора химии Чарльза Джексона он исследовал наркотический эффект диэтилового эфира на кошках, собаках и после серии успешных экспериментов - на добровольцах, которым безболезненно удалял зубы. 16 октября 1846 г. состоялась публичная демонстрация эфирного наркоза в хирургической клинике Массачусетского главного госпиталя.

Операцию проводил известный хирург Джон Уоррен. Как вспоминают врачи, присутствовавшие на операции, Мортон долго не появлялся. Уоррен был очень раздражен. Мортон объяснил опоздание необходимостью усовершенствовать аппарат для наркоза. Уоррен указал Мортону на лежащего на операционном столе больного Гилберта Эббота и произнес: «Ну что же, сэр, Ваш пациент готов». Мортон, окруженный враждебно настроенной публикой, спокойно начал наркотизацию. Через несколько минут у больного развился наркоз. Тогда Мортон уступил место хирургу со словами: «Доктор Уоррен, Ваш пациент готов». Операция удаления опухоли шеи прошла безболезненно и без осложнений. После ее окончания Уоррен обратился к присутствовавшим на операции: «Джентльмены, это не обман». Приятель У. Мортон, Генри Бигелоу, 18 октября опубликовал в «Бостонском медицинском и хирургическом журнале» статью об успешном применении диэтилового эфира для наркоза, а 9 ноября выступил с докладом об эфирном наркозе.

Диэтиловый эфир легко получать в чистом виде. Он горюч, быстро испаряется при температуре тела (34-35 °С), обладает достаточной для целей хирургии силой наркотического эффекта, не вытесняет кислород из вдыхаемой смеси, несущественно нарушает функции печени и почек. В настоящее время эфирный наркоз утратил популярность, поскольку диэтиловый эфир раздражает и охлаждает дыхательные пути, может вызывать опасные для жизни рефлексы.

Как только эфирный наркоз был признан великим открытием, началась двадцатилетняя борьба за приоритет между Уэллсом, Лонгом, Мортонем, Уорреном и Джексоном. Эта тяжба привела к трагическим последствиям для ее участников. Уэллс в возрасте 39 лет покончил жизнь самоубийством, Джексон сошел с ума, а Мортон в 49 лет умер в полной нищете на улице Нью-Йорка, куда он приехал доказывать свои права на звание и доходы создателя наркоза. Только Лонг преуспел в жизни и карьере. В Бостоне Мортону поставлен памятник со словами: «Уильям Мортон, изобретатель и первооткрыватель анестезирующих ингаляций. До него во все времена хирургия была мучением. Он победил боль. Благодаря ему наука получила оружие против боли».

Хлороформ впервые применил в 1847 г. шотландский врач Джеймс Симпсон для обезболивания родов. В 50-е гг. XIX в. хлороформ стал очень популярен, так как он негорюч и обладает более приятным, чем у эфира, запахом, хотя в большей степени нарушает функции сердечнососудистой системы и повреждает печень. В 1847 г. в медицинскую практику был введен этилхлорид. В XX в. появились и другие ингаляционные наркотические средства: галотан - в 1956 г., изофлуран - в 1981 г.

В России первую операцию (мастэктомия) под эфирным наркозом 7 февраля 1847 г. выполнил директор Факультетской хирургической клиники Московского университета Федор Иванович Иноземцев. Пациенткой была Е. Митрофанова. Корифеем российских сторонников «этеризации» при хирургических операциях стал директор Госпитальной хирургической клиники Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Николай Иванович Пирогов. Он впервые сконструировал наркотическую маску (похожую на современную) и применил диэтиловый эфир для наркоза в военно-полевых условиях. Во время русско-турецкой войны, в конце лета 1847 г., находясь на передовых позициях при осаде аула Салты (на юге Дагестана), Н.И. Пирогов с двумя помощниками провел без осложнений 100 эфирных наркозов. Операции под эфирным наркозом Н.И. Пирогов проводил не только русским солдатам, но и горцам.

Великий русский хирург писал: «Россия, опередив Европу нашими действиями при осаде Салтов, показывает всему просвещенному миру не только возможность в приложении, но неоспоримо благодетельное действие эфирирования над ранеными на поле самой битвы. Мы надеемся, что отныне эфирный прибор, так же как и хирургический нож, будут составлять необходимую принадлежность каждого врача во время его действий на бранном поле». Совместно с физиологом Алексеем Матвеевичем Филомафитским Н.И. Пирогов изучил действие диэтилового эфира в экспериментах на собаках. Они установили, что эфир в первую очередь угнетает головной мозг, показали целесообразность ингаляции диэтилового эфира в комбинации с кислородом. Спустя 3 нед после сообщения Симпсона Н.И. Пирогов применил для наркоза хлороформ в сухопутном госпитале Санкт-Петербурга. Заслуги Н.И. Пирогова признаны во всем мире.

Способность ксенона вызвать наркоз была открыта в связи с практикой глубоководных погружений и развитием гипербарической физиологии. Впервые ксенон для масочного мононаркоза у двух пациентов применили американские врачи С. Каллен и Е. Грос. В России первую попытку комбинированного эндотрахеального наркоза с ингаляцией ксенона предприняли в 1962 г. Л.Н. Буачидзе и В.Н. Смольников. Однако длительное время ксенон в анестезиологии не применяли из-за его высокой стоимости. Только в 2000-е гг., когда была усовершенствована технология производства инертных газов и накоплены большие запасы ксенона, он получил широкое распространение в клинической практике анестезиологов.

Термин «наркоз» предложил американский хирург и поэт Оливер Венделл Холмс<sup>1</sup>. На вопрос, кто из открывателей эфирного наркоза заслуживает приоритета, Холмс ответил игрой слов: «*E(i)ther*», что переводится в зависимости от написания как «эфир» или «каждый».

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ НАРКОЗНЫХ СРЕДСТВ

Ингаляционный наркоз вызывают вещества различного химического строения: одноатомные инертные газы (ксенон), простые неорганические (динитрогена оксид) и органические (хлороформ) соединения, сложные органические молекулы (галоалканы, диэтиловый эфир).

Первые объяснения механизма наркоза базировались на физико-химических свойствах наркотических средств. Одна из первых теорий объясняла анестезирующую активность ингаляционных наркотических средств их растворимостью в липидах мембран нервной ткани (Мейер Г., 1899/1901; Овертон Э., 1901). В дальнейшем было установлено, что наркотические средства сильнее подавляют синаптическую передачу, чем проведение потенциалов действия по аксонам.

Николай Евгеньевич Введенский полагал, что наркотические средства действуют на нервную систему как сильные раздражители и вызывают парабиоз нервных клеток, уменьшая лабильность отдельных нейронов и ЦНС в целом (1903). Иван Петрович Павлов называл наркоз функциональной асинапсией (1921).

По современным данным, наркотические средства изменяют физико-химические свойства белков и липидов мембран нейронов, нарушают функции ионных каналов, циторецепторов и мембраносвязанных ферментов. Наркотические средства изменяют конформацию внутри- и межмолекулярных сайтов белков, проникают в полости, формируемые в гидрофобных участках белковых молекул. Большое значение имеет влияние наркотических средств на аллостерические механизмы. Они изменяют взаимодействие белковых субъединиц, вытесняют кофакторы из связи с ферментами.

Наркотические средства встраиваются в белковые субъединицы ионных каналов, управляемых циторецепторами. При этом нарушаются межмолекулярные взаимодействия белков и проницаемость ионных каналов. Наркотические средства активируют рецепторы ГАМК<sub>A</sub> и глицина, открывающие хлорные каналы, блокируют н-холинорецепторы и NMDA-рецепторы (NMDA - N-метил-D-аспартат), ассоциированные с натриевыми, калиевыми и кальциевыми каналами.

В результате уменьшается входящий ток ионов натрия и кальция, сохраняется выход менее гидратированных ионов калия, возрастают частота и продолжительность открытия хлорных каналов. Изменения ионного тока сопровождаются гиперполяризацией с уменьшением автоматизма нейронов и нейронных контуров - генераторов ритма. Наркотические средства снижают подвижность Ca<sup>2+</sup> в мембране, что нарушает кальцийзависимое выделение

возбуждающих нейромедиаторов; взаимодействуют с белками, регулируемыми экзоцитоз синаптических везикул (синаптобrevин, синтаксин, SNAP-25), изменяют структуру и функции поринов внешней мембраны митохондрий.

Активация рецепторов глицина, блокада н-холинорецепторов и NMDA-рецепторов лежат в основе анальгетического эффекта наркотических средств; с активацией рецепторов ГАМК<sub>A</sub> связывают угнетение сознания.

<sup>1</sup> Именно в его честь получил фамилию Шерлок Холмс - герой произведений Артура Конан Дойла.

Наиболее чувствительны к действию наркотических средств полисинаптические системы ЦНС: кора больших полушарий (содержит около  $10^{13}$ - $10^{14}$  синапсов), гиппокамп, таламус, ретикулярная формация, спинной мозг. Более устойчивы к наркозу дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Неодинаковая реакция структур ЦНС на действие наркотических средств обуславливает определенную последовательность стадий наркоза. Классические 4 стадии наркоза можно проследить на примере эфирного наркоза.

1. Аналгезия (3-8 мин). Характерны помрачение сознания (нарушение ориентации, бессвязная речь), утрата болевой, затем тактильной и температурной чувствительности. В конце стадии наступают амнезия и потеря сознания вследствие угнетения коры больших полушарий, гиппокампа, таламуса, ретикулярной формации.

2. Возбуждение (делирий; 1-3 мин в зависимости от индивидуальных особенностей больного и квалификации анестезиолога). Характерны бессвязная речь, двигательное беспокойство с попытками уйти с операционного стола, повышаются рефлексы, тонус скелетных мышц, возможна рвота из-за раздражения желудка проглатываемой слизью, содержащей эфир. Типичные симптомы возбуждения - гипервентиляция, рефлекторная секреция адреналина с тахикардией и артериальной гипертензией. В стадии возбуждения выключается внутрицентральное торможение в коре больших полушарий, а также ослабляется тормозящее влияние коры на базальные ганглии, мозжечок, ствол мозга и спинной мозг. Начинать операцию в этой стадии недопустимо.

3. Хирургический наркоз. Наступает через 10-15 мин после начала ингаляции. Состоит из 3 уровней.

- Уровень движения глаз (легкий наркоз): возникают круговые движения глаз, зрачки суживаются с сохранением живой реакции на свет (растормаживаются центры глазодвигательного нерва в среднем мозге), угасают поверхностные кожные рефлексы, сохраняется активное дыхание при участии межреберных мышц и диафрагмы.

- Уровень роговичного рефлекса (выраженный наркоз): глаза фиксированы, зрачки умеренно сужены, роговичный, глоточный и гортанный рефлексы утрачены, тонус скелетных мышц снижается в результате распространения торможения на базальные ганглии, ствол головного мозга и спинной мозг.

- Уровень расширения зрачков (глубокий наркоз): зрачки расширяются, вяло реагируют на свет, рефлексы утрачены, тонус скелетных мышц снижен, дыхание поверхностное, частое, приобретает диафрагмальный характер. Глубокий наркоз непосредственно граничит с агональной стадией. В настоящее время хирургические операции проводят под выраженным наркозом, а полное расслабление скелетных мышц обеспечивают введением миорелаксантов.

4. Пробуждение. Функции восстанавливаются в последовательности, обратной их исчезновению.

При осложненном наркозе возможна агональная стадия. В этой стадии дыхание становится поверхностным, прогрессирует гипоксия, кровь приобретает темный цвет, зрачки максимально расширяются, на свет не реагируют; АД быстро падает, венозное давление повышается, развивается тахикардия, ослабляются сердечные сокращения. Если срочно не прекратить наркоз и не оказать неотложную помощь, наступает смерть от паралича дыхательного центра.

### **ИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Для ингаляционного наркоза применяют летучие жидкости и газы.

Жидкие (газообразующие) наркотические средства

Современные жидкие (газообразующие) наркозные средства (галотан, изофлуран, севофлуран) являются галогензамещенными производными алифатического ряда. Галогены усиливают наркотическое действие. Галоалканы негорючи, невзрывоопасны, имеют высокую температуру испарения (у галотана - 49-51 °С).

Галогенсодержащие анестетики вызывают наркоз, в 4-5 раз более глубокий, чем эфирный наркоз. Стадии анальгезии и возбуждения выражены слабо. Хирургический наркоз начинается через 3-7 мин после начала ингаляции. Миорелаксация значительная в связи с угнетением двигательных центров ЦНС и блокадой н-холинорецепторов скелетных мышц. Пробуждение быстрое, хотя у 10-15% пациентов после наркоза галотаном возможны нарушения умственной деятельности, тремор, тошнота, рвота. Севофлуран у детей может вызывать посленаркотическое возбуждение.

Средства для ингаляционного наркоза и их свойства перечислены в табл. 17-1, 17-2.

Таблица 17-1. Характеристика ингаляционных наркотических средств

Наркотические средства	Химическое строение	Коэффициент деления (при 37 °С)		Метаболиты
		жидкость/ газовая смесь	г/г	
галотан	1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан	3	9	0
изофлуран	1-хлор-2,2,2-трифтор-этилового эфира	4	6	2
севофлуран	диэтил-2,2,2-трифтор-1-этилового эфира	65	7	5
динитрогена оксид		47	1	0,004
сенон		12	0	

\* У людей в возрасте 30-55 лет, при 37 °С и 760 мм рт.ст.

\*\* МАК динитрогена оксида превышает 100%, поэтому его вводят под повышенным давлением.

МАК - минимальная альвеолярная концентрация.

Таблица 17-2. Достоинства и недостатки ингаляционных наркотических средств

Достоинства	Недостатки
<b>галотан</b>	
отсутствие раздражающего действия Глубокий наркоз быстрое развитие хирургической стадии наркоза выраженная миорелаксация Быстрое пробуждение приемлемая артериальная гипотензия Расслабление мышц для операций на плоде в пренатальном периоде	угнетение дыхания, гипоксия брадикардия, аритмия Артериальная гипотензия, сосудистый коллапс повышение внутричерепного давления гепатит, некроз печени Нарушение течения беременности
<b>изофлуран</b>	
глубокий, быстро наступающий наркоз Выраженная миорелаксация Поддерживается нормальный сердечный ритм резко возникает аритмия Расширение коронарных сосудов Не изменяются мозговой кровотоки и внутричерепное давление Отсутствуют гипоксия и нефротоксичность	сильный запах, раздражающее действие угнетение дыхания, гипоксия артериальная гипотензия Синдром коронарного обкрадывания у больных ИБС
<b>севофлуран</b>	
приятный запах, отсутствие раздражающего действия глубокий, быстро наступающий наркоз Выраженная миорелаксация Быстрое пробуждение, пригоден для	угнетение дыхания, гипоксия артериальная гипотензия Посленаркотическое возбуждение у детей

аторной хирургии Улучшение мозгового кровотока вызывает тахикардии и аритмии Кардиопротективное вие Отсутствуют гепатотоксичность и отоксичность	
инитрогена оксид	
отсутствие раздражающего действия Быстрые спячение наркоза и пробуждение выраженная аналгезия не угнетает дыхательный и сосудодви- гательный центр	едостаточная глубина наркоза Не расслабляет скелетные мышцы Ослабление мышечных сокращений Нарушение гемостазиса Повышение давления в сосудах, содержащих воздух диффузионная гипоксия

Окончание табл. 17-2

остоинства	едостатки
сенон	
отсутствие раздражающего действия Наркоз более глубокий, чем при введении динитрогена оксида Быстрые наступление наркоза и пробуждение низкая токсичность	диффузионная гипоксия

Галотан в стадии хирургического наркоза угнетает дыхательный центр, снижая его чувствительность к углекислому газу, ионам водорода и гипоксическим стимулам с каротидных клубочков (блокирует н-холинорецепторы). Нарушению дыхания способствует значительное расслабление дыхательных мышц.

При галотановом наркозе в крови возрастает рСО<sub>2</sub> с 40 до 50 мм рт.ст., ухудшаются газообмен в легких и связывание кислорода с гемоглобином, возможно развитие гипоксии.

Галотан, ослабляя сердечные сокращения, снижает сердечный выброс на 20-50%. Механизм кардиодепрессивного эффекта обусловлен нарушением входа Са<sup>2+</sup> в кардиомиоциты. Галотан вызывает выраженную брадикардию, так как повышает тонус центра блуждающего нерва и прямо тормозит автоматизм синусного узла. Остановку сердца предупреждают введением м-холиноблокаторов. Галотан сенсibiliзирует β-адренорецепторы сердца к действию катехоламинов, поэтому при галотановом наркозе возможна аритмия (для ее купирования применяют β-адреноблокаторы).

Галотан вызывает выраженную артериальную гипотензию несколькими механизмами.

- Угнетает сосудодвигательный центр.
- Блокирует н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников.
- Обладает α-адреноблокирующим влиянием.
- Стимулирует продукцию эндотелиального сосудорасширяющего фактора - NO.
- Уменьшает минутный объем крови.

Снижение АД при галотановом наркозе можно рассматривать как управляемую гипотензию, однако существует опасность сосудистого коллапса у больных с кровопотерей, усиливается кровоточивость при операциях на органах с богатым кровоснабжением. Для купирования коллапса вводят в вену селективный α-адреномиметик фенилэфрин. Норэпинефрин и эпинефрин, обладающие β-адреномиметическими свойствами, провоцируют аритмию.

Среди других эффектов галотана - увеличение коронарного и мозгового кровотока, повышение внутричерепного давления, снижение потребления кислорода головным мозгом, несмотря на ненарушенную доставку кислорода и субстратов окисления с кровью. При галотановом наркозе уменьшаются почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. У пожилых людей возможны задержка воды, гипонатриемия, снижение осмотического давления крови.

Галотан расслабляет матку, поэтому его используют в хирургической акушерской практике только в тех случаях, когда показана релаксация матки, например для манипуляций на плоде в пренатальном периоде. Длительный контакт в период беременности женщин - медицинских работников с галотаном в операционной нарушает вынашивание беременности.

Галотан обладает гепатотоксичностью, так как в печени преобразуется в свободные радикалы - инициаторы перекисного окисления липидов, а также образует метаболиты

(трифторацетат), ковалентно связывающиеся с биомакромолекулами. Частота гепатита составляет 1 случай на 10 000 наркозов у взрослых больных. У детей поражение печени развивается реже. Симптомы гепатита (анорексия, тошнота, рвота, кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия, гиперферментемия) появляются через 3-5 дней после наркоза.

Около 80% поступившего в организм галотана выделяется легкими в течение суток. Остальное количество окисляется цитохромом P-450 или элиминируется почками в неизменном виде.

Современные наркотические средства группы галоалканов менее токсичны, чем галотан. Они редко вызывают аритмию, не повреждают печень и почки, но угнетают дыхание, нарушают газообмен в легких, снижают АД.

Изофлуран обладает неприятным, едким запахом, в небольшой степени повышает секрецию слюны и трахеобронхиальной слизи. Увеличивает минутный объем крови вследствие развивающейся тахикардии, расширяет коронарные сосуды, снижает внутричерепное давление. У пациентов с ИБС ингаляция изофлурана может ухудшать кровоснабжение зон ишемии миокарда (синдром коронарного обкрадывания). Изофлуран малорастворим в крови, быстро проникает в головной мозг. Около 0,2% введенной дозы подвергается метаболизму в печени.

Севофлуран отличается приятным запахом и отсутствием раздражающего действия. Он увеличивает мозговой кровоток, снижает потребление кислорода головным мозгом, не вызывает тахикардии и аритмии. При анестезии севофлураном у пациентов с заболеваниями цереброваскулярной системы поддерживается сосудистая ауторегуляция, уменьшаются размер зоны ишемии и неврологический дефицит. При операции аортокоронарного шунтирования севофлуран, оказывая кардиопротективное действие, способствует восстановлению функций миокарда, нарушенных вследствие реперфузии. Кардиопротективный эффект севофлурана обусловлен активацией рецепторов аденозина и повышением проницаемости калиевых каналов, регулируемых АТФ. Севофлуран угнетает дыхание.

В печени 3-5% дозы севофлурана окисляется с образованием неорганического фтора, углекислого газа и гексафторизопропанола. Последний конъюгирует с глюкуроновой кислотой (севофлуран является единственным ингаляционным анестетиком, вступающим в реакции глюкуронирования). При пробуждении после наркоза севофлураном у детей появляются мышечная дрожь, тошнота и рвота.

Галотан и другие галогенсодержащие наркотические средства противопоказаны при гепатите в анамнезе, желтухе неясной этиологии, печеночной порфирии, повышении внутричерепного давления (кроме изофлурана), феохромоцитоме, тиреотоксикозе. Большая осторожность требуется при проведении наркоза у больных аритмией, сердечной и почечной недостаточностью в стадии декомпенсации, а также при беременности (наркотические средства вызывают расслабление матки, угнетают дыхание у плода, нарушают синаптогенез и провоцируют апоптоз нейронов). Повторное применение галогенсодержащих анестетиков допустимо не ранее чем через 3 мес после предыдущего наркоза.

Газообразные наркотические средства

В анестезиологии применяют ингаляционные газовые анестетики динитрогена оксид (азота закись<sup>\*</sup>) и ксенон.

Динитрогена оксид - бесцветный газ с характерным запахом, хранится в металлических баллонах под давлением 50 атм в жидком состоянии, негорюч, но поддерживает горение. Смеси динитрогена оксида с жидкими (газообразующими) ингаляционными анестетиками в определенных концентрациях взрывоопасны.

В субнаркотических концентрациях (20-30%) динитрогена оксид вызывает эйфорию (другое название этого вещества - веселящий газ) и выраженную аналгезию. В концентрации 20% обеспечивает аналгезию, равносильную аналгезии при введении 15 мг морфина. Анальгетическое и наркотическое действие динитрогена оксида обусловлено блокадой NMDA-рецепторов.

Динитрогена оксид малорастворим в крови, но хорошо растворяется в липидах ЦНС, поэтому наркоз наступает очень быстро. При наркозе даже в случае применения динитрогена оксида в высоких концентрациях (95%) частично сохраняются рефлекссы, не снижается тонус скелетной мускулатуры. Для получения глубокого наркоза динитрогена оксид комбинируют с

ингаляционными и неингаляционными наркотическими средствами и миорелаксантами. После наркоза не возникают депрессия и другие явления последствия, но возможна диффузионная гипоксия: нарушается газообмен в легких из-за интенсивной диффузии газообразного анестетика в просвет альвеол. Во избежание гипоксии проводят ингаляцию кислорода в течение 4-5 мин после окончания наркоза.

Динитрогена оксид при мононаркозе не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры, но при комбинированном и потенцированном наркозе усиливает угнетение дыхания. В больших концентрациях нарушает сердечную деятельность. Умеренно увеличивает АД вследствие выделения адреналина из надпочечников и сенсibilизации  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов.

При повторном наркозе динитрогена оксидом возможно развитие макроцитарной анемии, лейкопении и тромбоцитопении, поскольку инактивируется зависимый от витамина В<sub>12</sub> фермент метионинсинтаза. Среди медицинского персонала операционных блоков известны случаи анемии, нейрпатии, тератогенного и эмбриотоксического действия.

В полостях тела 1 молекула азота воздуха замещается 35 молекулами динитрогена оксида. Во время наркоза повышается давление в среднем ухе, полости плевмоторакса, почечных чашечках и лоханках, петлях кишечника. Появляется опасность воздушной эмболии, повреждения барабанной перепонки, сдавления легких и почек.

Динитрогена оксид применяют для вводного наркоза (80% динитрогена оксида и 20% кислорода), комбинированного и потенцированного наркоза (60-65% динитрогена оксида и 35-40% кислорода), обезболивания родов, травм, инфаркта миокарда, острого панкреатита (20% динитрогена оксида).

Динитрогена оксид не используют при пневмоэнцефалографии, у больных с недренированным плевмотораксом, воздушными внутрилегочными кистами, кишечной непроходимостью, синуситами, средним отитом. У больных стенокардией и инфарктом миокарда лечебную аналгезию динитрогена оксидом не применяют в случаях тяжелой патологии нервной системы, хронического алкоголизма, алкогольного опьянения (опасность галлюцинаций и возбуждения).

Инертный газ ксенон считают лучшей альтернативой динитрогена оксида, так как он обладает более выраженным наркотическим действием, индифферентностью и экологической безопасностью. Ксенон бесцветен, негорюч и не обладает запахом, создает на языке ощущение горьковатого металлического привкуса. Отличается низкой вязкостью и высокой растворимостью в липидах, выводится легкими в неизменном виде. Разработана технология ксенонсберегающей анестезии с включением минимального потока и системы рециклинга для повторного многократного использования газа. Такая технология успешно решает важную в практическом отношении проблему дефицита и дороговизны ксенона.

В механизме наркотического эффекта ксенона имеет значение блокада циторекцепторов возбуждающих нейромедиаторов - н-холинорецепторов, NMDA-рецепторов, а также активация рецепторов тормозящих нейро-медиаторов - ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и рецепторов глицина. При взаимодействии с циторекцепторами ксенон выступает как протонсвязывающий кластер и образует комплексы с катионами NH<sub>2</sub><sup>+</sup> и HNCH<sup>+</sup>. Ксенон проявляет свойства антиоксиданта и иммуностимулятора, угнетает секрецию гидрокортизона и адреналина, повышает секрецию инсулина.

Наркоз ксеноном (80%) в смеси с кислородом (20%) наступает очень быстро, сопровождается выраженной аналгезией, утратой сознания и умеренным расслаблением скелетных мышц. Хирургическая стадия наркоза развивается через 4-5 мин после начала ингаляции. Ксенон оказывает нейропротективное действие.

Пробуждение после завершения ингаляции ксенона быстрое и приятное независимо от длительности наркоза. Через 2-3 мин восстанавливается сознание с полной амнезией и сохранением посленаркотической аналгезии. Через 4-5 мин восстанавливается ориентация во времени и пространстве. Как и после наркоза динитрогена оксидом, возможна диффузионная гипоксия, поэтому необходимо компенсировать легочную вентиляцию в первые 2-3 мин после прекращения ингаляции.

Ксенон при мононаркозе незначительно угнетает дыхательный центр и снижает частоту дыхания, но увеличивает дыхательный объем и оксигенацию крови.

Ксенон не вызывает значительных изменений частоты и силы сердечных сокращений, поддерживает стабильное функционирование миокарда на всем протяжении наркоза, оказывает кардиопротективный эффект. В начале ингаляции увеличивает мозговой кровоток. На наиболее травматичных этапах операции колебания АД не превышают 10-15 мм рт.ст., у больных артериальной гипертензией не возникают опасные подъемы АД.

Ксенон может быть рекомендован для наркоза пациентам с компрометированной сердечно-сосудистой системой, в детской хирургии, при проведении болезненных манипуляций, перевязок, для обезболивания родов, купирования болевых приступов (стенокардия, инфаркт миокарда, почечная и печеночная колика).

К недостаткам ксенона можно отнести увеличение объема замкнутых воздушных полостей в результате высокой диффузионной способности газа. Наркоз ксеноном противопоказан при операциях в нейрохирургии и оториноларингологии, операциях у больных с недренированными воздушными полостями, кишечной непроходимостью.

## **Лекция 18. НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА**

Неингаляционные наркотические средства вводят внутривенно, внутримышечно и внутрикостно. Снотворное средство группы уретанов гедонал предложил основоположник отечественной фармакологии Николай Павлович Кравков. Впервые, в 1909 г., неингаляционный наркоз гедоналом провел хирург Сергей Петрович Федоров в Госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Операция ампутации голени прошла без осложнений. Наркоз гедоналом вскоре стал известен за рубежом, где получил название «русский наркоз». Гедонал не угнетает дыхательный центр и лишь умеренно снижает АД. В настоящее время его не используют из-за слабого наркотического эффекта.

Н.П. Кравков предложил также комбинированный наркоз гедоналом и хлороформом. Тиопентал натрия применяют с 1935 г.

Неингаляционные наркотические средства в зависимости от длительности действия классифицируют на 3 группы.

- Средство короткого действия (3-5 мин): пропофол.
- Средства средней продолжительности действия (5-30 мин): кетамин, гексобарбитал, тиопентал натрия.
- Средство длительного действия (0,5-2 ч): натрия оксибутират.

Неингаляционные наркотические средства применяют для вводного, комбинированного наркоза и самостоятельно при кратковременных операциях.

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) используют в форме изотонической жировой эмульсии для внутривенного вливания (в 1 мл содержится 100 мг липидов). Пропофол является антагонистом NMDA-рецепторов, усиливает ГАМК-ергическое торможение, блокирует потенциалозависимые кальциевые каналы нейронов. Он оказывает нейропротективное действие и ускоряет восстановление функций головного мозга после гипоксического повреждения. Подавляет перекисное окисление липидов, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и простагландинов. В метаболизме пропофола значительную роль играет внепеченочный компонент, неактивные метаболиты выводятся почками.

Пропофол вызывает анестезию через 30 с после введения. В месте инъекции возможна сильная боль, но флебит и тромбоз возникают редко. Пропофол применяют для вводной анестезии, поддержания анестезии, обеспечения седативного действия без выключения сознания у больных, которым проводят диагностические процедуры и интенсивную терапию.

Во время индукции наркоза иногда появляются подергивания скелетных мышц и судороги, развивается остановка дыхания в течение 30 с, обусловленная снижением чувствительности дыхательного центра к углекислому газу и ацидозу. Угнетение дыхательного центра потенцируют опиоидные анальгетики. Пропофол, расширяя периферические сосуды, кратковременно снижает АД у 30% пациентов. Вызывает брадикардию, уменьшает мозговой

кровоток и потребление кислорода мозговой тканью. Для наркоза пропофолом нехарактерны аритмия и ишемия миокарда, хотя он потенцирует аритмогенное действие эпинефрина.

Пробуждение после наркоза пропофолом быстрое, изредка возникают тремор, судороги, галлюцинации, астения, тошнота и рвота, повышается внутричерепное давление. Известны случаи послеоперационной лихорадки, сексуального растормаживания, анафилактических реакций. Жировая эмульсия пропофола служит хорошей средой для размножения микроорганизмов, поэтому при его использовании необходимо тщательно соблюдать правила асептики. Безопасная продолжительность инфузии жировой эмульсии пропофола не превышает 8-12 ч.

Пропофол противопоказан при аллергии, гиперлипидемии, расстройствах мозгового кровообращения, беременности (проникает через плаценту и вызывает неонатальную депрессию), детям в возрасте до 1 мес. Пропофол применяют с осторожностью у пациентов с эпилепсией, заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек, при гиповолемии.

Кетамин при внутривенном введении вызывает наркоз длительностью 5-10 мин, при внутримышечном введении наркоз продлится до 30 мин. Имеется опыт эпидурального применения кетамина, что пролонгирует его наркозный эффект до 10-12 ч. Норкетамин, активный метаболит кетамина, оказывает анальгетическое действие в течение 3-4 ч после окончания наркоза.

Наркоз кетаминотом получил название «диссоциативная анестезия»: пациент не чувствует боли (ощущает ее как бы в стороне), сознание частично утрачивается, но сохраняются рефлексы, повышается тонус скелетных мышц. Кетамин нарушает проведение нервных импульсов по специфическим и неспецифическим путям к ассоциативным зонам коры, в частности прерывает таламокортикальные связи.

Синаптические механизмы действия кетамина многообразны. Он является неконкурентным антагонистом возбуждающего медиатора головного мозга глутаминовой кислоты в отношении NMDA-рецепторов.

NMDA-рецепторы имеют 6 сайтов связывания лигандов: глутаминовой кислоты, глицина, полиаминов, фенциклидина, ионов магния и цинка. Эти рецепторы повышают проницаемость каналов для ионов кальция, натрия и калия. Кетамин взаимодействует с РСР-сайтом NMDA-рецептора - участком связывания фенциклидина, что нарушает вход  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и деполяризацию нейрональной мембраны. Эффект кетамина развивается только в присутствии глутаминовой кислоты. Это означает, что кетамин блокирует открытые ионные каналы.

Кроме того, кетамин стимулирует выделение энкефалинов и  $\beta$ -эндорфина, прямо активирует опиоидные  $\mu$ -рецепторы в задних рогах спинного мозга, угнетает нейрональный захват серотонина и норадреналина. Последний эффект проявляется тахикардией, подъемом АД и внутричерепного давления. Кетамин расширяет бронхи.

При выходе из кетаминотомого наркоза возможны бред, галлюцинации, двигательное возбуждение. Эти нежелательные явления предупреждают введением дроперидола или седативных анксиолитиков.

Важным терапевтическим эффектом кетамина является нейро-протективный, антиэксайтотоксический (от греч. *anti* - «против», англ. *excite* - «возбуждать»). Как известно, в первые минуты гипоксии мозга происходит массивный выброс глутаминовой кислоты. Последующая активация NMDA-рецепторов сопровождается увеличением концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  и осмотического давления во внутриклеточной среде. В результате нейроны набухают и погибают. Кетамин как антагонист NMDA-рецепторов устраняет перегрузку нейронов ионами и связанный с этим неврологический дефицит.

Противопоказания к применению кетамина: нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, эклампсия, сердечная недостаточность, эпилепсия и другие судорожные заболевания. Наркоз кетаминотом опасен у детей вследствие нарушения формирования дендритов ГАМК-ергических нейронов, отрицательного влияния на функции митохондрий и фрагментации ДНК.

Барбитураты гексобарбитал и тиопентал натрия после внутривенного введения вызывают наркоз очень быстро - «на конце иглы». Наркозный эффект сохраняется 20-25 мин. Метаболизм

гексобарбитала и тиопентала натрия различается. Гексобарбитал быстро окисляется цитохромом Р-450 печени в метаболиты, лишённые наркотического действия. Тиопентал натрия депонируется в жировой ткани и окисляется в печени со скоростью 15% дозы в час. Полное окисление однократной дозы тиопентала натрия происходит за 40 ч. Выход тиопентала натрия из жировых депо вызывает посленаркотические сонливость и депрессию.

Седативный, снотворный, противосудорожный и наркотический эффекты барбитуратов обусловлены угнетением ретикулярной формации среднего мозга и ослаблением ее активирующего влияния на кору больших полушарий. Барбитураты как агонисты барбитуратных рецепторов в ГАМК-ергических синапсах аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Они также тормозят выделение ацетилхолина и глутаминовой кислоты, блокируют рецепторы  $\alpha$ -амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА) (квисквалатные рецепторы).

Во время наркоза барбитуратами рефлексы угнетаются не полностью, повышается тонус скелетных мышц за счет н-холиномиметического эффекта. Интубация гортани при барбитуровом наркозе без применения миорелаксантов недопустима из-за опасности ларингоспазма. Барбитураты не обладают самостоятельным анальгетическим действием.

Барбитураты угнетают дыхательный центр, снижая его чувствительность к углекислому газу и ацидозу, но не к рефлекторным гипоксическим стимулам от каротидных клубочков. Увеличивают секрецию бронхиальной слизи, независимую от м-холинорецепторов, поэтому этот эффект не устраняется атропином. Барбитураты активируют центр блуждающего нерва с развитием брадикардии и бронхоспазма, вызывают артериальную гипотензию, так как угнетают сосудодвигательный центр, блокируют н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников.

Гексобарбитал и тиопентал натрия противопоказаны при заболеваниях печени, почек, сепсисе, лихорадке, гипоксии, сердечной недостаточности, воспалительных процессах в носоглотке. Гексобарбитал не вводят больным с паралитической непроходимостью кишечника (угнетает моторику), тиопентал натрия не применяют при порфирии, шоке, коллапсе, сахарном диабете, бронхиальной астме.

Натрия оксибутират при внутривенном введении вызывает наркоз через 30-40 мин, продолжительность наркоза составляет 0,5-2 ч.

Натрия оксибутират имеет строение  $\gamma$ -оксимасляной кислоты (ГОМК). В организме она превращается в ГАМК, которая регулирует процессы торможения во многих отделах ЦНС (коре больших полушарий, мозжечке, стриатуме, паллидуме, спинном мозге). ГОМК и ГАМК уменьшают выделение возбуждающих нейромедиаторов и усиливают постсинаптическое торможение, активируя ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. При наркозе натрия оксибутиратом рефлексы частично сохраняются, хотя наступает значительная миорелаксация. Расслабление скелетных мышц обусловлено специфическим тормозящим влиянием ГАМК на спинной мозг.

Натрия оксибутират не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры, сердце, умеренно повышает АД, так как сенсibiliзирует  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов к действию катехоламинов. Является сильным антигипоксантом.

ГОМК, превращаясь в янтарный полуальдегид, образует систему «ГОМК-янтарный полуальдегид». Эта система участвует в транспорте ионов водорода в дыхательной цепи митохондрий, улучшает окисление пирувата и лактата с ликвидацией внутриклеточного ацидоза. ГОМК через янтарный полуальдегид превращается в янтарную кислоту - важный субстрат окисления. Благодаря этим метаболическим эффектам усиливается синтез макроэргов, облегчается поступление в клетки ионов калия (ликвидируется гипокалиемия, но может возникать гипокалиемия, что потребует коррекции с помощью препаратов калия).

Натрия оксибутират применяют для вводного и базисного наркоза, обезболивания родов, в качестве противошокового средства, в комплексной терапии гипоксии, включая гипоксию головного мозга. Он противопоказан при миастении, гипокалиемии, с осторожностью назначают при токсикозе беременных, сопровождающемся артериальной гипертензией.

## Лекция 19. ЭТАНОЛ

Этанол - прозрачная летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняется, горит, смешивается в любых соотношениях с водой, диэтиловым эфиром, хлороформом.

Слово «алкоголь» происходит от арабских слов *(al-)kuhl* - «сурьма, антимоний»; *(al-)kuhul* - «алкоголь, спирт»; *(al-)kahala* - «подмазывать, подкрашивать». В средние века в Европе слово *alco(h)ol* употребляли для обозначения мельчайшего порошка, пудры или очищенной (дистиллированной) воды. Слово «спирт» имеет латинское происхождение: *spiro* - «дую, дышу».

Этанол является хорошим растворителем благодаря сочетанию в молекуле полярного гидроксильного и неполярного этилового радикала. Этанол используют для приготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения. В организме вырабатывается небольшое количество эндогенного этанола, в крови его концентрация составляет от 0,004 до 0,01%.

Изобретение способа перегонки и получения этанола связывают с деятельностью арабского алхимика Рагеза, который в поисках философского камня случайно выделил этанол. В Европе этанол был получен в XIII в. и вначале применялся как универсальное лечебное средство. Его употребление вышло из-под контроля врачей в XIV в. во время пандемии чумы.

Большой вклад в исследование токсического действия этанола внесли отечественные физиологи, фармакологи и клиницисты И.М. Сеченов, И.П. Павлов, Н.П. Кравков, В.М. Бехтерев, С.С. Корсаков.

Этанол оказывает местное, рефлекторное и резорбтивное действие. В медицинской практике используют главным образом местное действие. Иногда слабые растворы этанола в виде столовых вин, пива, кумыса кратковременно и в ограниченном объеме назначают больным в период реконвалесценции для повышения аппетита и восстановления функций пищеварительного тракта. В критических случаях этанол вводят в состав смесей для парентерального питания (50-70 г/сут): при окислении в организме 100 г этанола выделяется примерно 700 ккал энергии.

Употребление небольших количеств красного вина (до 50 мл в пересчете на абсолютный спирт) уменьшает агрегацию тромбоцитов, концентрацию атерогенных ЛНП, глюкозы у больных сахарным диабетом 2-го типа, повышает концентрацию противодействующих атеросклерозу ЛВП. Возможно, противоатеросклеротический эффект оказывают антиоксидантные полифенолы красного вина, хотя экспериментально это не подтверждено.

Прием крепких алкогольных напитков для повышения устойчивости к холоду неоправдан, так как под влиянием этанола не только усиливается теплопродукция, но в значительно большей степени повышается теплоотдача. Расширение кожных сосудов создает ложное ощущение тепла, одновременно возрастает потеря тепла в результате радиации и потоотделения, утрачивается психический контроль над опасностью переохлаждения. Применение этанола в небольших дозах допустимо для профилактики простуды после свершившегося переохлаждения и возвращения пострадавшего в тепло.

### МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Вяжущее действие - результат дегидратации белков эпителия кожи. Этанол 96% применяют для профилактики пролежней и предупреждения образования пузырей при ожогах.

- Раздражающее действие - возбуждение чувствительных нервных окончаний липофильными молекулами этанола, способными быстро проникать в глубокие слои кожи. Проявляется жжением, гиперемией. Этанол 20-40% используют для согревающих компрессов, растирания при обморожениях.

- Местное анестезирующее действие - потеря чувствительности, наступающая вслед за раздражением. Применяется при ожогах. Этанол 96% вводят в нервные стволы и симпатические ганглии при невралгии тройничного нерва, неоперабельных опухолях.

- Бактерицидное действие - следствие дегидратации и денатурации белков бактерий.

В водном растворе максимальными бактерицидными свойствами обладает 96% этанол, его используют для стерилизации хирургических инструментов. В белковой среде наиболее

выраженное бактерицидное действие оказывает 70% этанол, у которого слабее вяжущие свойства и поэтому выше способность проникать в глубокие слои кожи, потовые и сальные железы. Этанол в концентрации 70% применяют для обработки рук хирурга и операционного п

Этанол, раздражая чувствительные нервные окончания кожи, вызывает сегментарные трофические рефлексы и оказывает отвлекающее-обезболивающее действие. В концентрации 20-40% его применяют для согревающих компрессов при бронхите, радикулите, а также в виде ушных капель при отите.

При приеме внутрь этанола в низких концентрациях учащается дыхание, возникают тахикардия, колебания АД. В высоких концентрациях он угнетает дыхание, вызывает брадикардию, артериальную гипотензию, рвоту, пилороспазм.

### **РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Резорбтивные эффекты этанола зависят от его концентрации в крови и, следовательно, от токсикокинетики.

#### **Токсикокинетика**

Этанол всасывается пассивной диффузией во всех отделах пищеварительного тракта. Около 20% принятой дозы всасывается в желудке, 80% - в тонкой кишке. Скорость всасывания зависит от концентрации этанола, вида и количества выпитого алкогольного напитка. При увеличении концентрации до 30-40% скорость всасывания увеличивается. В высоких концентрациях этанол, вызывая пилороспазм, нарушает всасывание в кишечнике, а также оказывает дубящее (вяжущее) действие на слизистую оболочку, суживает сосуды кишечника.

Углекислый газ в составе алкогольных напитков (шампанского, виски с содовой) стимулирует кровообращение в кишечнике и усиливает всасывание этанола. Сахар и дубильные вещества сладких вин и обволакивающие продукты (сметана, масло, картофель, каши) замедляют поступление этанола в кровь. Употребление 44 г этанола в составе виски (около 100 мл) создает концентрацию в крови при приеме на пустой желудок 0,67-0,92 г/л, а после приема пищи - 0,3-0,53 г/л. Максимальная концентрация этанола в крови достигается через 30-90 мин после приема.

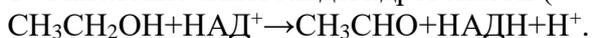
Этанол вследствие липофильности и небольшого размера молекул легко преодолевает биологические мембраны и накапливается в высокой концентрации в головном мозге (особенно в коре больших полушарий, лимбической системе, мозжечке), сердце, легких, печени, половых органах. При длительном употреблении этанол повреждает ГЭБ. Высокая концентрация этанола в головном мозге сохраняется даже в фазе элиминации. Он хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Около 10% этанола выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, мочой и потом. В почечных канальцах этанол оказывает раздражающее действие, что в сочетании с угнетением секреции вазопрессина (АДГ) повышает диурез.

Биотрансформация этанола происходит со скоростью 100-120 мг/ (кгхч) у мужчин и 75-90 мг/(кгхч) у женщин, или примерно 30 мл абсолютного спирта за 3 ч. Около 75% поступившего в организм этанола окисляется в печени.

Первый этап биотрансформации - окисление этанола в ацетальдегид (уксусный альдегид) с участием трех ферментных систем.

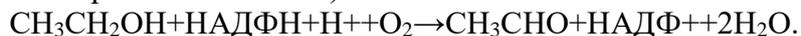
1. Окисление алкогольдегидрогеназой (70-80% принятого этанола):



Митохондриальный НАД-зависимый цинксодержащий фермент алкогольдегидрогеназа окисляет эндогенный этанол и другие спирты организма. Интенсивность алкогольдегидрогеназной реакции лимитирована реокислением НАДН в НАД+. Известны 3 изофермента алкогольдегидрогеназы. У коренных народов Сибири недостаточно функционирует изофермент алкогольдегидрогеназы 2-го типа, поэтому при употреблении даже малого количества этанола (40-80 г) развиваются гиперемия лица, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, рвота и другие симптомы интоксикации.

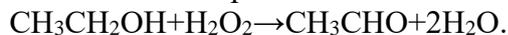
На стадии алкогольной жировой дистрофии печени активность алкогольдегидрогеназы увеличивается, что можно рассматривать как защитную реакцию организма. В период формирования гепатита и цирроза печени общая активность фермента снижается, оставаясь высокой в регенерирующих гепатоцитах.

2. Окисление микросомальной этанооксилюющей системой с участием цитохрома Р-450 (10-20% принятого этанола):



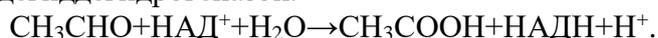
Этанооксилюющая система микросом включается при высокой концентрации этанола в крови, когда емкость алкогольдегидрогеназного механизма оказывается недостаточной. Цитохром Р-450 легко подвергается индукции при злоупотреблении алкогольными напитками. Это сопровождается ускорением биотрансформации лекарственных средств и развитием фармакокинетической несовместимости.

3. Окисление пероксид-каталазной системой (10-15% принятого этанола):



Каталаза, локализованная в пероксисомах и митохондриях, в 4-5 раз активнее алкогольдегидрогеназы, функционирует в условиях высокой концентрации этанола в крови. При окислении этанола цитохромом Р-450 и каталазой образуются свободные радикалы и перекисные продукты, что усиливает перекисное окисление липидов и повреждает мембраны.

Второй этап биотрансформации этанола - окисление ацетальдегида в ацетат ферментом альдегиддегидрогеназой.



Около 80% альдегиддегидрогеназы находится в митохондриях и цитозоле клеток печени. Ацетат связывается с КоА и в виде ацетил-КоА окисляется до углекислого газа и воды или участвует в биосинтезе жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов.

Действие на центральную нервную систему

Этанол угнетает ЦНС подобно наркотическим средствам. Для наркотического эффекта этанола характерны длительная стадия возбуждения и малая широта терапевтического действия. Вызываемое этанолом возбуждение не является истинным, а обусловлено подавлением тормозящих систем головного мозга. В современной анестезиологии этанол не используют.

Употребление алкогольных напитков перед сном облегчает засыпание, но уже в первую ночь укорачивается фаза быстрого сна, учащаются эпизоды остановки дыхания во сне (обструктивное апноэ-гипопноэ). Спустя 3 дня прием алкоголя перестает улучшать засыпание. Сон укорачивается из-за раннего пробуждения.

Установлена корреляция между концентрацией этанола в крови и степенью опьянения. Различают три степени опьянения.

- Легкое опьянение (1-1,5 г/л) - состояние расслабления и успокоения, быстро сменяемое эйфорией, самонадеянностью, болтливостью, чрезмерным оживлением, повышенной двигательной активностью на фоне расстройства координации движений. В состоянии легкого опьянения снижаются интуиция, самоконтроль, критическое отношение к себе и окружающим, умственная и физическая работоспособность, острота зрения, возникает переоценка собственных возможностей, ухудшаются цветоощущение, пространственное восприятие и способность оценивать расстояние до предметов. По мере усиления опьянения изменяется эмоциональное состояние: у одних людей возникает беспричинная веселость, у других появляются агрессивность, гнев, подозрительность. Усиливается торможение коры больших полушарий, от ее влияния освобождаются подкорковые центры.

- Опьянение средней степени (1,5-3 г/л) характеризуется бессвязной речью, шаткой походкой, диплопией, нистагмом. В этой стадии опьянения нарушаются функции коры больших полушарий, базальных ганглиев, мозжечка, центра глазодвигательного нерва в среднем мозге, спинного мозга.

- Тяжелое опьянение (3-5 г/л) сопровождается сопорозным состоянием, вслед за которым наступает кома с нарушением функций центра терморегуляции гипоталамуса и жизненно важных центров продолговатого мозга. Появляются судороги, гипотермия, холодный липкий пот, угнетение дыхания и сердечной деятельности, уменьшается АД, развиваются гиповолемия, отек мозга и легких. Вначале нарушается внешнее дыхание из-за обтурационно-аспирационных осложнений, при глубокой коме угнетается дыхательный центр. Необходима дифференциальная диагностика с диабетической и гипогликемической комой, кардиоваскулярной катастрофой, переломом черепа.

Нейротоксические эффекты этанола обусловлены его действием на мембраны нейронов и метаболизм нейромедиаторов. Этанол, разделяя жирнокислотные цепи фосфолипидов, нарушает микровязкость мембран. Это изменяет активность мембраносвязанных рецепторов, ферментов и проницаемость ионных каналов, в частности, снижается активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы и проницаемость кальциевых каналов L-типа, нарушается секвестрация ионов кальция в ЭПР и митохондриях.

Медиаторный механизм действия этанола сложный. В лимбической системе, стриатуме, гипоталамусе и среднем мозге он стимулирует синтез и выделение дофамина, тормозит окисление дофамина в норадреналин, ингибируя дофамин- $\beta$ -гидроксилазу. На этапе увеличенного выделения дофамина возникает психическое, вегетативное и двигательное возбуждение. Затем ресурсы этого нейромедиатора истощаются в результате интенсивного метилирования под влиянием КОМТ и окислительного дезаминирования при участии MAO (нарушается синтез эндогенного ингибитора MAO - белка трибулина). Дефицит дофамина сопровождается снижением общего тонуса, работоспособности, депрессивной симптоматикой.

Серьезным повреждающим фактором является метаболит этанола - ацетальдегид. Как известно, альдегиддегидрогеназа окисляет не только ацетальдегид, но и биогенные альдегиды - продукты окислительного дезаминирования дофамина, норадреналина и серотонина, образующиеся под действием MAO. При алкогольной интоксикации альдегиддегидрогеназа «отвлекается» на окисление ацетальдегида и меньше участвует в инактивации биогенных альдегидов. Последние, конденсируясь с исходными моноаминами, образуют морфиноподобные вещества.

Ацетальдегид в комплексе с дофамином образует галлюциноген тетрагидроизохинолиновой структуры - сальсолинол. Его продукции способствуют восстановленные пиридиннуклеотиды НАДН и НАДФН, накапливающиеся при окислении этанола. При конденсации ацетальдегида с серотонином образуется галлюциноген - ингибитор MAO  $\beta$ -карболиновой структуры гармалин. Эти галлюциногены высвобождают эндорфины и прямо активируют опиоидные рецепторы (рис. 19-1).

Угнетение ЦНС при тяжелом опьянении обусловлено потенцированием действия ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы и действия серотонина на 5-НТ-рецепторы. Продукт окислительного дезаминирования серотонина 5-оксииндолацетальдегид не превращается в соответствующую кислоту, а трансформируется в 5-окситриптофол, значительно угнетающий ЦНС.

Ацетальдегид тормозит окислительно-восстановительные процессы, что сопровождается накоплением в крови жирных кислот, глицерина, пировиноградной и молочной кислот, метаболическим ацидозом. Часто развиваются гипокальциемия и гипогликемия, которые могут становиться причиной судорог.



Рис. 19-1. Влияние ацетальдегида на метаболизм моноаминов головного мозга

При остром отравлении смерть от паралича дыхательного центра наступает при концентрации этанола в крови 5-8 г/л.

Лечение острого отравления начинают с удаления невсосавшегося этанола из желудка. При сохраненном сознании назначают рвотные средства (раствор поваренной соли, апоморфин).

При отсутствии сознания и у детей раннего возраста желудок промывают 2% раствором натрия гидрокарбоната. Активированный уголь не применяют, так как он плохо сорбирует этанол. Используют солевые слабительные средства, проводят гемодиализ.

Для ликвидации ацидоза внутривенно вводят раствор натрия гидрокарбоната, при гипогликемии вливают раствор глюкозы<sup>▲</sup>. Глюкоза<sup>▲</sup> также ускоряет инактивацию этанола алкогольдегидрогеназой, способствуя реокислению НАДН в НАД<sup>+</sup>. Коррекцию электролитных нарушений проводят с помощью кальция хлорида и калия и магния аспарагината (панангина<sup>▲</sup>).

При нарушении дыхания необходимо проводить ИВЛ с аспирацией содержимого дыхательных путей и ингаляцией кислорода. Внутривенно вводят антагонисты опиоидных рецепторов налоксон или налтрексон. Назначение других аналептиков (бемегрида, никетамида) не рекомендуется из-за опасности судорог и повышения потребности головного мозга в кислороде.

Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы используют кровезаменители и преднизолон. При нормальной деятельности почек и отсутствии сердечной недостаточности показан щелочной форсированный диурез (фуросемидом, маннитолом с добавлением натрия гидрокарбоната). Важные мероприятия при интоксикации этанолом - стимуляция антитоксической функции печени (гепатопротектор эссенциале форте Н<sup>▲</sup>) и интенсивная витаминизация (витаминами групп В, С и Е).

Действие на сердечно-сосудистую систему

По данным ВОЗ, около четверти сердечно-сосудистых заболеваний этиологически связаны с приемом алкогольных напитков. Симптомы сердечно-сосудистой патологии у алкоголиков диагностируют вдвое чаще, чем изменения в печени. Этанол даже при однократном приеме оказывает капилляротоксическое действие. При повторном употреблении он вызывает микроангиопатию, артериосклероз, периваскулярные кровоизлияния и фиброз, стимулирует агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Эти нарушения наиболее выражены в головном мозге, сердце, легких, почках. В головном мозге возникают набухание и дистрофия астроцитов, нарушается барьерная функция ГЭБ и, как следствие, увеличивается поступление этанола в нейроны, появляются кровоизлияния, микроочаги некрозов. При тяжелой интоксикации возможны такие повреждения ЦНС, как алкогольная энцефалопатия, ишемический инсульт, кровоизлияния в субарахноидальное пространство и желудочки мозга.

В малых дозах этанол вызывает тахикардию и угнетает сосудодвигательный центр, что сопровождается расширением сосудов кожи и субъективным ощущением тепла. Прием большого количества этанола ведет к выраженному нарушению сердечной деятельности и значительному угнетению сосудодвигательного центра. При хроническом алкоголизме развиваются фибрилляция предсердий и другие суправентрикулярные тахиаритмии, ИБС со всеми клиническими проявлениями, включая инфаркт миокарда, а также дилатационная кардиомиопатия и миокардит.

В патогенезе алкогольной болезни сердца большое значение имеют повышенные продукция адреналина и выделение в сердце норадреналина. Катехоламины суживают коронарные сосуды, повышают возбудимость и кислородный запрос сердца. В кардиомиоцитах нарушается депонирование ионов кальция, подвергаются деструкции митохондрии и миофибриллы, накапливаются триглицериды, возникает перекисное окисление липидов, образуются провоспалительные цитокины.

Доказано, что в 20% случаев артериальная гипертензия связана с регулярным приемом этанола. Патогенез алкогольной гипертензии обусловлен выделением под влиянием этанола и ацетальдегида катехоламинов, увеличением содержания ангиотензина II в головном мозге, сердце и крови, гипокалиемией и гипомagneмией, развитием гематурического нефрита и гиперурикемии.

Действие на органы пищеварения и обмен веществ

Этанол в низких концентрациях (3-20%) стимулирует секрецию желудочного сока (особенно соляной кислоты), раздражает слизистую оболочку желудка. Этанол стимулирует секрецию гистамина и гастрина.

Этанол в высоких концентрациях (25-60%) подавляет секрецию желудочного сока, оказывает прижигающее действие с компенсаторным ростом секреции слизи, вызывает пилороспазм.

При хроническом алкоголизме сначала развивается гиперацидный эрозивный гастрит, затем возникает хронический атрофический гастрит с истощением секреторной функции желез желудка и нарушением всасывания в кишечнике аминокислот и витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, D, фолиевой кислоты. Намного чаще, чем у людей, не употребляющих алкоголь, обнаруживается *Helicobacter pylori*. Установлена этиологическая связь злоупотребления алкогольными напитками и рака желудка.

Эпизодическое употребление некрепких алкогольных напитков вызывает запор или диарею в зависимости от количества ароматических масел в напитках и от рациона питания. Для хронического алкоголизма характерны эрозивный эзофагит, энтерит с синдромом мальабсорбции, острый и хронический панкреатит. При среднесуточном употреблении 135 г этанола (в пересчете на 96% этанол) до появления клинических симптомов проходит 18 лет. Минимальная суточная доза, вызывающая панкреатит при регулярном употреблении, составляет 50 г, минимальный латентный период - 3 года.

Хорошо известно неблагоприятное действие этанола на печень. Гепатотоксичность обусловлена нарушением реакций энергетического метаболизма в гепатоцитах. При биотрансформации этанола соотношение пиридиннуклеотидов смещается в сторону восстановленных форм (НАДН и НАДФН), а также образуется большое количество ацетил-КоА. Это нарушает метаболизм липидов несколькими путями.

- Ускоряется синтез жирных кислот и их этерификация с образованием триглицеридов.
- Увеличивается захват жирных кислот из крови при участии транспортного связывающего белка (этанол повышает его синтез).

- Возрастает продукция холестерина и его эфиров.

- Снижается активность лизосомальных липаз, катализирующих расщепление нейтрального жира.

- Тормозится  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях.

- Нарушаются включение жиров в ЛОНП и элиминация липопротеинов в кровь (рис. 19-2).

Этанол стимулирует перекисное окисление мембранных фосфолипидов, истощает ресурсы эндогенных антиоксидантов, особенно значительно - системы глутатиона; повышает долю насыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов при одновременном уменьшении количества арахидоновой кислоты, снижает синтез простагландинов. Этанол, вызывая набухание и деструкцию митохондрий, подавляет аэробное дыхание и синтез макроэргов, ориентирует метаболизм на анаэробные пути, что сопровождается развитием метаболического ацидоза. Образующийся лактат увеличивает коллагеногенез в печени.



Рис. 19-2. Механизм развития алкогольной жировой дистрофии печени

Поражение печени прогрессирует по схеме: жировая дистрофия (алкогольный стеатоз) - стеатогепатит - цирроз печени. Ожирение печени возникает у 60-80% людей, принимающих алкоголь, гепатит развивается у 30-70% алкоголиков, цирроз печени - у 30-40%. Алкогольный

цирроз печени протекает с тяжелыми осложнениями: у большинства больных возникают энцефалопатия, портальная гипертензия, асцит, контрактура Дюпюитрена, атрофия половых желез. Летальность от алкогольного гепатита и цирроза печени достигает 5-20%. Причины смерти - выраженный асцит, кровотечение, энцефалопатия. При приеме парацетамола на фоне алкогольного цирроза появляется опасность молниеносного некроза печени.

Гепатотоксическое действие этанола усиливается при неполноценном питании, синдроме мальабсорбции глюкозы, витаминов, аминокислот. Алкогольный цирроз печени чаще развивается у людей, употребляющих красные вина, богатые железом.

Злоупотребление алкоголем может быть этиологическим фактором рака печени, так как на фоне индукции цитохрома Р-450 ускоряется метаболическая активация канцерогенов.

**Действие на систему крови и иммунотоксичность**

При регулярном употреблении этанол нарушает всасывание, печеночное депонирование и метаболизм витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, что приводит к развитию обратимой макроцитарной анемии. Возможны также тромбоцитопения, вакуолизация клеток-предшественников миелоидного и лимфоидного ростка кроветворения. В крови появляются безуглеводистый (десиализированный) трансферрин (соединение трансферрина с ацетальдегидом) и ацетальдегидмодифицированный гемоглобин. Тормозится миграция лейкоцитов в очаг воспаления, что уменьшает резистентность к инфекции.

Алкоголизм сопровождается гиперфункцией гуморальной системы иммунитета: повышается продукция и других иммуноглобулинов, происходит отложение в синусоидах печени, образуются антитела к неоантигенам, таким как алкогольный гиалин и белки, модифицированные ацетальдегидом и свободными радикалами. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-лимфоциты и повышает их цитотоксические свойства, повышает продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкинов-1, -6, -8.

**Алкогольный синдром плода**

Алкогольный синдром плода формируется при злоупотреблении алкоголем в период беременности. Типичные симптомы алкогольного синдрома плода: несоответствие роста и развития детей их возрасту, микроцефалия, гипоплазия верхней губы, короткий нос, дефекты конечностей, сердца и половых органов. У 12% детей, рожденных матерями, злоупотреблявшими алкоголем во время беременности, диагностируют недоразвитие головного мозга и слабоумие. Нередко происходят внутриутробная гибель плода и самопроизвольные аборт. Критическое количество этанола, вызывающее пороки развития, составляет 60-80 г в неделю (в пересчете на абсолютный этанол).

Механизмы эмбриотоксичности и тератогенного действия этанола включают мутации генов в половых клетках женщин и мужчин; прямое токсическое действие этанола и ацетальдегида на процессы метаболизма у плода; нарушение кровообращения в плаценте; калорийную, белковую и витаминную неполноценность питания лиц, больных алкоголизмом.

**ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ**

Течение алкогольной болезни можно разделить на 3 стадии.

- Стадия повторных острых алкогольных интоксикаций (эпизодическое употребление алкогольных напитков в умеренном количестве).
- Стадия пьянства (длительное и частое употребление алкоголя с постепенным развитием влечения к спиртным напиткам, но без утраты интеллекта и формирования зависимости).
- Стадия хронического алкоголизма, когда формируются психическая и физическая зависимость от алкоголя и привыкание, а в крови устанавливается стабильно высокая концентрация ацетальдегида.

Возникают эмоциональная лабильность, тяжелая депрессия с высокой склонностью к самоубийству, прогрессирует снижение интеллекта и памяти, искажается восприятие. Изменяется чувствительность к алкоголю: концентрация этанола в крови 3-4 г/л при хроническом алкоголизме не сопровождается седативным эффектом.

Патогенез хронического алкоголизма обусловлен нарушением функций медиаторных систем головного мозга, а также углеводного и энергетического метаболизма нейронов. На этапе эйфории и повышения двигательной активности этанол стимулирует синтез и выделение дофамина в синапсах лимбической системы, стриатума, гипоталамуса и среднего мозга. Затем

ускоряется инактивация дофамина с развитием симптомов депрессии. Прием алкоголя, стимулируя выброс дофамина, временно улучшает самочувствие. Таким образом формируется психическая зависимость от алкоголя. Метилированное производное дофамина нарушает поведение и двигательные функции.

Этанол усиливает действие возбуждающего медиатора глутаминовой кислоты на NMDA-рецепторы. Эти рецепторы, открывая кальциевые каналы, активируют вход  $Ca^{2+}$  в нейроны, что сопровождается набуханием клеток, повреждением лизосом и в результате гибелью большого количества нейронов. При длительном приеме этанола нарушается функция ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, особенно внесинаптических, содержащих субъединицы  $\alpha_4\delta$ . Снижаются нейрональный захват серотонина и продукция нейропептида Y, возрастает секреция кортикотропин-рилизинг-гормона.

Продукт окисления этанола ацетальдегид вступает в реакции конденсации с катехоламинами и серотонином. В этих реакциях образуются соответственно тетрагидроизохинолины (морфиноподобные вещества) и тетра<sup>+</sup>-карболины. Тетрагидроизохинолиновые соединения прямо или посредством выделения энкефалинов и  $\beta$ -эндорфина активируют опиоидные рецепторы  $\mu$ -типа, поэтому вызывают эйфорию и галлюцинации. Длительная стимуляция  $\mu$ -рецепторов в эмоциональных центрах лимбической системы и гипоталамуса формирует алкогольную доминанту в коре больших полушарий (см. рис. 19-1).

При хроническом алкоголизме воздержание от употребления этанола в течение 3-5 дней заканчивается у 5-15% больных развитием абстинентного синдрома. Он проявляется:

- алкогольной жаждой, генерализованным тремором, раздражительностью, повышенной тревожностью, расстройствами сна;
- головной болью, головокружением;
- нарушениями восприятия;
- анорексией, тошнотой, рвотой, потливостью;
- тахикардией, артериальной гипертензией;
- клонико-тоническими судорогами.

В тяжелых случаях абстиненции возникает алкогольный делирий, или белая горячка (*delirium tremens*). Алкогольный делирий характеризуется сильным психомоторным возбуждением, возникновением иллюзий, зрительных (преимущественно), слуховых и тактильных галлюцинаций, дезориентацией, судорогами, гипертермией, профузным потоотделением, тахикардией, тошнотой, диареей, расширением зрачков.

Для купирования абстинентного синдрома проводят дезинтоксикационные мероприятия (инфузию препаратов витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, С, электролитов), гемодиализ, плазмаферез, ликвидируют метаболический ацидоз, применяют бензодиазепиновые анксиолитики (диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам) и противосудорожные средства (карбамазепин, вальпроевую кислоту, ламотриджин, топирамат).

### **Лечение хронического алкоголизма**

Лечение хронического алкоголизма проводят в специализированных лечебных учреждениях врачи-наркологи. Лечение должно основываться на добровольном согласии пациентов, их активном сотрудничестве с врачом, полном отказе от употребления алкоголя. Используют фармакотерапевтические, психотерапевтические и социальные методы. Выработывают отрицательный условный рефлекс на прием алкоголя (прием алкоголя сочетают с введением рвотного средства апоморфина).

Более эффективна сенсibiliзирующая аверсивная терапия с помощью ингибиторов альдегиддегидрогеназы, таких как дисульфирам, никотиновая кислота, метронидазол, некоторые нитрофураны. Под действием ингибиторов альдегиддегидрогеназы нарушается второй этап окисления этанола - образование ацетата из ацетальдегида, что сопровождается накоплением ацетальдегида в организме.

Дисульфирам используют как антиоксидант в производстве резины. В конце 1940- гг. два датских терапевта, изучая на себе противогельминтное действие дисульфирама, обратили внимание на плохое самочувствие после приема алкогольного коктейля. Они предположили,

что дисульфирам изменяет реакцию организма на этанол, и провели экспериментальные и клинические исследования дисульфирама как средства лечения хронического алкоголизма.

Активный метаболит дисульфирама диэтилтиометилкарбамат необратимо ингибирует альдегиддегидрогеназу митохондрий и цитозоля клеток, а также связывает медь и другие металлы в хелатные комплексы, поэтому нарушает функции металлсодержащих ферментов - алкогольдегидрогеназы, дофамин-β-гидроксилазы. Кроме того, он угнетает синтез норадреналина в нервных окончаниях, ингибирует тиоловые ферменты и цитохром P-450 печени.

При приеме этанола на фоне действия дисульфирама в крови создается концентрация ацетальдегида, в 5-10 раз превышающая концентрацию при изолированном употреблении этанола. В результате токсического действия ацетальдегида возникают гиперемия лица, шеи, груди («красная болезнь»), пульсирующая головная боль, потливость, слюнотечение, тошнота, рвота, одышка, тахикардия, боль в области сердца, ортостатический коллапс, страх смерти, судороги. Приступ этих вегетативных расстройств развивается после употребления любых содержащих алкоголь продуктов и препаратов, включая приправы, ферментированный уксус, сиропы от кашля, лосьоны для втирания в кожу.

Проба с дисульфирамом заканчивается сильным истощением и сном. Сенсibiliзирующее влияние дисульфирама сохраняется в течение 14 дней после приема. В итоге у больных формируется отрицательный условный рефлекс на прием алкоголя.

Дисульфирам обладает гепатотоксичностью, вызывает угреподобную сыпь, крапивницу, вялость, головную боль, головокружение, чесночный или металлический привкус во рту, диспепсию. В редких случаях при приеме дисульфирама возникают периферическая нейропатия, психоз, ацетонемия, в 10-20 раз повышается концентрация никеля и свинца в крови. Дисульфирам противопоказан людям старше 60 лет, больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, при патологии печени и почек. Его не назначают лицам, работающим с металлами.

Для сенсibiliзирующей терапии также принимают внутрь комплексный препарат дисульфирама с витаминами группы В; имплантируют под кожу дисульфирам в форме стерильных таблеток эспераль, чтобы противоалкогольный эффект сохранялся в течение года.

Более мягкие нарушения возникают при сочетании алкоголя с обратимыми ингибиторами альдегиддегидрогеназы никотиновой кислотой, метронидазолом, нитрофурантоином, фуразолидоном.

Успех сенсibiliзирующей терапии зависит от воли пациента, а лекарственные средства только помогают ему легче переносить абстинентный синдром.

Для снижения алкогольной мотивации и стабилизации ремиссии применяют лекарственные средства, нормализующие метаболизм нейромедиаторов.

- Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон.
- Антидепрессанты: флувоксамин, тианептин, тразодон, мirtазапин.
- Антагонист NMDA-рецепторов со свойствами агониста ГАМК-рецепторов акампросат.
- Антагонист NMDA-рецепторов со свойствами агониста AMPA-рецепторов мемантин.
- Анксиолитики группы агонистов бензодиазепиновых рецепторов: диазепам, алпразолам, лоразепам, феназепам.
- Противосудорожное средство с нормотимическим эффектом карбамазепин.

В эксперименте установлено, что влечение к этанолу уменьшают также аналоги холецистокинина, ингибиторы энкефалиназ, негормональные стероидные средства.

## Лекция 20. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства облегчают засыпание, повышают глубину и продолжительность сна, применяются для лечения инсомнии (от лат. *in* - «отрицание», *somnus* - «сон»). Термин «инсомния» в последнее время заменил термин «бессонница». Часть авторов считает термин «бессонница» неудачным, так как, с одной стороны, он несет негативный смысловой заряд для пациента, а с другой стороны, не отражает нарушений организации сна (полное отсутствие ночного сна - агрипния - встречается крайне редко).

Бодрствование включается и поддерживается восходящей импульсацией ретикулярной формации среднего мозга, которая оказывает на кору больших полушарий неспецифическое активирующее влияние. В стволе мозга в период бодрствования преобладают функции холинергических и адренергических синапсов. ЭЭГ бодрствования десинхронизирована - высокочастотная и низкоамплитудная. Нейроны генерируют потенциалы действия несинхронно, в индивидуальном непрерывном, частом режиме.

Сон представляет собой генетически детерминированное состояние теплокровных животных с закономерной последовательной сменой полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий. Это многофункциональный, саморегулируемый процесс. Продолжительность сна у новорожденных составляет 12-16 ч в сутки, у взрослых - 6-8 ч, у пожилых - 4-6 ч. Сон регулируется гипногенной системой ствола мозга. Ее включение связано с биологическими ритмами. Нейроны дорсального и латерального гипоталамуса выделяют медиаторы орексин и гипокретин, контролирующие цикл «бодрствование-сон», пищевое поведение, функции сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

По данным полисомнографии (одновременной регистрации ЭЭГ, электроокулографии и электромиографии) и контроля вегетативных функций в структуре сна выделяют медленную и быструю фазы, объединенные в циклы по 1,5-2 ч. В течение ночного сна сменяется 4-5 циклов. В вечерних циклах быстрый сон представлен очень мало, в утренних его доля увеличивается. Всего медленный сон занимает 75-80%, быстрый - 20-25% продолжительности сна.

## **СТРУКТУРА СНА**

### **Медленный сон**

Для обозначения медленной фазы сна используют несколько синонимичных терминов: «медленноволновой», «ортодоксальный», «синхронизированный», «переднемозговой», «сон без быстрых движений глаз», или «не-REM-сон» (от англ. *rapid eye movements* - «быстрые движения глаз»). Медленный сон поддерживается синхронизирующей системой таламуса, переднего гипоталамуса и серотонинергическими нейронами ядер шва. В стволе мозга преобладают функции ГАМК-, серотонин- и холинергических синапсов. Глубокий сон с  $\delta$ -ритмом на ЭЭГ, кроме того, регулируется  $\delta$ -пептидом сна. ЭЭГ медленного сна синхронизирована - высокоамплитудная и низкочастотная. Мозг функционирует как ансамбль нейронов, которые синхронно генерируют пачки низкочастотных потенциалов действия. Разряды чередуются с длительными паузами молчания.

В фазе медленного сна в пределах физиологических границ снижаются тонус скелетных мышц, температура тела, АД, частота дыхания и сердечных сокращений. Медленный сон необходим для восстановления функций. В этой фазе усиливаются анаболические процессы: синтез АТФ, РНК, белков, секреция гормона роста, пролактина, мелатонина. К функциям медленного сна относится также оптимизация управления внутренними органами. В фазе медленного сна преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, поэтому у лиц с соответствующими нарушениями возможны бронхоспазм, остановка дыхания и сердца. Дефицит медленного сна сопровождается хронической усталостью, тревогой, раздражительностью, снижением умственной работоспособности, двигательной неуравновешенностью. Медленный сон неоднороден по глубине и состоит из 4 стадий.

- I стадия - поверхностный сон, или дремота; характеризуется  $\beta$ - и  $\theta$ -ритмами на ЭЭГ, произвольными мышечными вздрагиваниями - сонными миоклониями.

- II стадия - сон с сонными веретенами, которые представляют собой колебания синусоидальной формы с частотой 11,5-15,0 Гц и K-комплексы - волны высокой амплитуды, в 2-3 раза превышающей амплитуду фоновой ЭЭГ, представленной в основном  $\theta$ -ритмом.

- III-IV стадии - глубокий сон с  $\delta$ -волнами.

Продолжительность поверхностного сна составляет 2-5%, сна с сонными веретенами - 45-55%, глубокого сна - 13-23% общей длительности сна.

### **Быстрый сон**

Для обозначения быстрого сна используют также термины: «парадоксальный», «десинхронизированный», «заднемозговой», «сон с быстрыми движениями глаз», или «REM-сон». Быстрый сон регулируется ретикулярной формацией заднего мозга (голубое пятно, гигантоклеточное ядро), активирующей затылочную (зрительную) кору. В стволе мозга

преобладает функция холинергических синапсов. ЭЭГ быстрого сна десинхронизирована, на ней преобладает пилообразный  $\theta$ -ритм. Характерны полное расслабление скелетных мышц, быстрые движения глаз, учащение дыхания, пульса, небольшой подъем АД. Во время быстрого сна спящий видит сновидения. Возрастает секреция адреналина и глюкокортикоидов, повышается симпатический тонус. У лиц с соответствующей патологией в фазе быстрого сна повышается риск инфаркта миокарда, аритмии, болевого приступа при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Во время быстрого сна кора больших полушарий функционирует в особом режиме, когда нейроны чрезвычайно активны, но не передается ни восходящая информация от органов чувств, ни нисходящая информация к скелетным мышцам и внутренним органам. В фазе быстрого сна происходят психологическая защита, эмоциональная разрядка, отбор информации и консолидация долговременной памяти, забывается ненужная информация, формируются программы будущей деятельности.

Недостаточная продолжительность быстрого сна приводит к трудностям в решении межличностных и профессиональных проблем, возбуждению, галлюцинациям. Выполнение сложных задач, требующих активного внимания, может не ухудшаться, но решение простых задач затрудняется.

При длительности сна менее 6 ч летальность повышается в 1,61,7 раза. После депривации одной из фаз сна в восстановительном периоде компенсаторно происходит ее гиперпродукция - развивается возвратная инсомния. Наиболее уязвим быстрый и глубокий (стадии III-IV) медленный сон.

### ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

Снотворные средства назначают только при хронической инсомнии, когда сон нарушен в течение 3-4 нед. Современные снотворные средства относятся к 3 поколениям.

- Средства I генерации - производные барбитуровой кислоты (барбитураты).
- Средства II генерации - производные бензодиазепа.
- Средства III генерации - новые аналоги производных бензодиазепа (Z-препараты).

Сведения о применении и некоторые сравнительные характеристики снотворных средств приведены в табл. 20-1, 20-2.

Таблица 20-1. Снотворные средства

Снотворное средство	Пути введения	Показания к применению	Период элиминации, ч	Продолжительность действия, ч
Производные бензодиазепа				
Фитразепам	нутрь	инсомния, тревожные состояния, алкогольная абстиненция	5	8
Золонитразепам	нутрь	инсомния, алкогольная абстиненция, премедикация при операции	0-30	8
Клозазепам	нутрь	инсомния, тревожные состояния	8	3

Окончание табл. 20-1

Снотворное средство	Пути введения	Показания к применению	Период элиминации, ч	Продолжительность действия, ч
Новые аналоги производных бензодиазепа				
Зопиклон	нутрь	инсомния		5
Золпидем	нутрь	инсомния		5
Залеплон	нутрь	инсомния		4
Производные этаноламина				
Доксиламин	нутрь	инсомния	1-12	5
Производные алифатического ряда				
Залептонил	нутрь, внутривенно	инсомния с преобладанием быстрого сна, купирование судорог, купирование родов, шок, интоксикация, наркоз	3	7

арбитураты			
Фенобарбитал	нутрь, мышечно, интравенно	инсомния, эпилепсия, хорей, повышение судорог	0-120 -8

Таблица 20-2. Влияние снотворных средств на продолжительность и структуру сна

Показатель	Бензодиазепины	Зопиклон	Золпидем, залеплон	Барбитураты
Длительность сна	↑	↑	↑	↑
Время засыпания	↓	↓↓	↓↓	↓
Медленный δ-сон	↓	↓	↑	↓↓
Быстрый сон	↓	—	—	↓↓
Движения во сне	↓	↓	↓	↓
Ночные пробуждения	↓	↓	↓	↓

Примечания: ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; – – отсутствие изменений.

Попытки лечения инсомнии с помощью средств, угнетающих ЦНС, известны с глубокой древности. В качестве снотворных средств применяли травы, алкогольные напитки, спиртовую настойку опия лауданум. В 2000 г. до н.э. ассирийцы улучшали сон алкалоидами красавки, в 1550 г. до н.э. египтяне использовали при инсомнии опий. В середине XIX в. в медицинскую практику были введены бромиды, хлоралгидрат, паральдегид, уретан, сульфонал.

Барбитуровую кислоту (малонилмочевина, 2,4,6-триоксогексагидропиримидин) синтезировал в 1864 г. Адольф Байер в лаборатории знаменитого химика Фридриха Августа Кекуле в Генте (Бельгия). Название кислоты происходит от слов *Barbara* (Байер осуществил синтез в день памяти св. Варвары) и *urea* -«мочевина». Барбитуровая кислота оказывает слабое седативное действие и лишена снотворных свойств. Снотворный эффект появляется у ее производных, имеющих арильные и алкильные радикалы при углероде в 5-м положении. Первое снотворное средство этой группы - барбитал (веронал) предложили для применения в медицинской практике в 1903 г. немецкие фармакологи Эмиль Фишер и Йозеф Меринг. Название «веронал» было дано барбиталу в честь итальянского города Верона, где в трагедии У. Шекспира «Ромео и Джульетта» главная героиня, чтобы казаться умершей, приняла раствор с сильным снотворным эффектом. Фенобарбитал для лечения инсомнии и эпилепсии применяется с 1912 г. Со времени открытия эффектов производных барбитуровой кислоты было синтезировано более 2500 барбитуратов, из них в медицинской практике использовалось в разное время около 10.

С середины 1960-х гг. лидерами среди снотворных средств стали производные бензодиазепина. Получено около 3000 соединений этой группы, медицинское значение в разное время имело только 15 из них.

Идеальное снотворное средство должно способствовать быстрому засыпанию при приеме в минимальной дозе, не иметь преимуществ при увеличении дозы (во избежание ее наращивания самими пациентами), уменьшать количество ночных пробуждений, удлинять продолжительность сна. Оно не должно нарушать физиологическую структуру сна, память, дыхание и другие жизненно важные функции, вызывать привыкание, лекарственную зависимость и возвратную инсомнию, создавать опасность передозировки, превращаться в активные метаболиты, оказывать отрицательное влияние на самочувствие после пробуждения. Лучше, чтобы снотворное средство имело короткий период полуэлиминации. Эффективность терапии снотворными средствами оценивают с помощью психометрических шкал, полисомнографических методов, а также ориентируются на субъективные ощущения.

Фармакодинамика снотворных средств различных генераций отличается очередностью появления эффектов при увеличении дозы.

Барбитураты в малых дозах вызывают одновременно снотворный, противотревожный, амнестический, противосудорожный и центральный миорелаксирующий эффекты. Вызываемый ими сон характеризуется как вынужденный, близкий к наркотическому. Бензодиазепины сначала оказывают противотревожное и седативное действие, при повышении дозы присоединяется снотворное, амнестическое, противосудорожное и центральное

миорелаксирующее влияние. Новые аналоги производных бензодиазепина в малых дозах проявляют седативные и снотворные свойства, по мере увеличения дозы возникают также противотревожный и противосудорожный эффекты.

### **Производные бензодиазепина**

Бензодиазепин представляет собой семичленное кольцо 1,4-дiazепина, соединенное с бензолом.

Снотворные средства группы бензодиазепина - нитразепам, флуниразепам, оксазепам - оказывают противотревожное, седативное, амнестическое, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие и по своим свойствам близки к седативным анксиолитикам. Их эффекты обусловлены связыванием с бензодиазепиновыми рецепторами - аллостерическими модуляторами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. При активации бензодиазепиновых рецепторов усиливается кооперация ГАМК с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. Это сопровождается повышением проницаемости мембран нейронов для ионов хлора, развитием гиперполяризации и ГАМК-ергического торможения в коре больших полушарий, лимбической системе (гиппокампе, амигдале), стриатуме, таламусе, гипоталамусе, мозжечке, ретикулярной формации, спинном мозге. Реакция с бензодиазепиновыми рецепторами происходит только в присутствии ГАМК.

Производные бензодиазепина облегчают засыпание, снижают количество ночных пробуждений и двигательную активность во сне, удлиняют сон. В структуре сна, вызванного бензодиазепинами длительного действия (нитразепамом, флуниразепамом), преобладает II стадия медленного сна, хотя III-IV стадии и быстрый сон сокращаются в меньшей степени, чем при приеме барбитуратов. Постсомническое действие проявляется сонливостью, вялостью, мышечной слабостью, замедлением психических и двигательных реакций, нарушением координации движений и способности к концентрации внимания, антероградной амнезией (потерей памяти на текущие события), ослаблением полового влечения, артериальной гипотензией, усилением бронхиальной секреции. Последствие особенно выражено на фоне дефицита когнитивных функций у пожилых больных.

У них наряду с двигательными расстройствами и снижением внимания появляются дезориентация в пространстве и времени, состояние замешательства, неадекватная реакция на внешние события и эмоциональная неуравновешенность.

Средство короткого действия оксазепам меньше нарушает физиологическую структуру сна. Пробуждение после приема оксазепама не сопровождается симптомами последствия.

Возможна парадоксальная реакция на прием бензодиазепинов в виде эйфории, отсутствия отдыха, гипоманиакального состояния, галлюцинаций. При быстром прекращении приема снотворных средств возникает синдром отдачи с жалобами на возвратную инсомнию, ночные кошмары, плохое настроение, раздражительность, головокружение, тремор и отсутствие аппетита. Некоторые пациенты продолжают прием снотворных средств не столько для улучшения сна, сколько для устранения неприятных проявлений синдрома отдачи.

Снотворный эффект средств длительного действия сохраняется на протяжении 3-4 нед систематического приема, эффект средства короткого действия оксазепама сохраняется в течение 3-14 дней. Ни одно из проведенных исследований не подтвердило сохранения снотворного эффекта бензодиазепинов после 12 нед регулярного употребления.

Производные бензодиазепина в снотворных дозах обычно не нарушают дыхания, вызывают лишь легкую артериальную гипотензию и тахикардию. При заболеваниях легких создается опасность гиповентиляции и гипоксемии, так как снижаются тонус дыхательной мускулатуры и чувствительность дыхательного центра к углекислому газу.

Соединения бензодиазепинового ряда как центральные миорелаксанты могут ухудшать течение периферического обструктивного ночного апноэ-гипопноэ. Этот синдром встречается у 2-9% населения, чаще у мужчин старше 40 лет с избыточной массой тела. При ночном апноэ (от греч. *apnoia* - «отсутствие дыхания») дыхательный поток прекращается или становится ниже 20% исходного, при гипопноэ - ниже 50% исходного потока. Число эпизодов составляет не менее 15 в течение 1 ч, их продолжительность - 10-40 с.

При синдроме периферического ночного апноэ-гипопноэ возникает окклюзия верхних дыхательных путей вследствие дисбаланса движений мышц - дилататоров язычка, мягкого нёба

и глотки при сохранении дыхательных движений<sup>1</sup>. Прекращается поступление воздуха в дыхательные пути, что сопровождается храпом.

В конце эпизода спящий из-за гипоксии переходит в состояние «полупробуждения» с повышением тонуса мышц и возобновлением дыхания. Обструктивное ночное апноэ-гипопноэ сопровождается тревогой, депрессией, императивной сонливостью днем, утренней головной болью, энурезом, артериальной и легочной гипертензией, аритмией, стенокардией, нарушением мозгового кровообращения, вторичной полицитемией, периферическими отеками, сексуальными проблемами. При обструктивном ночном апноэ-гипопноэ частота нефатальных сердечно-сосудистых осложнений повышается в 4-5 раз, фатальных - увеличивается втрое, мозгового инсульта - вдвое. Водители, страдающие обструктивным ночным апноэ-гипопноэ, попадают в дорожно-транспортные происшествия в 4-6 раз чаще, чем здоровые люди. Риск аварий при этом синдроме даже выше, чем при алкогольном опьянении.

Снотворные средства группы бензодиазепаина хорошо всасываются при приеме внутрь, связь с белками плазмы составляет 70-99%. Концентрация в спинномозговой жидкости такая же, как в крови. В молекулах нитразепама и флунитразепама сначала нитрогруппа восстанавливается в аминогруппу, затем аминогруппа ацетируется. Оксазепам связывается с глюкуроновой кислотой (см. схему в лекции 26).

Производные бензодиазепаина противопоказаны при наркомании, дыхательной недостаточности, периферическом обструктивном апноэ-гипопноэ, миастении, закрытоугольной глаукоме, беременности, грудном вскармливании. Их назначают с осторожностью при холестатическом гепатите, почечной недостаточности, органических поражениях головного мозга, обструктивных заболеваниях легких, депрессии, предрасположенности к лекарственной зависимости.

Новые аналоги производных бензодиазепаина

Производное циклопирролона зопиклон, производное имидазопиридина золпидем и производное пиразолопиперидина залеплон (так называемые Z-препараты) усиливают ГАМК-ергическое торможение в лимбической системе, поскольку служат лигандами аллостерических бензодиазепиновых рецепторов в комплексе ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, содержащего  $\alpha_1$ -субъединицу.

Аналоги производных бензодиазепаина оказывают селективное снотворное действие, не нарушают физиологической структуры сна и биоритмологического типа, не образуют активных метаболитов. При их приеме не возникает ощущения «искусственности» сна, не снижаются работоспособность, скорость психических реакций, бдительность. Регулирующее влияние на сон сохраняется в течение недели после прекращения приема, синдром отдачи не возникает (возможно ухудшение сна только в первую ночь после отмены). В больших дозах зопиклон проявляет противотревожные и противосудорожные свойства.

Новые аналоги производных бензодиазепаина быстро всасываются из кишечника. Зопиклон и золпидем имеют биодоступность при приеме внутрь около 70%. Биодоступность залеплона уменьшена до 30% вследствие пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы для зопиклона составляет 45%, золпидема - 92%, залеплона - 60%. Z-препараты хорошо проникают через гистогематические барьеры, включая ГЭБ и плаценту. Зопиклон при участии изофермента 3A4 преобразуется в печени в N-оксид со слабой фармакологической активностью и еще в два других неактивных метаболита. Метаболиты выводятся с мочой (80%) и желчью (16%). Золпидем окисляется тем же изоферментом в три неактивных вещества, которые выводятся с мочой и желчью, 1% дозы выводится в неизменном виде с мочой. Залеплон окисляется альдегиддегидрогеназой и в меньшей степени - изоферментом 3A4 с образованием неактивных метаболитов. Метаболиты залеплона конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой. Только 1% его дозы выводится в неизменном виде. Период полуэлиминации зопиклона составляет 5 ч, золпидема - 2 ч, залеплона - 1 ч. У лиц старше 70 лет и при заболеваниях печени элиминация замедляется, на фоне почечной недостаточности - изменяется незначительно.

<sup>1</sup> При центральном апноэ дыхательные усилия отсутствуют вследствие временного прекращения поступления нервных импульсов от дыхательного центра.

Зопиклон и золпидем лишь при приеме в больших дозах вызывают у 1-2% пациентов головокружение, сонливость, депрессию, раздражительность, спутанность сознания,

антероградную амнезию и зависимость. При приеме зопиклона 30% больных жалуются на горечь и сухость во рту. Побочные эффекты залеплона соответствуют действию плацебо.

Z-препараты противопоказаны при дыхательной недостаточности, обструктивном ночном апноэ-гипопноэ, тяжелых заболеваниях печени, беременности, детям до 15 лет. В период грудного вскармливания запрещено применение зопиклона (концентрация в грудном молоке составляет 50% уровня в крови), допустимо осторожное использование золпидема и залеплона (концентрация в грудном молоке - 0,02% уровня в крови).

### **Производные этаноламина**

Доксиламин блокирует  $H_1$ -рецепторы и м-холинорецепторы в ретикулярной формации. Укорачивает I и удлиняет II стадию медленного сна, не изменяет продолжительности III и IV стадии и быстрого сна, сокращает общую продолжительность ночных пробуждений, ослабляет возвратную инсомнию, возникающую после прекращения приема других снотворных средств. Доксиламин обладает незначительным дневным последствием, хотя его период полуэлиминации составляет 11-12 ч. Выводится в неизменном виде (60% дозы) и в форме неактивных метаболитов с мочой и желчью. Побочные эффекты доксиламина, обусловленные блокадой периферических м-холинорецепторов, включают сухость во рту, ослабление аккомодации, запор, дизурию, повышение температуры тела. У пожилых доксиламин может вызывать делирий. Он противопоказан при периферическом обструктивном апноэ-гипопноэ, закрытоугольной глаукоме, уретропростатических заболеваниях, детям до 15 лет. На период приема доксиламина прекращают грудное вскармливание.

### **Производные алифатического ряда**

Натрия оксibuтират преобразуется в ГАМК. В качестве снотворного средства его принимают внутрь. Длительность вызываемого им сна вариabельна и колеблется от 2-3 до 6-7 ч. Это оценивается как недостаток. Механизм действия натрия оксibuтирата рассмотрен в лекции 18.

Структура сна при приеме натрия оксibuтирата мало отличается от физиологической. В границах нормальных колебаний возможно удлинение быстрого сна и IV стадии медленного сна. Последствие и синдром отдачи нехарактерны.

### **Барбитураты**

В группе барбитуратов сохранил относительное значение фенобарбитал. Он вызывает сон через 30-40 мин, снотворный эффект сохраняется в течение 6-8 ч.

Барбитураты являются лигандами барбитуратных рецепторов. В малых дозах они аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. При этом удлиняется время открытия хлорных каналов, увеличивается поступление в нейроны анионов хлора, развиваются гиперполяризация и торможение нейронов. В больших дозах барбитураты прямо активируют ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Кроме того, они тормозят выделение возбуждающих медиаторов ЦНС - ацетилхолина и глутаминовой кислоты, блокируют AMPA-рецепторы.

Барбитураты подавляют ретикулярную формацию среднего мозга, что способствует наступлению сна. Угнетают также гипногенную систему заднего мозга, отвечающую за быстрый сон. В итоге преобладает синхронизирующее влияние на кору больших полушарий системы медленного сна - таламуса, переднего гипоталамуса и ядер шва.

Барбитураты облегчают засыпание, увеличивают общую продолжительность сна. В картине сна преобладают II и III стадии медленного сна, сокращаются поверхностная I и глубокая IV стадии медленного сна и быстрый сон. Дефицит быстрого сна имеет нежелательные последствия. Возможно развитие повышенной тревожности и даже психоза. Прекращение приема барбитуратов сопровождается гиперпродукцией быстрого сна с частыми пробуждениями, кошмарными сновидениями, чувством непрекращающейся умственной деятельности. Вместо 4-5 эпизодов быстрого сна за ночь возникает от 10-15 до 25-30 эпизодов. При приеме барбитуратов в течение 5-7 дней физиологическая структура сна восстанавливается только через 5-7 нед после отмены. Страх перед этими нарушениями вызывает формирование психологической зависимости.

Барбитураты являются индукторами ферментов метаболизма. Они вдвое ускоряют биотрансформацию стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, витаминов D, K, фолиевой кислоты и лекарственных средств с метаболическим клиренсом. Индукция

сопровождается развитием рахитоподобной остеопатии, геморрагий, макроцитарной анемии, тромбоцитопении, метаболической несовместимости при комбинированной фармакотерапии. Барбитураты повышают активность алкогольдегидрогеназы и синтазы  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты. Последний эффект опасен обострением порфирии.

Несмотря на индуцирующее влияние, фенобарбитал подвергается материальной кумуляции (период полуэлиминации - 100 ч) и оказывает последствие в виде сонливости, депрессии, слабости, нарушения координации движений, головной боли, рвоты. Пробуждение происходит в состоянии легкой эйфории, вскоре сменяемой раздражительностью и гневом. Фенобарбитал противопоказан при периферическом обструктивном апноэ-гипопноэ, тяжелых заболеваниях печени и почек, порфирии, миастении, выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, миокардите, тяжелой ИБС, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, закрытоугольной глаукоме, алкоголизме, индивидуальной непереносимости. При болевой инсомнии он вызывает делирий, усиливая восприятие боли.

### **ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ**

Инсомния - нарушения засыпания, продолжительности, консолидации или качества сна. Эти нарушения сопровождаются ухудшением дневного психофизиологического функционирования. Люди, страдающие инсомнией, жалуются на сонливость в дневное время, повышенную тревожность, депрессию, утреннюю головную боль, головокружение, артериальную гипертензию (преимущественно утреннюю и диастолическую), желудочно-кишечные расстройства. У них затруднена концентрация внимания, ослаблены память, мотивации и инициатива. Инсомния имеет также социальные последствия: у лиц, страдающих инсомнией, работоспособность снижается вдвое.

Этиологические факторы инсомнии разнообразны: перемена часовых поясов, внешние неблагоприятные условия, эмоциональный стресс, тревожно-фобический синдром, депрессия, шизофрения, злоупотребление алкоголем, эндокринно-обменные заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, органические заболевания мозга, боль, патологические синдромы во сне (ночное апноэ-гипноэ, двигательные расстройства типа миоклонуса). Нельзя считать инсомнией сознательный отказ от сна у интенсивно работающих членов индустриального общества, студентов во время экзаменационной сессии.

Известны следующие клинические варианты инсомнии.

- Пресомническая (ранняя) инсомния - характеризуется затруднением засыпания с удлинением времени наступления сна более чем на 2 ч. Больные жалуются, что желание спать улетучивается, как только они оказываются в постели, появляются тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную позу, наступающая дремота прерывается малейшим звуком, физиологическими миоклониями. У таких больных формируются боязнь постели, ритуалы отхода ко сну.

- Интрасомническая (средняя) инсомния проявляется частыми ночными пробуждениями, после которых сложно заснуть, возникает ощущение поверхностного сна.

- Постсомническая (поздняя) инсомния - характеризуется мучительными ранними пробуждениями, когда человек, хотя и чувствует себя невыспавшимся, все равно не может заснуть.

Пресомнические нарушения характерны для людей молодого возраста, интрасомнические - для людей среднего трудоспособного возраста, особенно для женщин с тревожно-мнительными эмоциональными расстройствами. Постсомническая инсомния чаще возникает у пожилых, страдающих нарушениями мозгового кровообращения и депрессией. К острым инсомниям относят нарушения сна продолжительностью менее 3 нед, хронические инсомнии длятся более 3 нед.

Больные говорят об инсомнии, если субъективная продолжительность сна составляет менее 5 ч в течение трех ночей подряд. В ситуациях, когда длительность сна нормальная, но его качество изменено, больные также характеризуют свое состояние как инсомнию. При пресомнической инсомнии возникают частые переходы из I и II стадий медленного сна к бодрствованию. У страдающих интрасомнической инсомнией медленный сон переходит на поверхностный регистр с уменьшением глубоких III и IV стадий, снижен порог пробуждения, затруднено засыпание после эпизода пробуждения, увеличена двигательная активность.

Особенно тяжело переносится преобладание в структуре сна быстрой фазы с кошмарными сновидениями, чувством разбитости, отсутствием отдыха.

Предложено несколько принципов лечения инсомнии.

- Лечение всегда начинают с гигиенических мероприятий, поведенческой терапии: стремятся устранить соматизированное напряжение, избегают неприятных ассоциаций, внешних источников раздражения, ограничивают время пребывания в постели без засыпания, отказываются от дневного сна. Эти мероприятия можно сочетать с приемом растительных седативных средств.

- Предпочтительно применение новых аналогов производных бензодиазепаина с коротким эффектом (зопиклона, золпидема, залеплона) или доксиламина.

- При эпизодической инсомнии снотворные средства назначают по необходимости.

- Желательно назначать снотворные средства в минимальных дозах в прерывистом режиме - через день, 2 дня, только на выходные.

- Продолжительность курса терапии не должна превышать 3 нед (оптимально - 10-14 дней). При потребности в длительном лечении проводят «лекарственные каникулы» (перерывы в назначении): препараты отменяют на 1-2 мес, снижая дозу на 25% за четверть длительности периода отмены.

- Людям старшего возраста рекомендуют принимать снотворные средства в половинной дозе, особенно тщательно контролируют взаимодействие снотворных средств с другими лекарствами, учитывают нарушения когнитивных функций, удлинение периода полуэлиминации, большую опасность кумуляции, синдрома отдачи, лекарственной зависимости<sup>1</sup>.

- В случаях обструктивного ночного апноэ-гипопноэ прием снотворных средств недопустим.

- Если объективно регистрируемая продолжительность сна составляет не менее 6 ч, при субъективной неудовлетворенности качеством сна (искаженном восприятии сна или парадоксальной инсомнии, агнозии сна) вместо фармакотерапии применяют психотерапию.

Наиболее успешно поддается лечению пресомническая инсомния. Для ускорения засыпания применяют бензодиазепины короткого действия (оксазепам), новые снотворные средства (зопиклон, золпидем, залеплон или доксиламин). При интрасомнической инсомнии с кошмарными сновидениями и вегетативными реакциями используют седативные анксиолитики (диазепам, феназепам). Лечение постсомнических расстройств у больных депрессией проводят с помощью антидепрессантов, обладающих седативным эффектом (амитриптилина, миансерина, тразодона). При этом учитывают, что эффект антидепрессантов наступает через несколько недель терапии. Постсомническую инсомнию на фоне церебрального атеросклероза лечат снотворными средствами длительного действия (нитразепамом, флунитразепамом) в сочетании с лекарственными средствами, улучшающими кровоснабжение головного мозга (винпоцетином, танаканом<sup>▲</sup>).

<sup>1</sup> С возрастом значительно сокращаются IV стадия медленного сна и быстрый сон, удлиняется время засыпания, на 20% возрастает число ночных пробуждений, сон становится поверхностным и прерывистым, с повышенной двигательной активностью, ранним утренним пробуждением и чувством неудовлетворенности днем.

Серьезную проблему инсомния создает при привыкании к снотворным средствам бензодиазепинового ряда. Таким больным потребуются постепенный перевод на прием новых аналогов производных бензодиазепаина и затем на использование растительных седативных средств и глицина. При инсомнии на фоне психических заболеваний назначают психотропные средства с седативным эффектом в сочетании со снотворными средствами. После развития эффектов психотропных средств снотворные средства отменяют. При инсомнии, сопровождающей соматические и неврологические заболевания, снотворные средства принимают коротким курсом, например рекомендуют назначать доксиламин .

При инсомнии в связи с плохой адаптацией к перемене часового пояса можно использовать мелатонин в сочетании с препаратами витамина B<sub>6</sub> (пиридоксин). Естественная секреция мелатонина возрастает в темное время суток. Он повышает синтез ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, участвует в терморегуляции, оказывает

антиоксидантное действие, стимулирует иммунитет (активирует Т-хелперы, естественные киллеры, продукцию интерлейкинов). Пиридоксин способствует выработке мелатонина в эпифизе, необходим для синтеза ГАМК и серотонина. При приеме мелатонина следует избегать яркого освещения в помещении для сна. Мелатонин противопоказан при лейкозах, аутоиммунных заболеваниях, сахарном диабете, эпилепсии, депрессии, беременности, грудном вскармливании.

Снотворные средства не назначают амбулаторно летчикам, водителям транспорта, строителям, работающим на высоте, операторам, выполняющим ответственную работу, и другим людям, профессия которых требует быстрых психических и двигательных реакций, а также при беременности и грудном вскармливании.

### **ОТРАВЛЕНИЕ СНОТВОРНЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Острое отравление снотворными средствами

Производные бензодиазепаина обладают большой широтой терапевтического действия и редко вызывают острые отравления с летальным исходом. При отравлении сначала возникают галлюцинации, расстройства артикуляции, нистагм, атаксия, мышечная атония, затем наступают сон, угнетение дыхания, сердечной деятельности, сосудистый коллапс, кома.

Специфический антидот снотворных средств и анксиолитиков этой группы - конкурентный антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. В дозе 1,5 мг он занимает 50% рецепторов бензодиазепаина, а 15 мг флумазенила полностью блокируют бензодиазепиновый аллостерический центр в ГАМК<sub>A</sub>-рецепторном комплексе. Период полуэлиминации флумазенила короткий (0,7-1,3 ч) вследствие интенсивной биотрансформации в печени. Флумазенил вводят внутривенно медленно, стараясь избежать симптомов быстрого пробуждения (возбуждения, дезориентации, судорог, тахикардии, рвоты). При отравлении бензодиазепинами длительного действия флумазенил вводят повторно. У больных эпилепсией он может вызывать приступ судорог, при зависимости от производных бензодиазепаина - абстинентный синдром, при психозах - их обострение.

Отравление барбитуратами протекает наиболее тяжело. Оно возникает при случайной («лекарственный автоматизм») или намеренной (попытка самоубийства) передозировке. Летальная доза составляет для барбитуратов короткого действия 2-3 г, для барбитуратов длительного действия - 4-5 г.

Клиническая картина интоксикации барбитуратами характеризуется сильным угнетением ЦНС.

- Сон, переходящий в кому типа наркоза, гипотермия, сужение зрачков (при сильной гипоксии зрачки расширяются), угнетение рефлексов - роговичного, зрачкового, болевых, тактильных, сухожильных (при отравлении опиоидными анальгетиками сухожильные рефлексы сохранены и даже усилены).

- Угнетение дыхательного центра (снижается чувствительность к углекислому газу и ацидозу, но не к рефлекторным гипоксическим стимулам от каротидных клубочков).

- Бронхорея с картиной отека легких (повышенная секреторная активность бронхиальных желез не обусловлена увеличенным парасимпатическим влиянием на бронхи и не устраняется атропином).

- Нарушение диссоциации оксигемоглобина, гипоксия, ацидоз.

- Ослабление сердечной деятельности вследствие блокады натриевых каналов кардиомиоцитов и нарушения биоэнергетики.

- Сосудистый коллапс, вызванный угнетением сосудодвигательного центра, блокадой н-холинорецепторов симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и миотропным спазмолитическим действием на сосуды.

- Преренальная анурия как результат артериальной гипотензии. Осложнения при отравлении барбитуратами: ателектаз, пневмония, отек мозга, почечная недостаточность, некротизирующий дерматомиозит. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

В качестве неотложной помощи проводят реанимационные мероприятия, направленные на ускорение элиминации яда. Выведение фенобарбитала - барбитурата с почечным клиренсом - ускоряют с помощью гемодиализа (элиминация повышается в 45-50 раз), гемосорбции, при сохраненной функции почек - форсированного диуреза. Для форсированного диуреза

необходимы водная нагрузка и внутривенное введение мочегонных средств (маннитола, фуросемида, буметанида). Осмотический диуретик маннитол вливают сначала струйно, затем капельно в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида попеременно. Сильнодействующие диуретики фуросемид и буметанид вводят в 5% растворе глюкозы. Для коррекции электролитного состава и pH крови внутривенно вводят калия хлорид и натрия гидрокарбонат.

Натрия гидрокарбонат создает в первичной моче щелочную среду, при этом фенобарбитал как слабая кислота диссоциирует на ионы, утрачивает растворимость в липидах и способность к реабсорбции. Его элиминация ускоряется в 8-10 раз.

В первые 4 ч после отравления промывают желудок с натрия гидрокарбонатом и активированным углем (1 г активированного угля адсорбирует 300-350 мг фенобарбитала). Спустя 4-6 ч, когда можно ожидать раскрытия пилорического сфинктера, промывание противопоказано из-за опасности всасывания в кишечнике растворенного в воде барбитурата.

Внутривенно вливают пирарцетам, адреномиметики, допамин, кровезаменители. При коме проводят ИВЛ. Аналептики (бемегрид, кофеин, никетамид) при легких отравлениях не требуются, а при тяжелых опасны, так как вызывают судороги и неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде.

Хроническое отравление снотворными средствами

Производные бензодиазепаина вызывают психическую, физическую зависимость и привыкание. Прекращение их приема сопровождается развитием абстинентного синдрома в виде раздражительности, страха, нервозности, нарушения засыпания, потливости, боли в мышцах.

Наркомания, при которой предметом злоупотребления служат барбитураты, называется барбитуратизмом. Различают первичный барбитуратизм, когда снотворные средства принимают с осознанной целью получения эйфории, и симптоматический вторичный барбитуратизм, когда барбитураты первоначально назначают для лечения инсомнии.

Вторичный барбитуратизм развивается через 2-6 мес от начала ежедневного приема барбитуратов в терапевтических дозах. Длительное употребление барбитуратов вызывает индукцию ферментов биотрансформации в печени, что приводит к привыканию. Последующий прием в больших дозах сопровождается не только утратой седативного и снотворного эффектов, но и появлением эйфории.

Первичный барбитуратизм возникает при применении некоторых барбитуратов (амобарбитала, секобарбитала в высоких дозах). Для барбитуратизма характерны психическая, физическая зависимость и привыкание (в результате индукции ферментов). Симптомы наркомании - брадипсихия (замедленное мышление, речь), фрагментарное восприятие, снижение рефлексов и мышечного тонуса. Абстинентный синдром в легких случаях проявляется инсомнией, возбуждением, тремором. В тяжелых случаях возникают острый психоз и судороги.

## **Лекция 21. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Противоэпилептические средства предупреждают и снижают по частоте и интенсивности судорожные припадки и их эквиваленты при эпилепсии. Они также оказывают терапевтическое действие при мании, нейропатической боли, мигрени, эссенциальном треморе, возбуждении и агрессии у больных деменцией.

Эпилепсия характеризуется не спровоцированными определенной причиной, повторяющимися (два и более) приступами судорог или прогрессирующими неврологическими нарушениями, которые коррелируют со стойкой фокальной или генерализованной эпилептической активностью на ЭЭГ.

Эпилепсия - не однородное заболевание, а множество патологических состояний, различающихся по этиологии, патогенезу, тяжести течения, ответу на противоэпилептическую терапию и прогнозу. Известны более 40 типов эпилептических припадков, которые подразделяют на парциальные (фокальные) и генерализованные (табл. 21-1). На долю

парциальной эпилепсии приходится 80-85% случаев, генерализованная эпилепсия составляет 5-6% случаев.

Патогенез эпилепсии обусловлен функционированием в головном мозге эпилептогенного очага. Он состоит из  $10^3$ - $10^5$  нейронов, мембрана которых в межприступном периоде находится в состоянии деполяризованного сдвига вследствие постоянной активации натриевых, кальциевых и калиевых каналов. Эти нейроны, спонтанно генерируя высокочастотные потенциалы действия, образуют гиперсинхронный разряд. В центре эпилептогенного очага находятся нейроны с постоянной эпилептической активностью, по периферии локализованы «дремлющие» нейроны. Их включение в импульсную активность повышает мощность гиперсинхронного разряда. Чаще всего эпилептогенный очаг формируется в структурах с низким порогом возбуждения - медиобазальных отделах коры больших полушарий, гиппокампе, амигдале, таламусе, ретикулярной формации среднего мозга.

Эпилептические парциальные припадки - результат патологической нейрональной активности отдельной зоны одного полушария головного мозга. Эпилептическая активность может распространяться на другие участки головного мозга (вторичная генерализация).

Первично-генерализованные припадки обусловлены патологической нейрональной активностью, исходящей одновременно из обоих полушарий. При прогрессирующем течении эпилепсии развивается тотальная эпилептизация нейронов («эпилептический мозг»).

Систему противозепилептической защиты составляют структуры с хорошо функционирующей системой ГАМК-ергического торможения: фронтоорбитальная кора, стриатум, мозжечок, ретикулярная формация моста. Они генерируют медленные волны, подавляющие эпилептические разряды.

Таблица 21-1. Формы эпилепсии и средства для их терапии

Формы эпилепсии	Клиническая картина	радиционные средства*	новые средства*
<b>Парциальные припадки</b>			
Простые припадки	Различные симптомы в зависимости от локализации эпилептогенного очага в одном полушарии головного мозга (например, при очажной активности в моторной коре - ригидные подергивания мышц, при очажной активности соматосенсорной коры - парестезия); сознание сохранено; продолжительность - 20-30 с	Карбамазепин, Феноин, Барбитал, Валпроевая кислота, Барбитал	Левитирацетам, Карбамазепин, Топирамид, Этосуламид, Фенитоин, Валпроат
Сложные припадки	Потеря сознания на 0,5-2 мин с неконтролируемыми движениями, выворачивание, выворачивающие движения	Карбамазепин, Феноин, Барбитал, Валпроевая кислота	Левитирацетам, Карбамазепин, Фенитоин, Топирамид, Этосуламид
Психомоторные припадки	Умеренное помрачение сознания с стереотипными и неосознанными, фиксированными поступками, о которых больной не помнит	Карбамазепин, Феноин, Барбитал, Фенитоин, Валпроевая кислота	Левитирацетам, Карбамазепин, Фенитоин, Топирамид, Этосуламид
<b>Генерализованные припадки</b>			
Тонико-клонический приступ (большой приступ, <i>grand mat</i> )	Потеря сознания, аура (сенсорная, вегетативная, психическая в зависимости от локализации эпилептогенного очага), тонические судороги с остановкой дыхания, клонические судороги; продолжительность - 1-2 мин	Валпроевая кислота, Фенитоин, Барбитал, Карбамазепин, Фенитоин, Валпроевая кислота, Барбитал	Левитирацетам, Топирамид, Валпроат
Абсанс (малый приступ, <i>petit mat</i> )	Потеря сознания с остановкой взгляда, кратковременные судороги (кивки, моргания); продолжительность - около 30 с	Валпроевая кислота, Этиксимид, Зепам	Топирамид, Валпроат

Идиоклонус- псия	ратковременные (иногда в течение 1 с) пные сокращения мышц одной ности или генерализованные сокращения без потери сознания	лоназепам, роевая кислота, барбитал	еветирацетам, амат
---------------------	---	---	-----------------------

\* Противозэпилептические средства перечислены в порядке уменьшения эффективности.

Причинами высокой заболеваемости эпилепсией в детском возрасте являются морфологические и функциональные особенности головного мозга детей: значительная гидратация, неполная миелинизация, большая длительность потенциалов действия, медленная активация калиевых каналов во время реполяризации, преобладание возбуждающих глутаматергических синапсов, активирующий эффект ГАМК. Эпилептическая активность нарушает функционирование нервной системы и вызывает задержку психомоторного и психоречевого развития ребенка.

Парциальные эпилептические припадки возникают как следствие высокочастотных потенциалов действия, вызванных входящим током  $Na^+$ . Во время потенциала покоя натриевые каналы закрыты (закрыты наружные активационные и внутриклеточные инактивационные ворота); при деполяризации каналы открываются (открыты оба типа ворот); в период реполяризации натриевые каналы находятся в инактивированном состоянии (активационные ворота открыты, инактивационные - закрыты).

Противозэпилептические средства, оказывающие лечебное действие при парциальных простых и сложных припадках (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат, лакосамид, зонисамид) пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов и замедляют реполяризацию. Это отодвигает наступление следующего потенциала действия и приводит к более редкой генерации разрядов в нейронах.

При абсансах очаг судорожной активности локализован в таламусе. Нейроны таламуса генерируют потенциалы действия с частотой 3 Гц в результате входа  $Ca^{2+}$  через потенциалозависимые каналы Т-типа (от англ. *transient* - «преходящий, кратковременный»). Таламические импульсы активируют кору больших полушарий. Ионы кальция обладают нейротоксичностью, и увеличение их внутриклеточной концентрации создает опасность прогрессирующего нарушения психики.

Противозэпилептические средства, эффективные при абсансах (этосуксимид, вальпроевая кислота), блокируют Т-каналы, подавляют развитие потенциалов действия кальциевого типа в таламусе, устраняют их активирующее воздействие на кору, обладают нейропротективным влиянием.

При эпилепсии нарушается функция тормозящих ГАМК-ергических синапсов, преобладают эффекты возбуждающего медиатора - глутаминовой кислоты. Ослабление ГАМК-ергического торможения всего на 20% сопровождается развитием судорожных припадков.

Фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, клоназепам и топирамат потенцируют ГАМК-ергическое торможение, вызываемое ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. Эти рецепторы, открывая хлорные каналы нейронов, увеличивают входящий ток  $Cl^-$ , что сопровождается гиперполяризацией мембраны.

Вальпроевая кислота активирует фермент, катализирующий образование ГАМК из глутаминовой кислоты, - глутаматдекарбоксилазу, а также ингибирует ферменты инактивации ГАМК - ГАМК-амино-трансферазу и дегидрогеназу янтарного полуальдегида. В итоге вальпроевая кислота способствует значительному накоплению ГАМК в головном мозге.

Ламотриджин, габапентин и прегабалин уменьшают выделение глутаминовой кислоты. Топирамат является антагонистом возбуждающих каинатных и AMPA-рецепторов глутаминовой кислоты.

Противозэпилептические средства с преимущественным воздействием на ГАМК-ергическое торможение вызывают седативный эффект. Напротив, антагонисты глутаминовой кислоты характеризуются активирующим действием.

Леветирацетам связывается с белком SV2A синаптических пузырьков нейронов коры больших полушарий, гиппокампа, таламуса, мозжечка. Этот белок, взаимодействуя с белком

пресинаптической мембраны аксонов синапстостигмином, регулирует выделение нейромедиаторов. Леветирацетам также блокирует рецепторы глутаминовой кислоты.

Противоэпилептические средства подавляют энергопродукцию в эпилептогенном очаге.

Таким образом, противоэпилептические средства предназначены для патогенетической терапии эпилепсии (табл. 21-2).

Наиболее тяжелую форму эпилепсии составляет эпилептический статус. Это однократный приступ продолжительностью 30 мин или повторяющиеся в течение 30 мин и более приступы, когда между приступами сохраняются неврологические нарушения. Заболеваемость эпилептическим статусом достигает 0,02%, он чаще встречается и более опасен у детей и пожилых людей. Эпилептический статус может протекать в форме тонико-клонических, миоклонических судорог, абсансов и парциальных приступов. При судорожных формах статус в 6-20% случаев заканчивается смертью от паралича дыхательного центра, отека легких, гипертермии, острой сердечной и почечной недостаточности, сосудистого коллапса, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Таблица 21-2. Механизмы действия противоэпилептических средств

Механизм действия	традиционные противоэпилептические средства	новые противоэпилептические средства
блокада натриевых каналов нейронов	фенитоин, вальпроєвая кислота	окскарбазепин, эскарбазепина, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, лакосамид, зонисамид
блокада кальциевых каналов нейронов	этоксимид, вальпроєвая кислота	эгапентин, прегабалин, леветирацетам, топирамат, зонисамид
усиление ГАМК-ергического торможения	фенобарбитал, барбитал, топирамат, клоназепам	эгапентин, топирамат, зонисамид
уменьшение матергического возбуждения		окскарбазепин, габапентин, прегабалин, ламотриджин, топирамат

Больных с эпилептическим статусом госпитализируют в нейрореанимационные отделения. Для купирования эпилептического статуса лекарственные средства вводят внутривенно. При статусе тонико-клонических и парциальных приступов используют в первую очередь фенитоин или фенобарбитал, альтернативой служат средства группы бензодиазепинов (диазепам, лоразепам, клоназепам) или вальпроєвая кислота (депакин<sup>®</sup>). При продолжающемся эпилептическом статусе необходим ингаляционный наркоз с помощью гексобарбитала или натрия оксибутирата, в крайнем случае проводят ингаляционный наркоз на фоне миорелаксантов и ИВЛ. Эпилептический статус абсансов купируют инъекциями диазепама. При эпилептическом статусе миоклонических приступов применяют клоназепам и пирарцетам в высокой дозе.

В классификации эпилепсии выделяют эпилептическую энцефалопатию. Она объединяет те формы эпилептических синдромов, при которых эпилептическая активность в межприступный период вызывает выраженную мозговую дисфункцию в виде прогрессирующей депрессии, повышенной тревожности, эмоциональной нестабильности, нарушений памяти и речи. Большое значение в формировании психических нарушений имеет дегенерация нейронов, несущих рецепторы возбуждающих нейромедиаторов. Многие противоэпилептические средства оказывают влияние на психику больных (табл. 21-3).

Таблица 21-3. Психотропное действие противоэпилептических средств

психотропный эффект	противоэпилептические средства
антидепрессивный	фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, эскарбазепина, ламотриджин
стабилизация настроения	вальпроєвая кислота
противотревожный	эгапентин, прегабалин
риск развития депрессии и галлюцинации	фенитоин, барбитураты, леветирацетам

В XIX в. для лечения эпилепсии применяли бромиды в больших дозах. В 1912 г. для этой цели был предложен фенобарбитал. Его снотворное действие побуждало к поиску средства с селективным противосудорожным эффектом. Таким средством стал фенитоин. Его открыли Трейси Патнэм и Н. Хьюстон Мерритт в 1938 г. в процессе скрининга многих соединений на модели тонико-клонического эпилептического припадка (максимальный электрошок). До 1965 г. в медицинскую практику вошли средства терапии абсансов триметадиян и этосуксимид, после 1965 г. были созданы карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, габапентин. Новые противоэпилептические средства обладают несколькими механизмами действия, между которыми возникает синергизм. Это увеличивает лечебный эффект при резистентных к фармакотерапии формах эпилепсии и снижает риск аггравации припадков. Новые антиконвульсанты оказывают также благоприятное влияние на психику больных эпилепсией. Леветирацетам применяют с 2000 г., прегабалин как противоэпилептическое средство зарегистрирован в 2005 г.

### **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ**

Больные эпилепсией лечатся у семейных врачей и врачей общей практики, если нет резистентности к терапии и сопутствующих тяжелых расстройств, требующих специализированной помощи невролога, психиатра или эпилептолога. Целями фармакотерапии служат полное прекращение припадков (контроль над приступами) без нервно-психических и соматических побочных явлений, улучшение качества жизни и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов. Нельзя добиваться устранения припадков любой ценой. «Цена», т.е. побочные эффекты противоэпилептических средств, не должна превышать выгоду, получаемую пациентом от лечения. В отдельных случаях сохранение редких припадков с минимальными клиническими проявлениями или даже более частых припадков, не представляющих опасности для больного, оказывается более целесообразным, чем увеличение дозы или количества принимаемых противо-эпилептических средств, что ведет к снижению качества жизни.

Противоэпилептические средства назначают на длительный срок (иногда пожизненно) для профилактики припадков, начиная со второго. Эпилептические припадки, за исключением эпилептического статуса, не купируют.

Идеальное противоэпилептическое средство должно быть потенциально эффективным при припадках любых типов и в то же время иметь свою мишень - типы и формы припадков, при которых его действие наиболее выражено. Около 35% больных получают вальпроевую кислоту, 25% - карбамазепин, на каждое средство других групп приходится не более 10-15%. Неверный выбор первого противоэпилептического средства может вызвать резистентность к другим препаратам.

При лечении эпилепсии придерживаются нескольких принципов.

- По возможности проводят монотерапию с учетом формы эпилепсии, типа припадков, индивидуальной переносимости противоэпилептического средства, функций печени и почек. Комбинирование противоэпилептических средств не всегда повышает эффективность лечения (из-за индукции биотрансформации ксенобиотиков) и может даже способствовать аггравации припадков.

- Политерапия (не более трех препаратов) может понадобиться при неэффективности лечения одним противоэпилептическим средством (всегда при эпилептической энцефалопатии). После достижения контроля над приступами возможен переход на монотерапию.

- Замену неэффективного противоэпилептического средства другим проводят плавно, повышая дозу альтернативного средства без отмены основного. Если средство второго выбора дало лечебный эффект, первое средство отменяют с возвратом к монотерапии.

- Терапевтические дозы противоэпилептических средств устанавливают, ориентируясь на клинический эффект, показатели ЭЭГ и концентрацию в крови<sup>1</sup> (терапевтический лекарственный мониторинг).

- Титрование дозы большинства противоэпилептических средств (начинают с минимальной дозы и медленно ее увеличивают) проводят в течение 4 нед, при лечении фенобарбиталом, топираматом, ламотриджином - на протяжении 6-8 нед (подбор эффективной дозы облегчается при частых припадках).

- Эффективность терапии оценивают только спустя несколько недель постоянного приема лекарственного средства. Лечение считают эффективным, если количество приступов снизилось не менее чем на 50-75%.

- Фармакотерапию проводят непрерывно. При прекращении приема противосудорожных средств возникает срыв ремиссии, возможен эпилептический статус.

- У женщин в пубертатном периоде дозы противосудорожных средств повышают на 1/4-1/3, так как эстрогены способствуют развитию судорог (прогестерон оказывает противосудорожное действие). Следует учитывать риск развития синдрома поликистоза яичников, уменьшение эффективности противосудорожных средств на фоне приема противосудорожных препаратов.

- Во время беременности проводят монотерапию в минимальной эффективной индивидуальной дозе, практикуют частый дробный прием или назначают средства с контролируемым высвобождением. За 1 мес до зачатия и в течение I триместра беременности назначают фолиевую кислоту, так как прием большинства противосудорожных средств создает опасность пороков развития плода и кровотечения у новорожденных. Фенитоин вызывает пороки развития в 9% случаев, фенобарбитал - в 5%, карбамазепин - в 6%, вальпроевая кислота - в 11%.

<sup>1</sup> Особенно важно определять концентрацию в крови фенитоина, фенобарбитала, примидона, карбамазепина, ламотриджина, топирамата.

- У пожилых пациентов первую дозу противосудорожного средства уменьшают на 1/3-1/2, затем дозу постепенно наращивают, учитывают наличие неврологических, психических и соматических заболеваний, опасность усиления остеопороза, повышения концентрации холестерина в плазме, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

- Необходимо учитывать, что противосудорожные средства могут вызывать аггравацию приступов (учащение уже имеющихся приступов и появление новых форм эпилепсии).

Аггравация связана с особенностями фармакодинамики противосудорожных средств. При терапии этосуксимидом появляется опасность тонико-клонических и миоклонических приступов. Барбитураты способствуют аггравации абсансов. Фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин могут вызывать аггравацию абсансов и миоклонических атак, габапентин, прегабалин и ламотриджин - миоклонус-эпилепсии. Противосудорожная терапия может спровоцировать даже эпилептический статус.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

Лекарственные средства, эффективные при парциальных и тонико-клонических приступах

Фенитоин - производное гидантоина, эффективен при парциальных (простых, сложных, психомоторных) и тонико-клонических приступах.

Фенитоин пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов, что снижает частоту генерации потенциалов действия. Не обладает седативными и снотворными свойствами. В дозах, в 510 раз больших, чем терапевтические, потенцирует ГАМК-ергическое торможение.

Фенитоин является слабой кислотой и плохо растворяется в воде. После приема внутрь всасывается медленно и не полностью, подвергается пресистемной элиминации (биодоступность - 20-50%). Пик концентрации достигается через 3-12 ч после приема, 90-95% дозы связано с альбуминами плазмы. Хорошо проникает в ЦНС. Преобразуется при участии изоферментов цитохрома P-450 (преимущественно 2C9, 2C19, 3A4 и 3A5) печени в окисленные метаболиты (характеризуется нелинейной фармакокинетикой), 35-60% дозы выводится с мочой, 40-65% - с желчью. Период полуэлиминации при сывороточной концентрации фенитоина 10 мкг/мл составляет 6-24 ч, при увеличении концентрации - удлиняется.

Фенитоин обладает нейротоксичностью и гепатотоксичностью, вызывает гематологические нарушения. Он нарушает функции мозжечка и вестибулярной системы с развитием атаксии (неуверенной шаткой походки), головокружения, дизартрии, диплопии и нистагма. При длительном лечении фенитоином развивается атрофия мозжечка. Другие симптомы нежелательного воздействия фенитоина на ЦНС - расширение зрачков, паралич аккомодации, сонливость, депрессия, ухудшение памяти или, напротив, возбуждение, галлюцинации. У 30% больных, принимавших фенитоин, возникает периферическая нейропатия, повышается

активность печеночных ферментов в крови, у 20% возникают гиперплазия десен и огрубение лица из-за нарушения метаболизма коллагена (необходима тщательная гигиена полости рта).

Фенитоин может вызывать диспепсические расстройства, угнетает продукцию инсулина и вазопрессина (при его гиперсекреции). Аллергические реакции на фенитоин проявляются кожной сыпью, эксфолиативным дерматитом, лейкопенией вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопенией, аплазией костного мозга, лимфаденопатией, синдромом системной красной волчанки.

Фенобарбитал - барбитурат с выраженным снотворным эффектом, усиливает ГАМК-ергическое торможение, воздействуя на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК<sub>A</sub>-рецепторном комплексе. Уменьшает также выделение возбуждающих медиаторов, блокирует AMPA-рецепторы. Используется в сублингвальных дозах при тонико-клонических и парциальных припадках с вторичной генерализацией как препарат резерва в случаях неэффективности других противосудорожных средств. К снотворному влиянию фенобарбитала развивается привыкание при сохранении противосудорожной активности. Фенобарбитал обеспечивает защиту ЦНС от гемодинамических и гипоксических нарушений: способствует перераспределению крови в зоны ишемии, снижает потребность головного мозга в кислороде и риск отека мозга, уменьшает внутричерепное давление, в нейронах подавляет перекисное окисление липидов, предупреждает повреждение мембран, инактивацию Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы.

Фенобарбитал полностью, но медленно всасывается из кишечника. Создает максимальную концентрацию в крови через несколько часов после приема, 40-60% дозы связано с альбуминами плазмы. Элиминируется почками - 25% дозы в неизменном виде, остальное количество в виде метаболитов, окисленных при участии изоферментов 1A2, 2B6, 2C19, 3A4 и 3A5 и конъюгированных с глюкуроновой кислотой.

Побочные эффекты фенобарбитала включают седативное, снотворное действие, нарушение когнитивных и вестибулярных функций, депрессию, аллергические реакции (кожную сыпь, эксфолиативный дерматит), психическую и физическую зависимость. У детей фенобарбитал может вызывать гиперактивность и агрессию.

Примидон - дезоксибарбитурат, превращается в фенобарбитал (25%) и фенилэтилмалонамид. Оба метаболита оказывают противосудорожное действие. При эпилепсии примидон в 3 раза менее активен, чем фенобарбитал. Обладает слабовыраженными снотворными свойствами.

Токсические эффекты примидона такие же, как у фенобарбитала: седативное действие, головокружение, атаксия, диплопия, нистагм, рвота, кожная сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия. У больных парциальной эпилепсией примидон может вызывать острый психоз.

Фенитоин, фенобарбитал и примидон как индукторы изоферментов 2C и 3A ускоряют метаболизм ксенобиотиков, а также витаминов D, K и фолиевой кислоты. При длительной терапии этими антиконвульсантами создается опасность рахитоподобной остеопатии, кровотечений, макроцитарной анемии. Кроме того, они ингибируют фермент кишечника фолатдеконъюгазу и нарушают всасывание фолиевой кислоты. Прием фенитоина, фенобарбитала и примидона во время беременности угрожает гипопротромбинемией с кровотечениями у новорожденных.

Бензоильное производное фенобарбитала бензобарбитал применяют для лечения эпилепсии различного происхождения, включая случаи с парциальными припадками. Бензобарбитал не нарушает функцию системы бодрствования - ретикулярной формации среднего мозга - и не оказывает снотворного действия. Подавляет таламо-кортикальную синхронизирующую систему, что предотвращает гиперсинхронные разряды в корковых нейронах и развитие судорожных приступов. У больных эпилепсией бензобарбитал, помимо предупреждения припадков, уменьшает вязкость мышления, злобность, агрессию, улучшает настроение.

Карбамазепин - трициклическое производное иминостильбена, применяется для терапии простых, сложных и психомоторных парциальных припадков, а также с осторожностью при первично- и вторично-генерализованных тонико-клонических припадках (из-за опасности аггравации). Оценивается как лучшее средство при парциальной височной эпилепсии.

Карбамазепин увеличивает продолжительность инактивированного состояния натриевых каналов в нейронах, блокирует потенциалозависимые кальциевые каналы, повышает калиевую проводимость, тормозит выделение глутаминовой кислоты. В больших концентрациях подавляет нейрональный захват норадреналина и усиливает ГАМК-ергическое торможение. Обладает свойствами трициклического антидепрессанта: уменьшает вязкость мышления, депрессию и агрессивность. Карбамазепин применяют при биполярно-аффективном расстройстве, других формах депрессии, посттравматическом стрессовом расстройстве. У больных хроническим алкоголизмом карбамазепин снижает влечение к этанолу.

Карбамазепин и другие противосудорожные средства (фенитоин, габапентин, прегабалин) назначают пациентам с хронической нейропатической болью. Нейропатической называют боль, возникающую при повреждении в периферической или центральной соматосенсорной системе - от периферического нерва до коры больших полушарий. Анальгетический эффект обусловлен блокадой натриевых каналов афферентных проводящих путей, ядер спинномозговых и черепно-мозговых нервов и таламуса, усилением ГАМК-ергического торможения в спинном мозге. Противосудорожные средства применяют при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов, постинсультной, диабетической, токсической, инфекционно-аллергической нейропатии, корешковом поражении, патологии спинного мозга, фантомной боли, атипичной лицевой и постинсультной боли, рассеянном склерозе. Лечебный эффект достигается при назначении меньших доз, чем дозы, вызывающие противосудорожный эффект. Карбамазепин устраняет боль у 60-80% больных невралгией тройничного нерва в течение 3-4 ч.

Карбамазепин медленно и неравномерно всасывается из кишечника, создает пик концентрации в крови через 4-8 ч, после приема в большой дозе - спустя 24 ч. Для повышения биодоступности применяют карбамазепин в микронизированной форме. Около 75% дозы связывается с белками плазмы. Концентрация карбамазепина в спинномозговой жидкости такая же, как концентрация его свободной фракции в крови. Карбамазепин окисляется изоферментом 3A4 в токсичный метаболит 10,11-эпоксид, который нейтрализуется в реакции глюкуронирования. Глюкурониды карбамазепина и его метаболитов элиминируются почками. Период полуэлиминации карбамазепина - 10-20 ч, по мере развития индукции цитохрома P-450 этот период укорачивается до 9-10 ч.

Побочные эффекты карбамазепина близки к побочному действию фенитоина: сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, нарушение функций печени, диспепсия, умеренные лейкопения и тромбоцитопения, кожная сыпь. У пациентов, длительно принимавших карбамазепин, возможны брадикардия, аритмия, сердечная и печеночная недостаточность, панкреатит, гормоноподобное антидиуретическое действие с появлением отеков, апластическая анемия, агранулоцитоз, поликистоз яичников. Карбамазепин является индуктором изоферментов 3A и глюкуронилтрансферазы. В экспериментах на крысах установлено канцерогенное действие карбамазепина, но в клинической практике оно не зарегистрировано.

Карбамазепин может вызывать вторичную билатеральную синхронизацию потенциалов действия эпилептогенного очага с имитацией паттерна первично-генерализованной эпилепсии. Это сопровождается аггравацией генерализованных и парциальных припадков. Особенно высокий риск аггравации возникает при локализации очага эпилептической активности в лобной доле коры больших полушарий. Карбамазепин противопоказан при миоклонус-эпилепсии, абсансах, идиопатической детской эпилепсии с локализацией эпилептогенного очага в лобной доле.

Оскарбазепин представляет собой 10-оксопроизводное карбамазепина. Подобно карбамазепину, блокирует натриевые каналы нейронов, подавляет их высокочастотные серийные разряды, увеличивает калиевую проводимость нейрональных мембран, тормозит кальцийзависимое выделение глутаминовой кислоты. Ослабляет нейропатическую боль, уменьшает агрессивность, улучшает настроение. Оскарбазепин применяют при парциальных и вторично-генерализованных тонико-клонических припадках в случаях резистентности к карбамазепину или его плохой переносимости, в том числе при эпилепсии у детей. Замену карбамазепина на оскарбазепин можно провести в течение одного дня.

Оскарбазепин гидролизуется в R- и S-ликарбазепины, обладающие противосудорожным действием. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой и

выводятся с мочой. В отличие от карбамазепина не превращается в токсичный эпоксид. Является индуктором изоферментов 3A4 и 3A5.

Окскарбазепин реже, чем карбамазепин, вызывает сонливость, головокружение, нарушение координации движений, диспепсические и аллергические реакции. У небольшого количества больных вызывает гипонатриемию.

Третий препарат группы карбамазепина - эсликарбазепина ацетат гидролизуется в S-ликарбазепин. Этот метаболит легче, чем R-ликарбазепин, проникает через ГЭБ и оказывает выраженное противозипилептическое действие. Эсликарбазепина ацетат обладает свойствами антидепрессанта. Применяется при парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией. Характеризуется высокой биодоступностью при приеме внутрь, линейной дозозависимой фармакокинетикой. Связь с белками плазмы - 40%, период полуэлиминации - 10-20 ч. Отличается хорошей переносимостью, у 3-5% больных вызывает головную боль, головокружение, ринофарингит.

Лекарственные средства, эффективные при парциальных припадках

Габапентин - молекула ГАМК, ковалентно связанная с липофильным циклогексановым кольцом. Габапентин синтезирован как аналог ГАМК, хорошо проникающий через ГЭБ. Блокирует потенциалозависимые кальциевые каналы нейронов, уменьшает выделение глутаминовой кислоты и норадреналина, повышает синтез ГАМК. Оказывает противотревожное, ноотропное и нейропротективное действие. Применяется для терапии парциальной эпилепсии, в том числе припадков с вторичной генерализацией, а также при нейропатической боли, мигрени, биполярно-аффективном расстройстве. Противопоказан при первично-генерализованных тонико-клонических припадках.

Габапентин характеризуется нестабильной фармакокинетикой. Степень всасывания в кишечнике зависит от дозы и колеблется от 35 до 60%. Габапентин не связывается с белками плазмы, выводится почками в неизменном виде (средство выбора при парциальной эпилепсии у больных гепатитом). Период полуэлиминации - 5-9 ч.

Габапентин хорошо переносят 86% пациентов. В редких случаях возникают нервозность или сонливость, вестибулярные нарушения, головная боль, амнезия, потеря зрения, ринит, фарингит, кашель, диспепсия, миалгия. При длительном приеме габапентина возможно повышение массы тела на 5-10%.

Прегабалин является структурным аналогом габапентина. В эпилептогенном очаге он связывается с субъединицей  $\alpha_2\delta_1$  потенциалозависимых кальциевых каналов N- и P-типов на пресинаптической мембране нейронов. В результате прегабалин тормозит кальцийзависимое выделение глутаминовой кислоты, норадреналина и субстанции P. Не влияет на функции ГАМК-ергических синапсов и рецепторы ГАМК. Оказывает противотревожное действие. Применяется как дополнительное противозипилептическое средство при рефрактерных к монотерапии парциальных припадках и для лечения нейропатической боли.

Прегабалин быстро и полностью всасывается из кишечника при приеме внутрь (биодоступность - 90%). Прием пищи не влияет на биодоступность. Пик концентрации в крови достигается уже через час. Прегабалин не связывается с белками плазмы и не метаболизируется, выводится в неизменном виде почками. Его период полуэлиминации - 6,3 ч.

Побочные эффекты обычно не требуют отмены прегабалина и уменьшаются после 2 нед терапии. Прегабалин у 7-30% больных вызывает головокружение, головную боль, сонливость, тремор, астению, шум в ушах, ухудшает зрение, у 10% способствует увеличению массы тела в среднем на 2 кг.

Лакосамид представляет собой модифицированную аминокислоту, R-энантиомер. Пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов гипервозбудимых нейронов как лиганд белка CRMP 2 (*Collapsin-Response Mediator Protein 2*). Этот белок участвует в дифференцировке нейронов и стимулирует рост аксонов. Лакосамид принимают внутрь и вливают внутривенно в качестве дополнительного противозипилептического средства при парциальных припадках, в том числе с вторичной генерализацией, у людей старше 16 лет.

Лакосамид полностью всасывается из кишечника, пища не влияет на биодоступность. Слабо связывается с белками плазмы, 40% дозы выводится в неизменном виде. Основной путь элиминации - экскреция с мочой (95%).

В редких случаях лакосамид в больших дозах вызывает головокружение, диплопию, нистагм, тошноту, рвоту, нарушает координацию движений, удлиняет интервал *P-R* на ЭКГ с опасностью брадикардии и атриовентрикулярной блокады I степени. Лакосамид противопоказан при атриовентрикулярной блокаде II-III степени. Таблетки лакосамида содержат в покрытии соевый фосфатидилхолин, поэтому их не назначают больным с гиперчувствительностью к арахису и сое.

Зонисамид представляет собой сульфонамидное производное. Блокирует натриевые каналы нейронов с частыми потенциалами действия, кальциевые каналы T-типа, усиливает ГАМК-ергическое торможение. Применяется для лечения фармакорезистентных форм парциальной эпилепсии. Зонисамид обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь. Связь с белками плазмы - 40%, концентрация в эритроцитах в 8 раз больше, чем в плазме. Окисляется изоферментом 3A4 в 2-сульфамоилацетилфенол. Этот метаболит и неизмененный зонисамид (35% дозы) выводятся с мочой. Период полуэлиминации из плазмы составляет 6,3 ч, из эритроцитов - 105 ч. Среди побочных эффектов зонисамида - сонливость, спутанность сознания, головокружение, атаксия, анорексия, дефицит иммуноглобулинов, образование камней в почках. Противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам.

Лекарственные средства, эффективные при абсансах

Этосуксимид - производное сукцинимиды, обладает противосудорожным действием при абсансах. Блокирует кальциевые каналы T-типа в эпилептогенных очагах таламуса и препятствует распространению патологических импульсов в кору больших полушарий.

Этосуксимид полностью всасывается после приема внутрь, хорошо проникает через ГЭБ. Максимум концентрации в крови достигается через 3 ч после приема. В незначительной степени связывается с белками плазмы. Около 25% дозы выводится с мочой в неизменном виде, остальная часть дозы подвергается окислению и глюкуронированию в печени. Период полуэлиминации у взрослых - 40-50 ч, у детей - 30 ч.

Длительная терапия этосуксимидом снижает порог развития тонико-клонических и миоклонических припадков, что может изменять течение эпилепсии с абсансов на судорожные припадки. Для профилактики этого осложнения этосуксимид принимают одновременно с фенитоином или карбамазепином. Этосуксимид вызывает у некоторых больных раздражение слизистой оболочки желудка, анорексию, тошноту, рвоту, сонливость, летаргию, головокружение, головную боль, икоту, паркинсонизм, светобоязнь, эозинофилию, нейтропению, тромбоцитопению, апластическую анемию, панцитопению.

Лекарственные средства с широким противосудорожным спектром

Вальпроевая кислота является производным 2-пропилвалериановой кислоты (карбоновой кислоты с разветвленной цепью). Вначале вальпроевая кислота была предложена как растворитель для антиконвульсантов. В середине 1970-х гг. у нее было обнаружено самостоятельное противосудорожное действие.

Вальпроевая кислота нарушает проводимость натриевых каналов аналогично фенитоину и блокирует кальциевые каналы по типу действия этосуксимида; активирует калиевые каналы, способствует накоплению ГАМК в синапсах головного мозга. Применяется для терапии парциальной эпилепсии, тонико-клонических припадков, абсансов, миоклонус-эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, профилактики посттравматической эпилепсии, купирования эпилептического статуса. Вальпроевая кислота реже других противосудорожных средств вызывает агрессию припадков.

Вальпроевая кислота оказывает плейотропные эффекты - нейропротективное и противоопухолевое действие. Она повышает продукцию нейротрофических факторов, нейропротективных белков, активирует нейрогенез ГАМК-ергических нейронов, блокирует кальциевые каналы нейронов. Нейропротективный эффект находит применение не только при эпилепсии, но и при наркомании и депрессии для коррекции нарушений поведения.

Противоопухолевое действие вальпроевой кислоты обусловлено ингибированием гистондиацетилазы. Этот фермент активирует размножение клеток, но тормозит их

дифференцировку. Вальпроевая кислота усиливает апоптоз и дифференцировку опухолевых клеток до стадии зрелых клеток соответствующей ткани, вызывает регресс злокачественных опухолей и препятствует их метастазированию. Начато исследование вальпроевой кислоты в качестве противоопухолевого и нейропротективного средства при глиобластоме.

Вальпроевая кислота полностью и быстро всасывается из кишечника, максимум концентрации в крови достигается через 1-4 ч после приема. Около 90% дозы связано с белками плазмы. Проникает через ГЭБ с помощью белков-транспортёров. В печени подвергается  $\alpha$ - и  $\beta$ -окислению, конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Период полуэлиминации составляет 15-17 ч.

У 30-50% пациентов вальпроевая кислота повышает активность печеночных ферментов в плазме, у одного больного из 50 000 возникает патология типа синдрома Рейе с тяжелой энцефалопатией и печеночной недостаточностью (чаще у детей в возрасте до 3 лет). Известны также случаи острого панкреатита. Терапия вальпроевой кислотой может сопровождаться седативным эффектом, атаксией, тремором, повышением аппетита и массы тела, диспепсическими расстройствами, алопецией, поликистозом яичников, аллергическими реакциями.

Ламотриджин - производное фенилтриамина, блокирует натриевые каналы нейронов, тормозит выделение глутаминовой кислоты и устраняет ее нейротоксические эффекты, улучшает настроение. Применяется для лечения тонико-клонических припадков, абсансов и парциальной эпилепсии, включая случаи с вторичной генерализацией. Не рекомендован для терапии миоклонус-эпилепсии из-за опасности аггравации припадков.

Ламотриджин полностью всасывается при приеме внутрь. Выводится почками в виде глюкуронидов. Период полуэлиминации составляет 24-35 ч. Индукторы биотрансформации - фенитоин, фенобарбитал, примидон и карбамазепин - укорачивают его до 15 ч, ингибитор глюкуронирования вальпроевая кислота - удлинит вдвое. Ламотриджин снижает на 25% концентрацию вальпроевой кислоты в крови через несколько недель одновременного применения; способствует преобразованию карбамазепина в токсичный метаболит 10,11-эпоксид.

Ламотриджин оценивают как относительно безопасное противоэпилептическое средство. У 5-10% больных он вызывает головокружение, атаксию, макулопапулезную кожную сыпь, гематологические нарушения, диплопию, ухудшает зрение, очень редко возникают рабдомиолиз и синдром внутрисосудистого свертывания крови. Ламотриджин не влияет на гормональный профиль у женщин и не вызывает поликистоза яичников.

Топирамат имеет необычную для противоэпилептических средств химическую структуру: это моносахарид, сульфаматзамещенное производное D-фруктозы. Топирамат, блокируя натриевые и потенциалозависимые кальциевые каналы L-типа в нейронах, препятствует генерации потенциалов действия в эпилептогенном очаге, а также усиливает ГАМК-ергическое торможение, опосредованное ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, проявляет антагонизм с каинатными и AMPA-рецепторами. Сочетание синергизма с ГАМК и антагонизма с глутаминовой кислотой определяет смешанный профиль психотропных эффектов топирамата - сочетание седативного и активирующего действия. Топирамат предотвращает генерализацию судорожной активности при локализации эпилептогенного очага в амигдале и гиппокампе, обладает нейропротективными свойствами.

Топирамат назначают взрослым и детям, страдающим различными формами парциальной и генерализованной эпилепсии, в том числе при резистентности к другим антиконвульсантам. В процессе лечения уменьшается как мания, так и депрессия, задерживается развитие мнестико-интеллектуального дефекта.

Фармакокинетика топирамата характеризуется хорошим всасыванием из кишечника, незначительной степенью связывания с белками плазмы (15-20%), выведением в неизменном виде почками (только 5% дозы выводится в виде различных метаболитов - продуктов гидроксирования, гидролиза и глюкуронирования). Период полуэлиминации составляет 19-23 ч. Между суточной дозой и концентрацией топирамата в плазме отмечается линейная зависимость, что освобождает от необходимости частого мониторинга концентрации.

Побочные эффекты топирамата возникают редко. На ранних этапах лечения могут появляться утомляемость, парестезия, головокружение, головная боль, атаксия, затруднение мышления и спутанность сознания. Эти нарушения у многих пациентов спонтанно проходят на фоне продолжающейся терапии. На отдаленных этапах, между 12-м и 18-м мес терапии, у 17% больных снижается масса тела, у 1-5% в мочевыводящей системе образуются конкременты вследствие ингибирования карбоангидразы проксимальных извитых канальцев почек и торможения экскреции лимонной кислоты со смещением рН мочи в щелочную сторону. С профилактической целью необходимы обильное питье (6-8 стаканов воды в сутки) и отказ от приема мочегонных средств группы ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламида, дорзоламида).

Производное пирролидона, энантиомер этилового эфира пирацетама леветирацетам связывается с белком SV2A синаптических пузырьков, блокирует натриевые и кальциевые каналы нейронов эпилептогенного очага. Леветирацетам не влияет на нейроны с нормальной возбудимостью, изменяет метаболизм и кругооборот ГАМК благодаря постсинаптическому действию. Эффективен при парциальных припадках с вторичной генерализацией, первичных тонико-клонических припадках и миоклонус-эпилепсии.

Леветирацетам хорошо растворяется в воде, быстро всасывается при приеме внутрь, мало связывается с белками плазмы, выводится почками в неизменном виде (65%) или в виде неактивных метаболитов. Период полуэлиминации леветирацетама составляет 6-8 ч.

Леветирацетам лишь изредка вызывает сонливость, астению, головокружение, инсомнию, тремор, тошноту, нарушает координацию движений, не рекомендован при склонности к психотическим реакциям.

Другие противоэпилептические средства

Клоназепам - производное бензодиазепина, оказывает не только противосудорожное, но и противотревожное и антидепрессивное влияние. Потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, так как воздействует на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс. В большой концентрации пролонгирует инактивацию натриевых каналов. Клоназепам показан при абсансах и миоклонус-эпилепсии. Его назначают кратковременно (в течение 10-30 дней) в периоды нарастания частоты припадков, применяют для купирования эпилептического статуса.

Клоназепам хорошо всасывается из кишечника, создает максимальную концентрацию в крови спустя 1-4 ч. После внутривенного введения распределяется в организме как липофильное вещество. Быстро проникает в головной мозг, но затем перераспределяется в другие органы. Около 85% дозы связано с белками плазмы. В печени нитрогруппа клоназепамы восстанавливается в аминогруппу. Период полуэлиминации составляет 24 ч.

Побочные эффекты клоназепамы включают сонливость (у половины пациентов), летаргию, антероградную амнезию, мышечную слабость, атаксию, головокружение, дизартрию. Возможны нарушения поведения (агрессивность, раздражительность, неспособность к концентрации внимания), анорексия или, напротив, повышение аппетита. Длительная терапия клоназепамом сопровождается психической, физической зависимостью и привыканием, как при применении снотворных средств и анксиолитиков группы бензодиазепина. При внутривенном введении иногда возникают угнетение дыхания, брадикардия, артериальная гипотензия. При заболеваниях печени прием клоназепамы может спровоцировать кому. Внезапная отмена клоназепамы опасна ухудшением течения эпилепсии вплоть до эпилептического статуса.

Противоэпилептические средства противопоказаны при брадикардии, блокадах проводящей системы сердца, сердечной недостаточности, миастении, заболеваниях печени, почек, кроветворной системы, беременности, истощенным больным. На время приема антиконвульсантов следует прекратить грудное вскармливание, воздерживаться от приема алкогольных напитков и не заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

## **Лекция 22. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Нейродегенеративные заболевания характеризуются прогрессирующим и необратимым повреждением нейронов в различных отделах ЦНС. При болезни Паркинсона и хорее Гентингтона уменьшается количество дофаминергических синапсов в базальных ганглиях, что нарушает контроль произвольных движений. При болезни Альцгеймера атрофируются нейроны коры больших полушарий и гиппокампа с потерей интеллекта, памяти и навыков практической деятельности. У больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС) слабость скелетных мышц вызвана дегенерацией мотонейронов спинного мозга и ствола головного мозга, а также пирамидных клеток коры больших полушарий. Характер повреждения зависит от чувствительности нейронов к действию возбуждающих нейромедиаторов, особенностей биоэнергетики и интенсивности свободнорадикальных реакций окисления. Нейродегенеративные заболевания обычно развиваются у людей пожилого возраста, создавая серьезные медицинские и социальные проблемы.

Болезни Паркинсона, Альцгеймера и БАС появляются в популяции спорадически, хотя известны и семейные случаи. При этих заболеваниях наследуется предрасположенность к повреждению нейронов под влиянием неблагоприятных воздействий внешней среды. Хорея Гентингтона - генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования.

При болезни Паркинсона этиологическое значение имеют нейроинфекции и интоксикации. Известно, что эпидемия летаргического энцефалита в конце 1910-х гг. сопровождалась увеличением заболеваемости болезнью Паркинсона, однако в настоящее время такая связь не прослеживается. В 1980 г. была описана форма паркинсонизма у людей, которые синтезировали и употребляли наркотик типа меперидина, загрязненный одним из побочных продуктов синтеза - N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином.

В пожилом возрасте ухудшается кровоснабжение мозга, накапливаются мутации в геноме митохондрий. Эти нарушения ухудшают аэробный метаболизм нейронов. При нейродегенеративных заболеваниях дефекты биоэнергетики выражены намного больше, чем у пожилых людей без патологии ЦНС. Так, при болезни Паркинсона нарушается функция дыхательной цепи митохондрий в дофаминергических нейронах. N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин подавляет энергопродукцию в дофаминергических нейронах черной субстанции среднего мозга.

Нейроны обладают высокой чувствительностью к патогенному влиянию гидроперекисей и свободных радикалов кислорода. Эти вещества повреждают ДНК и инициируют перекисное окисление мембранных липидов. В условиях окислительного стресса нервную ткань защищают эндогенные антиоксиданты: аскорбат, восстановленный глутатион и супероксиддисмутаза.

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний большое значение имеет эксайтотоксичность (от англ. *excite* - «возбуждать»). Этот термин, предложенный Джоном Олни в 1978 г., обозначает повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации рецепторов возбуждающего медиатора головного мозга - глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота активирует NMDA-рецепторы, регулирующие преимущественно вход ионов кальция.

Для активации NMDA-рецепторов необходимо связывание с двумя агонистами: глутаминовой кислотой и глицином В. Глицин выполняет функцию коагониста. Сайт связывания глицина на NMDA-рецепторе отличается от типичного рецептора глицина и не блокируется стрихнином. На этом этапе активации NMDA-рецептора из нейронов выходят ионы калия. Вход ионов кальция и натрия невозможен, так как ионные каналы закрыты ионами магния.

Полное открытие ионных каналов, регулируемых NMDA-рецепторами, происходит в результате деполяризации мембраны нейронов от -30 мВ до -20 мВ при участии AMPA-рецепторов и каинатных рецепторов соседних синапсов.

Эти рецепторы активируют вход в нейроны ионов натрия, что вызывает деполяризацию с последующим удалением  $Mg^{2+}$  из ионных каналов. Таким образом, NMDA-рецепторы являются потенциалозависимыми. Консолидированное функционирование каинатных, AMPA- и NMDA-рецепторов получило название долговременной потенциации.

В ответ на массивное поступление  $Ca^{2+}$  через каналы, активируемые NMDA-рецепторами, из митохондрий нейронов выделяется цитохром С, активируются свободнорадикальное

окисление, каспазный каскад и протеинкиназа р38, повреждающая ДНК, повышаются образование NO и его превращение в пероксинитрильный радикал.

При болезни Паркинсона окисление дофамина при участии MAO В сопровождается продукцией перекиси водорода. В присутствии двухвалентного железа (в норме его количество в базальных ганглиях минимальное) перекись водорода превращается в свободные гидроксильные радикалы (рис. 22-1).

При недостаточности антиоксидантной защиты наступают дегенерация и гибель нейронов. В частности, у больных наследственной формой БАС значительно снижена активность супероксиддисмутазы.

Еще одним фактором, способствующим развитию нейродегенеративных заболеваний, служит нарушение процесса метилирования в коре больших полушарий и гиппокампе. При болезнях Паркинсона и Альцгеймера часто диагностируется гипергомоцистеинемия вследствие недостаточного превращения гомоцистеина в метионин или цистеин. Гомоцистеин активирует перекисное окисление липидов, апоптоз нейронов, усугубляет эксайтотоксичность.

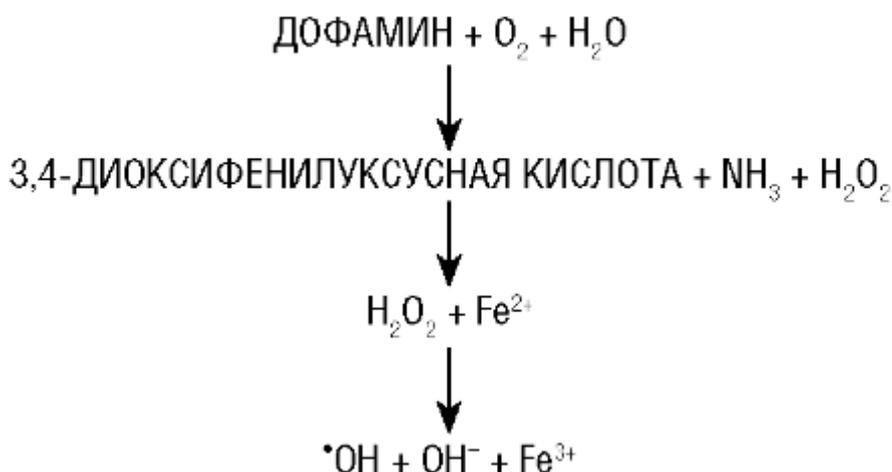


Рис. 22-1. Образование свободных радикалов при окислении дофамина

### **ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Противопаркинсонические средства применяют для лечения болезни Паркинсона (дрожательного паралича) и симптоматического паркинсонизма. Идиопатическая болезнь Паркинсона - хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание пожилых людей, при котором поражаются дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга. Впервые это заболевание описал в 1817 г. английский врач Джеймс Паркинсон (1755-1824) в книге «Эссе о дрожательном параличе».

В этиологии симптоматического паркинсонизма имеют значение нейроинфекции, атеросклероз мозговых сосудов, мозговой инсульт, травмы мозга, интоксикации. Лекарственный паркинсонизм появляется в пределах 3 мес от начала приема лекарственных средств, ослабляющих действие дофамина. Метилдопа и резерпин истощают ресурсы дофамина в стриатуме, антипсихотические средства I генерации и метоклопрамид блокируют D<sub>2</sub>-рецепторы.

Патогенез паркинсонических расстройств обусловлен нарушением функций экстрапирамидной системы. Как известно, экстрапирамидная система, выполняя миостатическую функцию, регулирует тонус различных групп скелетных мышц для осуществления плавных, точно соразмеренных во времени и пространстве произвольных движений. Она также осуществляет психорефлексы, выразительные мимические акты, участвует в выполнении заученных движений (письма, ходьбы).

Центром экстрапирамидной системы является стриатум (хвостатое ядро и скорлупа). В нем значительное представительство имеют холинергические нейроны, несущие пресинаптические D<sub>2</sub>- и NMDA-рецепторы. D<sub>2</sub>-рецепторы<sup>1</sup> подавляют выделение ацетилхолина, NMDA-рецепторы, наоборот, увеличивают. Дофамин выделяется из окончаний длинных аксонов

дофаминергических нейронов, тела которых расположены в компактной части черной субстанции среднего мозга. Источником глутаминовой кислоты являются кортикостриарные проекции.

При болезни Паркинсона погибают 80-90% дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга, первые симптомы появляются при гибели 50% нейронов. Дефицит дофамина в стриатуме сопровождается избыточным выделением ацетилхолина. В итоге ослабляется регулирующее влияние стриатума на двигательные центры коры больших полушарий.

<sup>1</sup> D<sub>2</sub>-рецепторы ингибируют аденилатциклазу и снижают синтез цАМФ, активируют калиевые каналы и блокируют кальциевые каналы нейронов.

В клинической картине заболевания преобладают следующие двигательные нарушения.

- Экстрапирамидная ригидность - повышение тонуса скелетных мышц с симптомом зубчатого колеса.

- Олигокинезия - снижение темпа и амплитуды движений.

- Тремор покоя - стереотипное, ритмичное дрожание головы и рук в покое, исчезающее во время сна.

- Застывания - преходящие эпизоды прерывания произвольных движений: больной во время ходьбы останавливается как вкопанный, ноги «прирастают к полу».

- Постуральная нестабильность - неустойчивость позы и падения в поздней стадии болезни.

Мышление больных замедленно, речь вялая, монотонная, голос глухой. Типичны вегетативные нарушения: слюнотечение, сальность кожи, потливость. Больные становятся раздражительными, плаксивыми, тревожными, у них возможны психозы, депрессия (у 25-40%) и деменция (у 40-60%) с бытовой и социальной дезадаптацией. Депрессия обусловлена как нарушением обмена дофамина, так и уменьшением количества рецепторов серотонина в коре больших полушарий. При деменции в дофаминергических нейронах черной субстанции появляются тельца Леви (эозинофильные округлые образования, содержащие α-синуклеин), атрофируются гиппокамп и холинергические нейроны ядра Мейнрета.

Болезнь Паркинсона прогрессирует в течение 5-10 лет с постепенной трансформацией клинической картины и может заканчиваться летальным исходом от осложнений малоподвижности: пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, урологического сепсиса. Прогноз хуже у больных с акинетикоригидным синдромом, чем у пациентов, страдающих преимущественно от тремора.

Лечение болезни Паркинсона направлено на нормализацию соотношения нейромедиаторов в стриатуме (симптоматическая терапия) и замедление нейродегенеративных процессов (нейропротективная терапия). Существуют три основных направления симптоматической терапии болезни Паркинсона.

- Уменьшение выделения ацетилхолина в стриатуме с помощью дофаминомиметиков различного механизма действия. Допамин не применяют, так как он не проникает через ГЭБ.

- Уменьшение выделения ацетилхолина с помощью блокаторов NMDA-рецепторов.

- Ослабление эффектов ацетилхолина с помощью центральных м-холиноблокаторов.

По данным нейровизуализационных исследований, латентный период от начала гибели нигростриарных нейронов до появления двигательных расстройств составляет 6-7 лет. При раннем начале дофаминергическая терапия поддерживает компенсаторные механизмы функционирования стриатума и наиболее эффективно замедляет прогрессирование клинических симптомов, развитие моторных флюктуаций и дискинезий.

При выборе противопаркинсонического средства и его дозы следует стремиться не к полному устранению симптомов, а к улучшению двигательных функций, позволяющему поддерживать удовлетворительное качество жизни. Лечение начинают с монотерапии, постепенно увеличивают дозу препарата до оптимальной (метод титрования дозы). Если после достижения максимальной терапевтической дозы в течение 1 мес не наступает регресса симптоматики или лекарственное средство плохо переносится, необходимо его заменить или добавить второй противопаркинсонический препарат с другим механизмом действия.

Противопаркинсонические средства добавляют последовательно, тщательно оценивая их эффективность и безопасность.

Лечение проводят длительно, иногда в течение всей жизни. Хорошо подобранная медикаментозная терапия позволяет больным продолжать работу и не чувствовать себя в социальной изоляции. В зависимости от возраста пациента и тяжести течения болезни Паркинсона предпочтительно назначение различных лекарственных средств (табл. 22-1).

Таблица 22-1. Лечение болезни Паркинсона

Оз	тадия болезни Паркинсона	противопаркинсонические средства
о	меренные двигательные ления, твительные расстройства	гонист рецепторов дофамина, либо ингибитор MAO B, амантадин, при наличии тремора - м-холиноблокатор
о-	меренные двигательные ления, нность психофизиологических ций	ечение начинают с агониста рецепторов дофамина, его недостаточной эффективности последовательно вляют одно из следующих средств: ингибитор MAO B, адин или м-холиноблокатор (больным старше 65 лет иноблокаторы противопоказаны). При отсутствии евтического эффекта комбинации 2-3 указанных тв назначают препарат леводопы в минимальной дозе

Окончание табл. 22-1

озр	тадия болезни Паркинсона	противопаркинсонические средства
	ыраженные и твительные ления	ечение начинают с препарата леводопы, при его недостаточной тивности последовательно добавляют одно из следующих средств: ст рецепторов дофамина, ингибитор MAO B или амантадин
тар лет	ыраженные и твительные ления	репараты леводопы с добавлением других дофаминомиметиков (не трех средств)

#### Дофаминомиметики

Для активации D<sub>2</sub>-рецепторов, подавляющих выделение ацетилхолина в стриатуме, применяют средство заместительной терапии - предшественник дофамина леводопу, а также ингибиторы ферментов инактивации дофамина MAO B и КОМТ и прямые агонисты D-рецепторов.

Леводопу - L-диоксифенилаланин (ДОФА) - синтезировал польский биохимик Казимир Функ в 1911 г. (в том же году он открыл витамин B<sub>1</sub>). Долгое время леводопу считали сосудосуживающим и противомикробным средством. Когда эти эффекты не подтвердились, о препарате забыли. После открытия роли дефицита дофамина в патогенезе болезни Паркинсона (1961) интерес к леводопе возобновился. С 1969 г. леводопу применяют в медицинской практике для лечения болезни Паркинсона.

Около 95% молекул леводопы декарбоксилируется с образованием дофамина в желудочно-кишечном тракте и эндотелии и только 5% дозы трансформируется в дофамин в головном мозге (1% - в стриатуме). Для повышения доли леводопы, проникающей через ГЭБ, применяют комбинированные препараты с ингибиторами периферических декарбоксилаз - ароматическими L-аминокислотами карбидопой и бенсеразидом. Выпускают комбинированные препараты леводопы и карбидопы: наком<sup>а</sup>, синдопа<sup>а</sup>, тремонорм<sup>а</sup>, тидомет форте<sup>а</sup>, а также комбинированный препарат леводопы и бенсеразида - мадопар<sup>а</sup>. Доза леводопы в составе комбинированных препаратов может быть снижена на 60-80%.

С назначения препаратов леводопы начинают лечение в ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов старше 70 лет, а также в поздней стадии во всех возрастных группах. Терапевтический эффект наступает у 50-60% больных через несколько дней курсового применения. Уменьшаются ригидность, олигокинезия, дисфагия, слюнотечение. Тремор сохраняется, в начале лечения может даже усиливаться на фоне снижения мышечного тонуса.

Леводопа всасывается в тонком кишечнике. Аминокислоты пищи конкурируют с леводопой за системы транспорта через стенку кишечника, поэтому ее принимают за 30-45 мин до еды или через полтора часа после еды. Пик концентрации в крови достигается через 0,5-2 ч после приема. Леводопа проникает через ГЭБ путем активного транспорта, используя систему переноса ароматических аминокислот. На этом этапе также возможна конкуренция с аминокислотами пищи. Нейроны черной субстанции среднего мозга накапливают леводопу и постепенно ее выделяют для декарбоксилирования в стриатуме. Часть леводопы декарбоксилируется в дофамин в серотонинергических нейронах и нейроглии. Эти клетки выделяют дофамин хаотически, что создает пульсирующую активацию D<sub>2</sub>-рецепторов. Период полуэлиминации леводопы составляет 0,5-1 ч.

Побочные эффекты леводопы обусловлены накоплением дофамина и норадреналина в ЦНС и периферических органах. Ранние нарушения (возбуждение, анорексия, рвота, боль в эпигастральной области, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия, полиурия) появляются в первые дни и недели терапии. Периферические дофаминомиметические эффекты можно устранить с помощью блокатора рецепторов дофамина домперидона (мотилиума<sup>®</sup>).

В отдаленном периоде терапии (через 3-9 лет) присоединяются повышенная тревожность, инсомния, ночные кошмары, депрессия, иллюзии, зрительные галлюцинации, бред, когнитивные нарушения, дискинезии, гиперсексуальность. У молодых пациентов чаще возникают дискинезии, у пожилых выше вероятность психических нарушений.

Галлюцинации сначала возникают в момент ночных пробуждений, но затем появляются и во время бодрствования. Для уменьшения галлюцинаций и бреда используют атипичные антипсихотические средства клозапин, оланзапин или кветиапин<sup>1</sup> в малых дозах. Другие антипсихотические средства вызывают лекарственный паркинсонизм, поэтому при болезни Паркинсона противопоказаны. При деменции назначают антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Побочные эффекты не должны становиться причиной леводопафобии. Несвоевременное назначение препаратов леводопы приводит к дезадаптации пациентов и появлению тяжелого двигательного дефекта, устойчивого к коррекции.

<sup>1</sup> Оланзапин и кветиапин при болезни Паркинсона могут усиливать гипокинезию.

Стабильный эффект леводопы сохраняется в течение 2-6 лет (так называемый медовый месяц для больного болезнью Паркинсона). После этого периода побочные эффекты в двигательной сфере развиваются у 30-50% пациентов, спустя 10 лет после начала лечения - у 60-85%. Вначале появляется оральный гиперкинез (облизывание губ, оскалывание, причмокивание), затем присоединяются другие виды гиперкинезии: насильственные хореоформные, атетоидные, миоклонические, баллистические или смешанные движения, акатизия, стереотипии, тики, дистонии. Дискинезия пика дозы появляется при достижении в крови максимальной концентрации разовой дозы леводопы. Двухфазные дискинезии развиваются в начале и в конце времени действия дозы и исчезают в период максимального эффекта. Болезненные дистонии протекают в вариантах кривошеи, писчего спазма, дистонии стоп. Двигательные нарушения сопровождаются парестезиями, депрессией, повышенной тревожностью вплоть до панической атаки, повышением АД, тахикардией.

Серьезной проблемой при длительном лечении леводопой становится флюктуация симптомов (синдром «включения-выключения, или «on-off»). В состоянии «включения» симптомы болезни Паркинсона уменьшаются, но через 1-1,5 ч после приема препарата внезапно наступает «выключение» с возвратом ригидности и олигокинезии. Дискинезии и флюктуации обусловлены переменным воздействием дофамина в высоких и низких концентрациях на гиперчувствительные рецепторы стриатума при отсутствии их тонической стимуляции.

Для уменьшения дискинезий и двигательных флюктуаций рекомендуют поддерживать в крови постоянную концентрацию леводопы, что достигается приемом препаратов пролонгированного действия (мадопара ГСС), леводопы в малых дозах каждые 4-6 ч или применением леводопы совместно с агонистами рецепторов дофамина, ингибиторами MAO B, энтакапоном или амантадином. Следует учитывать, что максимальная концентрация леводопы в крови при приеме препаратов длительного действия достигается медленно. Биодоступность таких препаратов меньше, чем биодоступность препаратов короткого действия, поэтому дозу (в

пересчете на леводопу) повышают на 30-40%. Для коррекции тяжелых форм дискинезий и дистоний назначают также ГАМК-ергические средства (седативные анксиолитики, баклофен).

Новой технологией лечения болезни Паркинсона является непрерывная инфузия в двенадцатиперстную кишку суспензии леводопы и карбидопы (дуодопы) в водном геле карбоксиметилцеллюлозы. Для инфузии проводят чрескожную эндоскопическую гастроеюностомию. При таком способе введения длительно сохраняется терапевтический эффект леводопы, реже развиваются флюктуации и дискинезии.

Примерно через 2-7 лет от начала терапии лечебное действие леводопы ослабевает вследствие продолжающейся дегенерации нейронов черной субстанции и уменьшения количества и чувствительности рецепторов дофамина (феномен изнашивания). Длительный прием леводопы приводит к накоплению в головном мозге б-гидроксидофамина, повреждающего дофамин- и адренергические нейроны. Первый признак ухудшения реакции на леводопу - «дискинезия конца дозы»: рано утром, до первого приема препарата, двигательные симптомы болезни усиливаются.

При прекращении лечения, выраженном привыкании, нарушении всасывания леводопы (рвоте, диарее, отравлении, инфекциях), приеме блокаторов рецепторов дофамина развивается акинетический криз с полной иммобилизацией, грубым тремором, злокачественной гипертермией, нарушением бульбарных функций (дизартрией, дисфагией), рабдомиолизом, сердечной, дыхательной и почечной недостаточностью. Акинетический криз купируют внутривенным введением леводопы, бромокриптина или амантадина.

В эксперименте установлено, что леводопа, как и сам дофамин, вызывая образование цитотоксичных свободных радикалов, оказывает повреждающее действие на культуру дофаминергических нейронов. В целом организме прооксидантному действию леводопы противодействует нейроглия, продуцирующая глутатион и нейротрофические факторы.

Препараты леводопы противопоказаны при психозах, атеросклерозе, артериальной гипертензии, тяжелых эндокринных, почечных, печеночных, сердечно-сосудистых, легочных заболеваниях, язвенной болезни (из-за опасности кровотечения), закрытоугольной глаукоме, заболеваниях крови, меланоме (ДОФА - предшественник меланина), беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет.

На время приема леводопы необходимо исключать из рациона питания продукты, богатые витамином В<sub>6</sub> (авокадо, бобы, горох, печень, тунец), так как он служит кофактором периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот. Действие комбинированных препаратов леводопы витамин В<sub>6</sub> не ослабляет.

Селегилин - модифицированный амфетамин, необратимый ингибитор MAO В в астроцитах (в дозах до 10 мг не изменяет активности MAO А). Препятствует окислительному дезаминированию дофамина и эндогенного дофаминомиметика фенилэтиламина<sup>1</sup> в головном мозге, не нарушает инактивации тирамина, поступающего с пищей. С возрастом активность MAO В увеличивается.

Селегилин в дозе 0,5-1,0 мг, не влияющей на активность MAO, препятствует апоптозу нейронов. Он стимулирует синтез нейротрофических факторов глиальными астроцитами, повышает экспрессию генов антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы и каталазы, угнетает выброс глутамата. Оказывает слабое антидепрессивное действие, улучшает память и способность к обучению. Применяется на ранних стадиях болезни Паркинсона и в комплексной терапии с леводопой. Терапевтический эффект селегилина развивается спустя 3-4 нед курсового приема. Его побочные эффекты в значительной степени обусловлены образованием активного метаболита - метиламфетамина.

Необратимый ингибитор II генерации, производное аминокислоты азагиллин блокирует MAO В в 10 раз сильнее селегилина. Через 4 нед приема азагиллин уменьшает двигательные симптомы болезни Паркинсона, включая тремор, застывания и постуральную нестабильность, препятствует развитию двигательных флюктуаций при лечении леводопой. Его метаболит аминокислоты улучшает двигательные и когнитивные функции. Азагиллин является антиоксидантом и нейропротектором - улучшает функции митохондрий нейронов, противодействует апоптозу. Нейропротективное действие азагиллина не зависит от ингибирования MAO В.

Энтакапон обратимо ингибирует КОМТ и благодаря этому препятствует метилированию леводопы и образованию ее неактивного метаболита. Это актуально, так как при длительном приеме комбинированных препаратов леводопы с ингибиторами декарбоксилаз ароматических L-аминокислот активируются реакции метилирования. При этом образуется 3-оксиметил-ДОФА, препятствующий всасыванию леводопы в кишечнике.

Энтакапон не проникает через ГЭБ и действует только в просвете кишечника, печени, почках и в крови. Он уменьшает концентрацию гомоцистеина в крови, у женщин в предменструальном периоде компенсирует недостаток естественного ингибитора КОМТ катехолэстрогена.

Энтакапон применяют в сочетании с леводопой или ее комбинированными препаратами, что удлиняет эффект леводопы на 85%, повышает биодоступность, ослабляет двигательные флюктуации, хотя дискинезии могут усиливаться.

Применяется комбинированный препарат сталево<sup>а</sup>, содержащий леводопу, карбидопу и энтакапон. Преимуществом комбинации леводопы с энтакапоном по сравнению с препаратами леводопы пролонгированного действия является возможность быстрого достижения максимальной концентрации леводопы в крови. Сталево<sup>а</sup> наиболее эффективен при болезни Паркинсона с симптомами истощения дозы леводопы.

Ингибитор КОМТ с центральным эффектом толкапон (тасмар) в настоящее время исключен из реестра лекарственных средств из-за гепатотоксичности и повышения риска развития злокачественного нейролептического синдрома в случае быстрого прекращения терапии.

<sup>1</sup> Фенилэтиламин образуется в стриатуме, улучшает синаптическую передачу в коре больших полушарий, передачу нервного импульса по нервным волокнам, активирует рецепторы дофамина и его высвобождение из пресинаптических окончаний.

Механизм лечебного действия агонистов рецепторов дофамина не связан с активацией дегенерирующих нигростриарных нейронов. Воздействуя на пресинаптические D<sub>2</sub>-рецепторы, они тормозят выделение ацетилхолина и глутаминовой кислоты, замедляют обмен дофамина. Агонисты рецепторов дофамина активируют рецепторы непрерывно, что препятствует развитию нежелательных явлений в двигательной сфере. Их метаболизм не связан с окислительными процессами и не сопровождается образованием свободных радикалов. Более того, агонисты рецепторов дофамина обладают антиоксидантными свойствами, так как стимулируют синтез антиоксидантных аминокислот, прямо улучшают дыхательную функцию митохондрий нейронов. Агонисты рецепторов дофамина оказывают нейропротективное действие, улучшают когнитивные функции в результате взаимодействия с D-рецепторами мезолимбической системы и защиты дофамина от инактивации в префронтальной коре.

Различают эрголиновые и неэрголиновые агонисты рецепторов дофамина (табл. 22-2). Первые являются структурными аналогами алкалоидов спорыньи (бромокриптин). Неэрголиновые агонисты имеют различное химическое строение (прамипексол, пирибедил, ропинирол). Особенно важную роль агонисты рецепторов дофамина играют в лечении начальных стадий болезни Паркинсона у молодых людей. У таких пациентов выше предполагаемая продолжительность жизни и, соответственно, они неизбежно столкнутся с истощением терапевтического эффекта леводопы, а также будут страдать от моторных флюктуаций и дискинезий. При лечении пожилых и в поздней стадии болезни Паркинсона агонисты рецепторов дофамина целесообразно применять в комбинации с леводопой. Комбинированная терапия позволяет снизить дозу леводопы на 10-30%.

В результате ослабляются флюктуации двигательных симптомов и сокращается продолжительность дискинезии «конца дозы».

Таблица 22-2. Влияние агонистов на рецепторы дофамина

Агонисты	тип рецепторов				период
	1	2	3	4	
эрголиновые агонисты					полупериод
бромокриптин		+			8

неэрголиновые агонисты					
пирибеди		++	++		-10
рампипек		+	++		-12
ропиниро		+	++		-6

*Примечания.* Подтипы рецепторов D<sub>1</sub> и D<sub>5</sub> относятся к группе D<sub>1</sub> (повышают активность аденилатциклазы, ускоряют синтез цАМФ, открывают кальциевые каналы); подтипы D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub> - к группе D<sub>2</sub> (снижают активность аденилатциклазы, замедляют синтез цАМФ, уменьшают проницаемость кальциевых каналов, открывают калиевые каналы).

Агонисты рецепторов дофамина, в отличие от леводопы, характеризуются длительным периодом полужизни (от 3-6 до 12 ч), не конкурируют с аминокислотами пищи за белки-транспортеры.

Бромокриптин - полный агонист D<sub>2</sub>-рецепторов и частичный агонист D<sub>1</sub>-рецепторов. Уменьшает секрецию пролактина, подавляет лактацию, нормализует менструальную функцию, уменьшает продукцию гормона роста.

Бромокриптин при приеме внутрь в суточной дозе 30 мг вызывает у 1/3 больных стойкое и существенное клиническое улучшение в течение 1 года. При увеличении дозы до 40 мг/сут монотерапию бромокриптином иногда удается продлить до 4-5 лет, но при этом развиваются тяжелые побочные эффекты.

Производное пиперазина пирибедил является агонистом D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторов, равным по эффективности препаратам леводопы. У больных в ранней стадии болезни Паркинсона он уменьшает ригидность, олигокинезию и тремор на 30-50% исходного уровня, улучшает настроение, когнитивные и психомоторные функции. Пирибедил активирует рецепторы дофамина не только в nigrostriарной, но и в мезокортикальной и мезолимбической системах. Такой эффект проявляется восстановлением памяти и внимания, что позволяет назначать пирибедил пожилым людям без экстрапирамидных расстройств.

Производное бензотиазола рампипексол сильнее других агонистов, аналогично дофамину, активирует D<sub>3</sub>-рецепторы. Устраняет тремор и постуральные нарушения, оказывает антидепрессивное влияние, повышая активность D<sub>3</sub>-рецепторов в мезолимбической системе. В начальной стадии заболевания рампипексол улучшает когнитивные функции (внимание, речевую беглость) и качество сна. В суточной дозе 1,54,5 мг ослабляет симптомы болезни Паркинсона в течение 2-4 лет, что дает возможность отсрочить назначение леводопы и снизить риск развития моторных флюктуаций и дискинезий.

Ропинирол, взаимодействуя с D<sub>2</sub>- и D<sub>3</sub>-рецепторами, обеспечивает адекватную коррекцию симптомов болезни Паркинсона у 60% больных на протяжении 3 лет, является антидепрессантом.

Селегилин, энтакапон и бромокриптин вызывают у 10-30% больных побочные эффекты в виде спутанности сознания, галлюцинаций, ортостатической гипотензии, аритмии, отека голеней и стоп, тошноты, рвоты, запора. При длительной терапии возникает опасность развития фиброза легких и забрюшинного пространства, патологии сердечных клапанов, желудочного кровотечения, ишемии органов из-за спазма сосудов, усиления либидо. Редким осложнением при приеме бромокриптина является эритромелалгия - гиперемия, болезненность и отек кистей и стоп. Разагилин и неэрголиновые агонисты рецепторов дофамина переносятся лучше и реже оказывают нежелательное действие. При применении рампипексола иногда возникают нейropsychические нарушения: галлюцинации и непреодолимая сонливость. Описано несколько случаев, когда больные, принимавшие рампипексол, засыпали за рулем автомобиля. Обсуждаются редкие побочные эффекты агонистов рецепторов дофамина: гемблинг (игромания), шопингомания, гиперсексуальность.

Ингибиторы ферментов и агонисты рецепторов дофамина противопоказаны при феохромоцитоме, а также при судорожных состояниях, не связанных с дефицитом дофамина в ЦНС: хорее Гентингтона и эссенциальном треморе. Бромокриптин не назначают при

эндогенных психозах, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях молочных желез, в I триместре беременности и при ранних гестозах, в период лактации, детям до 15 лет. Дозу и частоту приема прамипексола снижают при почечной недостаточности.

Все дофаминомиметики, особенно леводопа, несовместимы с антидепрессантами, в наибольшей степени - с ингибиторами МАО: прием антидепрессантов должен быть прекращен за 2 нед до начала приема противопаркинсонических средств.

Их также не применяют одновременно с адреномиметиками, тримеперидином (промедолом), фторхинолонами. Леводопу отменяют за 24 ч до наркоза.

При лекарственном паркинсонизме дофаминомиметики неэффективны.

#### **Антагонисты NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты**

Производное адамантана амантадин блокирует NMDA-рецепторы и уменьшает выделение ацетилхолина в стриатуме. Он также блокирует NMDA-рецепторы в черной субстанции среднего мозга, что сопровождается нейропротективным эффектом. Стимулирует выделение дофамина и угнетает его нейрональный захват. Амантадин снижает повышенный мышечный тонус, увеличивает двигательную активность, мало влияет на тремор. Лечебное действие амантадина в 15-20 раз менее выражено, чем действие леводопы, развивается через 3-5 дней приема.

Амантадин принимают внутрь для лечения как болезни Паркинсона, так и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалического, цереброваскулярного). При декомпенсации болезни Паркинсона - возникновении акинетических кризов с расстройствами глотания - амантадин вводят внутривенно. Побочные эффекты амантадина включают головную боль, головокружение, инсомнию, общую слабость, депрессию, зрительные галлюцинации и иллюзии, летаргию, мраморную окраску кожи, периферические отеки, диспепсические расстройства. Амантадин противопоказан при острых и хронических заболеваниях печени и почек, психических заболеваниях, эпилепсии, тиреотоксикозе, беременности, людям пожилого возраста.

#### **Центральные м-холиноблокаторы**

Лекарственные средства этой группы - тригексифенидил, бипериден и дифенилтропин - блокируют м-холинорецепторы нейронов и ослабляют возбуждающее действие ацетилхолина. У 20% больных они уменьшают ригидность и олигокинезию, восстанавливают объем, точность и координацию движений, улучшают позу и речь. Тремор становится менее выраженным только у части больных. М-холиноблокаторы уменьшают гиперсаливацию и потливость.

Центральные м-холиноблокаторы применяют при болезни Паркинсона, симптоматическом и лекарственном паркинсонизме у пациентов молодого и среднего возраста без когнитивных расстройств. Чувствительность к м-холиноблокаторам индивидуальна, поэтому в начале лечения каждые 3-4 мес назначенный препарат заменяют следующим препаратом группы. В дальнейшем для постоянного приема назначают самый эффективный холиноблокатор с заменой его 1-2 раза в год на срок 1 мес, чтобы избежать привыкания.

Побочные эффекты обусловлены блокадой м-холинорецепторов коры больших полушарий, гиппокампа (опасность деменции) и внутренних органов. Тригексифенидил в 3 раза слабее атропина уменьшает секрецию слюны, в 10 раз слабее повышает ЧСС, в 2 раза менее выражено расслабляет гладкие мышцы.

Тригексифенидил в больших дозах (10-12 мг) вызывает иллюзии восприятия и быстро сменяющиеся приятные зрительные галлюцинации, что приводит к психической зависимости. Возникает также привыкание (больные переносят до 50-60 мг тригексифенидила при обычной терапевтической дозе 0,5-2 мг).

Холиноблокаторы противопоказаны при когнитивных нарушениях, глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, аритмии, стенозе привратника, паралитической кишечной непроходимости. Их назначают с осторожностью при тяжелых заболеваниях сердца, печени, почек, атеросклерозе, артериальной гипертензии, беременности, в пожилом возрасте (опасность дезориентации, нарушения памяти, галлюцинаций). Больные, принимающие центральные м-холиноблокаторы, должны прекратить грудное вскармливание.

#### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Болезнь Альцгеймера (пресенильная и сенильная деменция альцгеймеровского типа) характеризуется прогрессирующей и необратимой потерей интеллекта, памяти и навыков практической деятельности, что приводит к существенным нарушениям адаптации в семье и обществе. Болезнь названа в честь немецкого невролога Алоиса Альцгеймера (1864-1915).

Болезнь Альцгеймера является гетерогенным заболеванием. Различают болезнь Альцгеймера с ранним началом (семейная форма с дебютом в возрасте до 60 лет) и сенильный вариант. Дебют болезни Альцгеймера медленный, плавный, течение - неуклонно прогрессирующее. Первые симптомы - ослабление кратковременной памяти, затрудненное осмысление чужой речи, нечеткое произношение, ошибки при чтении, письме, счете, неловкость движений. В течение нескольких лет почти полностью опустошаются запасы знаний и умений, развиваются интеллектуальная беспомощность, амнезия и депрессия, утрачивается способность к самообслуживанию. Больные как бы разучиваются вставать, садиться, ходить. Они молча лежат, не меняя положения.

Продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера от момента установления диагноза составляет в среднем 6-12 лет, варьируя в пределах от 2 до 20 лет. Смерть наступает от осложнений неподвижности.

Этиология болезни Альцгеймера неизвестна. Болезнь Альцгеймера с ранним началом наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для реализации генетической предрасположенности необходимо воздействие внешних неблагоприятных факторов (старение, гипоксия при нарушениях мозгового кровообращения, повторные легкие черепно-мозговые травмы).

При патоморфологическом исследовании головного мозга обнаруживают типичные нарушения: уменьшение количества синапсов, гибель нейронов, глиальную воспалительную реакцию, внутриклеточные нейрофибрилярные клубки и околососудистые сенильные бляшки, состоящие из  $\beta$ -амилоида. Наиболее ранние и грубые изменения происходят в медиобазальных отделах лобных долей («эторинальной коре»), в дальнейшем патологический процесс распространяется на гиппокамп, миндалы и ассоциативные отделы височных и теменных долей. В наименьшей степени повреждается зрительная кора.

Наибольшее значение в патогенезе болезни Альцгеймера придается развитию холинергического дефицита в коре больших полушарий и гиппокампе. В этих структурах снижается активность ацетилхолина вследствие ингибирования ацетилхолинтрансферазы, нарушения нейронального захвата холина, значительного уменьшения числа м-холинорецепторов. При болезни Альцгеймера изменяется соотношение левовращающей (S) и правовращающей (R) форм ацетил-холинэстеразы. S-форма связана с образованием  $\beta$ -амилоида, R-форма препятствует амилоидогенезу.

Тела поврежденных нейронов находятся в базальном ядре Мейнепта (*substantia innominata*), обеспечивающем обширную холинергическую иннервацию коры больших полушарий и гиппокампа. На поздних этапах болезни могут оказаться поврежденными около 90% холинергических нейронов, присоединяется дефицит дофамина, серотонина, глутаминовой кислоты, медиаторных нейропептидов и нейротрофических факторов.

При болезни Альцгеймера в коре больших полушарий и гиппокампе накапливаются патологические белки:  $\beta$ -амилоид, небетаамилоидный пептид, аномальные аполипопротеин e4 и пресенилины.  $\beta$ -Амилоид (полипептид из 40 или 42 аминокислот) образуется из гликопротеина-предшественника<sup>1</sup> при участии  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы. Присоединяя 2 дополнительные аминокислоты при участии аминопептидазы,  $\beta$ -амилоид переходит из растворимой формы в фибриллярную.  $\beta$ -Амилоид-42 подвергается агрегации быстрее.  $\beta$ -Амилоид в составе сенильных бляшек ингибирует ацетилхолинтрансферазу, модулирует функции NMDA-рецепторов, облегчает открытие кальциевых каналов. Перегрузка нейронов ионами кальция повышает энергозатраты и стимулирует свободнорадикальные процессы.  $\beta$ -Амилоид вызывает воспалительную реакцию, так как увеличивает выделение цитокинов микроглией и астроцитами и активирует систему комплемента. Сенильные бляшки с высоким содержанием комплемента обнаруживаются в головном мозге только при болезни Альцгеймера и не встречаются при других типах деменции.

Небетаамилоидный пептид образуется из пресинаптического полипептида  $\alpha$ -синуклеина, вызывает оксидативный стресс и нейротоксический эффект.

Аполипопротеин E - белок нейроглии с множественными функциями. Он участвует в транспорте холестерина и фосфолипидов, регенерации нервной ткани, холинергическом синаптогенезе. Аномальный апополипопротеин E - апополипопротеин e4 - препятствует реализации функций нормального апополипопротеина E.

Пресенилин-1 в норме участвует в формировании синаптических связей и долговременной памяти. Мутантный пресенилин-1 способствует образованию  $\beta$ -амилоида.

Внутриклеточные нейрофибрилярные клубки из попарно скрученных спиралевидных филаментов представляют собой измененные микротрубочки цитоскелета. Они состоят из гиперфосфорилированного  $\tau$ -протеина (таупатия) и образуются при регенерации дендритов и формировании новых синапсов. Эти фибриллы нестабильны, быстро разрушаются, ускоряя гибель нейронов. Формирование нейрофибрилярных клубков имеет даже большее патогенетическое значение в гибели нейронов, чем амилоидогенез.

Для лечения болезни Альцгеймера применяют лекарственные средства, воздействующие на патогенез нейродегенеративного процесса (стимуляторы холинергической, глутаматергической, серотонинергической передачи, антиамилоидные средства), а также на последствия дисфункции нейронов (противовоспалительные средства). Необходимо раннее начало терапии - на додементной стадии заболевания, когда диагностируют легкие и умеренные когнитивные расстройства. Лечение должно быть длительным, непрерывным и комплексным.

<sup>1</sup> Предшественник  $\beta$ -амилоида (полипептид, состоящий примерно из 700 аминокислот) присутствует в коре больших полушарий как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у здоровых лиц. Установлено, что он выполняет функции мембранного рецептора и стимулятора регенерации синапсов. В норме он деполимеризуется при участии  $\alpha$ -секретазы.

Лекарственные средства, влияющие на медиаторные процессы

Традиционно фармакотерапию болезни Альцгеймера проводят с помощью лекарственных средств, усиливающих холинергическую передачу в ЦНС. В группе предшественников ацетилхолина лечебное действие оказывает холина альфосцерат. Холина хлорид и фосфатидилхолин (лецитин) неэффективны.

Холина альфосцерат превращается в головном мозге в метаболически активную форму - фосфорилхолин, участвующий в синтезе ацетилхолина и фосфатидилхолина. Он способствует обогащению мембран фосфолипидами и гликолипидами, улучшает биоэнергетику нейронов и мозговой кровотока. При лечении холина альфосцератом в течение 6 мес у больных улучшаются когнитивные функции, слабее выражено воздействие на праксис. Биодоступность холина альфосцерата при приеме внутрь составляет 88%, концентрация в головном мозге достигает 45% уровня в крови. Около 85% принятой дозы удаляется легкими в виде углекислого газа, остальное количество выводится с мочой и желчью.

Ингибитор холинэстеразы обратимого действия ипидакрин вызывает накопление ацетилхолина в ЦНС, замедляя его гидролиз. Дополнительно блокирует калиевые каналы пресинаптической мембраны, что облегчает деполяризацию и выделение ацетилхолина, увеличивает число м-холинорецепторов. Ипидакрин уменьшает расстройства внимания, в меньшей степени улучшает память, мышление и поведение, замедляет прогрессирование слабоумия. Эффективен на начальных стадиях заболевания.

При применении ипидакрина у части больных возникают головокружение, тошнота, боль в животе, блокада ножки пучка Гиса, повышается судорожная готовность.

Ривастигмин селективно и постепенно блокирует изофермент G<sub>1</sub> ацетилхолинэстеразы в коре больших полушарий и гиппокампе (на 40% в течение 10 ч), тормозит протеолиз предшественника  $\beta$ -амилоида, улучшает мозговой кровоток. Ривастигмин после применения в течение 12 нед улучшает концентрацию внимания, память на текущие события, целенаправленную двигательную деятельность, навыки самообслуживания и активность в повседневной жизни.

**Лекарственные средства, влияющие на медиаторные процессы**

Традиционно фармакотерапию болезни Альцгеймера проводят с помощью лекарственных средств, усиливающих холинергическую передачу в ЦНС. В группе предшественников

ацетилхолина лечебное действие оказывает холина альфосцерат. Холина хлорид и фосфатидилхолин (лецитин) неэффективны.

Холина альфосцерат превращается в головном мозге в метаболически активную форму - фосфорилхолин, участвующий в синтезе ацетилхолина и фосфатидилхолина. Он способствует обогащению мембран фосфолипидами и гликолипидами, улучшает биоэнергетику нейронов и мозговой кровотока. При лечении холина альфосцератом в течение 6 мес у больных улучшаются когнитивные функции, слабее выражено воздействие на праксис. Биодоступность холина альфосцерата при приеме внутрь составляет 88%, концентрация в головном мозге достигает 45% уровня в крови. Около 85% принятой дозы удаляется легкими в виде углекислого газа, остальное количество выводится с мочой и желчью.

Ингибитор холинэстеразы обратимого действия ипидакрин вызывает накопление ацетилхолина в ЦНС, замедляя его гидролиз. Дополнительно блокирует калиевые каналы пресинаптической мембраны, что облегчает деполяризацию и выделение ацетилхолина, увеличивает число м-холинорецепторов. Ипидакрин уменьшает расстройства внимания, в меньшей степени улучшает память, мышление и поведение, замедляет прогрессирование слабоумия. Эффективен на начальных стадиях заболевания.

При применении ипидакрина у части больных возникают головокружение, тошнота, боль в животе, блокада ножки пучка Гиса, повышается судорожная готовность.

Ривастигмин селективно и постепенно блокирует изофермент G<sub>1</sub> ацетилхолинэстеразы в коре больших полушарий и гиппокампе (на 40% в течение 10 ч), тормозит протеолиз предшественника β-амилоида, улучшает мозговой кровоток. Ривастигмин после применения в течение 12 нед улучшает концентрацию внимания, память на текущие события, целенаправленную двигательную деятельность, навыки самообслуживания и активность в повседневной жизни.

Исследования последних лет свидетельствуют об участии в патогенезе болезни Альцгеймера нарушений функционирования глутаматергических синапсов. Для воздействия на это патогенетическое звено применяют мемантин - агонист AMPA-рецепторов и низкоаффинный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Активация AMPA-рецепторов сопровождается улучшением когнитивных функций и памяти. Блокада NMDA-рецепторов уменьшает эксайтотоксический эффект, защищает от деструкции холинергические нейроны базальных ганглиев и лимбической системы.

В отличие от других средств, мемантин ослабляет лишь избыточную активацию NMDA-рецепторов. Он взаимодействует с сайтом связывания ионов магния в ионном канале, регулируемом NMDA-рецептором, но покидает канал при менее выраженной деполяризации мембраны, чем деполяризация, необходимая для удаления Mg<sup>2+</sup>. Мемантин при стабильном содержании глутаминовой кислоты в головном мозге угашает помехообразную информацию, но усиливает основной информационный сигнал.

Мемантин также повышает утилизацию глюкозы, выброс дофамина, препятствует нейродегенерации, вызываемой β-амилоидом. При длительном приеме (от 2 мес до 1 года) мемантин благоприятно влияет на интеллектуальные функции, ослабляет эмоциональные и двигательные нарушения. Поведение больных становится более организованным и мотивированным. Помимо болезни Альцгеймера, мемантин эффективен при болезни Паркинсона, детском церебральном параличе, последствиях инсульта.

#### **Противовоспалительные средства**

Глюкокортикоиды и НПВС (индометацин, целекоксиб, хлорохин) препятствуют при болезни Альцгеймера развитию иммунного воспаления в головном мозге. Они подавляют продукцию цитокинов и белков системы комплемента, стимулируют образование ингибиторов протеолитических ферментов, обладают антиоксидантными свойствами, тормозят активацию микроглии.

#### **Антиамилоидные стратегии терапии**

Принципиально новой стратегией лечения болезни Альцгеймера являются нейтрализация β-амилоида и рассасывание сенильных бляшек с помощью специфических антител. Для их получения иммунизируют мышей амилоидным β-пептидом человека. Антитела проникают в небольшом количестве через ГЭБ, окружают бляшки и способствуют их рассасыванию. В

первых клинических испытаниях установлены высокая терапевтическая эффективность антител против  $\beta$ -амилоида и отсутствие аллергических реакций на них.

Изучаются вещества, воздействующие на различные звенья каскада  $\beta$ -амилоида: активаторы  $\alpha$ -секретазы (ускоряют расщепление предшественника  $\beta$ -амилоида по неамилоидогенному пути), ингибиторы  $\beta$ -секретазы (тормозят продукцию фракций 40 и 42  $\beta$ -амилоида) и  $\gamma$ -секретазы (смещают соотношение форм  $\beta$ -амилоида от 40 и 42 к более ранним предшественникам), блокаторы образования предшественника  $\beta$ -амилоида на посттранскрипционном уровне. Пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, повышает активность  $\alpha$ -секретазы, продукцию мозгоспецифического нейротрофического фактора, активирует м-холинорецепторы. Он быстро проникает в головной мозг, накапливается в высокой концентрации в коре больших полушарий, но быстро элиминируется из мозговой ткани.

Одним из новых направлений лечения болезни Альцгеймера является воздействие на систему плазмина. В норме этот активатор фибринолиза препятствует превращению олигомеров  $\beta$ -амилоида в фибриллы. При болезни Альцгеймера повышается активность фактора, блокирующего плазмин. Получены вещества, инактивирующие данный фактор.

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХОРЕИ ГЕНТИНГТОНА**

Хорея Гентингтона - наследственное заболевание, характеризуется прогрессирующими двигательными нарушениями (хореей) и деменцией с утратой способности к общению и самообслуживанию.

Заболевание манифестирует в возрасте 35-45 лет. Симптомы появляются постепенно и незаметно. Первые признаки хорей - нарушение координации тонких движений и быстрых движений глазных яблок, быстрые судорожные подергивания лица, шеи, конечностей, туловища, изменения личности. По мере прогрессирования заболевания насильственные движения становятся грубыми, присоединяются дизартрия и дисфагия. Мышление замедляется, память ухудшается, хотя больные не забывают свою семью, друзей, ориентируются в текущих событиях. Больные раздражительны, тревожны, впадают в депрессию. Длительность течения хорей Гентингтона составляет 15-30 лет, смерть наступает от осложнений неподвижности.

Хорея Гентингтона наследуется по аутосомно-доминантному типу. В хромосоме 4 возникает нестабильная экспансия тринуклеотидных (цитозин-аденин-гуанин) повторов. Это сопровождается увеличением количества молекул глутаминовой кислоты в белке, получившем название «гентингтин».

Гентингтин с нормальным количеством остатков глутаминовой кислоты широко распространен в головном мозге здоровых людей, участвует в дифференцировке нейронов на всех стадиях эмбрионального и постнатального развития.

При хорее Гентингтона гентингтин с большой протяженностью полиглутаминовых повторов образует агрегаты в виде амилоидоподобных включений в теле, дендритах и аксоне нейронов. В нейронах снижается активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, нарушается синтез АТФ, интенсивно образуются супероксидные радикалы и NO. Аномальный гентингтин способствует выделению глутаминовой кислоты из пресинаптических везикул, увеличивает количество NMDA-рецепторов, участвующих в эксайтотоксическом повреждении ЦНС.

Особенно страдают шиповидные нейроны стриатума, составляющие 80-90% его клеточного пула. Шиповидные нейроны образуют многочисленные синаптические контакты друг с другом и вставочными нейронами, получают обширную информацию от проекций коры больших полушарий, таламуса и среднего мозга. Ведущую роль в контроле функций шиповидных нейронов играет глутаматергический кортикостриарный путь. Аномальный гентингтин повреждает преимущественно эту проекцию.

При хорейческом гиперкинезе возникает дефицит ГАМК в стриатуме и черной субстанции среднего мозга. Ослабляется тормозящий ГАМК-ергический контроль со стороны стриатума над деятельностью паллидума, что сопровождается избыточной активацией возбуждающих таламокортикальных проекций. В стриатуме снижается содержание серотонина, нейропептидов, ацетилхолина, но значительно активируется функция дофаминергических синапсов.

Основным методом патогенетической терапии хореи Гентингтона является блокада NMDA-рецепторов с помощью амантадина, рилузола, мемантина. Мемантин также действует профилактически у носителей мутантного гена при приеме на досимптомной стадии болезни.

Симптоматическое лечение требуется пациентам, страдающим от депрессии, повышенной раздражительности, сильной тревоги, параноидного психоза. Назначают антидепрессант флуоксетин, противоэпилептическое средство с антидепрессивным действием карбамазепин, бензодиазепиновые анксиолитики, атипичное антипсихотическое средство клозапин в малой дозе.

Двигательные расстройства при хореи Гентингтона, как правило, не лечат. При грубых судорогах назначают симпатолитик, истощающий ресурсы дофамина, - резерпин. Во время терапии резерпином обязателен контроль АД и психического статуса. Показаны также блокаторы рецепторов дофамина - антипсихотические средства без антихолинергических эффектов перфеназин и галоперидол в малых дозах, хотя они могут усиливать мышечную ригидность и нарушать координацию движений. Пациентам с насильственными движениями, которые усугубляются при стрессе и волнении, помогают анксиолитики.

Перспективным подходом к лечению хореи Гентингтона является создание новых антагонистов рецепторов глутаминовой кислоты, ГАМК-позитивных средств и холиномиметиков.

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА**

БАС впервые описал Ф. Аран в 1847 г. При БАС первично поражаются мотонейроны передних рогов спинного мозга и ствола головного мозга (центры тройничного, лицевого, подъязычного нервов), а также пирамидные клетки коры больших полушарий, ответственные за эфферентную регуляцию мотонейронов. Средний возраст заболевших - 50-70 лет. Заболевание начинается с быстро прогрессирующей мышечной слабости. Характерны атрофия и фасцикуляции скелетных мышц, спастичность, тихая, нечеткая, замедленная речь с повторением отдельных звуков, нарушения жевания и глотания, слюнотечение, дыхательные расстройства. Чувствительность, движения глазных яблок и вегетативные функции сохраняются. Смерть наступает через 2-4 года от дыхательной недостаточности.

Около 90% случаев БАС - спорадические, у 10% заболевших диагностируют семейные формы с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования.

При патоморфологическом исследовании диагностируют атрофию и гибель мотонейронов спинного мозга и ствола головного мозга с сохранением центров глазодвигательного нерва. Seriously повреждаются пирамидные нейроны в V слое моторной коры, дающие начало нисходящему кортикоспинальному тракту. При наследственных формах страдают грудное ядро Кларка и задние рога спинного мозга.

В передних рогах спинного мозга, моторных зонах ствола головного мозга и коры больших полушарий больных БАС нарушается нейрональный захват возбуждающего медиатора - глутаминовой кислоты (эксайтотоксический эффект). Исследования с помощью высокоаффинных антител показали, что при БАС снижается содержание одного из типов глутаматтранспортных белков (EAAT<sub>2</sub>) в астроцитах. В чувствительных к поражению ядрах тройничного, лицевого и подъязычного нервов этот транспортный белок представлен в значительно меньшем количестве, чем в резистентных к патологии ядрах глазодвигательного нерва.

При БАС ускоряется деградация микротрубочек системы аксонального транспорта, снижается синтез нейротрофических факторов и ингибиторов протеаз. Особая роль в патогенезе заболевания отводится свободнорадикальному соединению - NO. NO-синтаза активируется кальцийзависимым кальмодулином при активации NMDA-рецепторов.

Семейные формы БАС обусловлены мутацией гена, локализованного в хромосоме 21. Этот ген кодирует синтез фермента антиоксидантной защиты - Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы-1. Мутантная изоформа супероксиддисмутазы, выполняя функцию пероксидазы, стимулирует свободнорадикальное окисление.

Для патогенетического лечения БАС применяют рилузол - блокатор натриевых каналов пресинаптической мембраны глутаматергических синапсов, уменьшающий выделение

глутаминовой кислоты. Он также является антагонистом NMDA- и AMPA-рецепторов. При терапии рилузолем снижается летальность, но не замедляется прогрессирование мышечной слабости. Рилузол более эффективен у пациентов, у которых в начальной стадии заболевания развиваются бульбарные нарушения. Побочное действие рилузола проявляется астенией, головокружением, тошнотой, повышением в крови активности аминотрансфераз.

Представляется перспективным изучение лечебного действия неопиоидного анальгетика, производного аминопиридина флупиртина. Флупиртин блокирует NMDA-рецепторы и предотвращает гибель нейронов.

На начальном этапе клинических испытаний при БАС находятся нейротрофические факторы (инсулиноподобный фактор роста-1, мозговой и глиальный нейротрофические факторы), антиоксиданты (препараты витамина E), ингибиторы протеаз ( $\alpha_1$ -антихимотрипсин, протеазнектин-1).

## СРЕДСТВА ДЛЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В качестве нейропротективных средств применяют цитиколин и ацетил-L-карнитин. Цитиколин представляет собой соединение цитидина (цитозин+рибоза+дифосфат) и холина - цитидин-5'-дифосфохолин. В организме цитиколин расщепляется на цитидин и холин, оба компонента проникают через ГЭБ. В нейронах цитидин-5'-дифосфохолин ресинтезируется из цитидинтрифосфата и фосфорилхолина при участии цитидилтрансферазы. Цитидин-5'-дифосфохолин служит промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина, поэтому при приеме цитиколина цитоплазматические и митохондриальные мембраны нейронов обогащаются этим фосфолипидом. Это вызывает ряд терапевтических эффектов: увеличиваются продукция АТФ и активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы, ускоряется образование мощного антиоксиданта - восстановленного глутатиона, улучшается тканевое дыхание.

Цитидин-5'-дифосфохолин нормализует метаболизм нейромедиаторов. Как донатор холина он стимулирует синтез ацетилхолина; в результате активации тирозингидроксилазы способствует продукции дофамина. Под влиянием цитидин-5'-дифосфохолина уменьшается выделение и увеличивается нейрональный захват глутаминовой кислоты с ослаблением ее эксайтотоксичности. Цитидин-5'-дифосфохолин ингибирует фосфолипазу  $\text{A}_2$ , препятствует образованию цитокинов, простагландинов и лейкотриенов.

Цитиколин улучшает мозговое кровообращение и микроциркуляцию ликвора, способствует уменьшению отека головного мозга, препятствует гибели нейронов, восстанавливает память, ориентацию, способность к обучению, повышает общительность и самооценку.

При болезни Паркинсона цитиколин уменьшает олигокинезию, в меньшей степени - ригидность и тремор, улучшает когнитивные функции. Прием цитиколина позволяет отсрочить назначение леводопы или снизить ее дозу. При болезни Альцгеймера цитиколин ускоряет элиминацию предшественника  $\beta$ -амилоида, предотвращает формирование сенильных бляшек, угнетает продукцию цитокинов, улучшает память.

Цитиколин применяют также при церебральной ишемии, черепно-мозговых травмах, когнитивных расстройствах различной этиологии, алкоголизме, наркоманиях (снижает влечение к кокаину), для профилактики когнитивного дефицита у пожилых людей. Цитиколин принимают внутрь в растворе (биодоступность - 90%) и вводят внутривенно. Он переносится хорошо, лишь изредка вызывает головную боль, диспепсические расстройства, слабость, незначительно снижает АД.

Ацетил-L-карнитин образуется из карнитина в головном мозге, печени и почках. Донатором ацетата служит ацетил-КоА, реакцию ацетилирования катализирует карнитинацетилтрансфераза. Ацетил-L-карнитин доставляет в митохондрии активированный ацетат для синтеза ацетил-КоА без дополнительных затрат энергии АТФ и избыточного потребления кислорода.

В головном мозге под влиянием ацетил-L-карнитина снижается кислородный запрос, что защищает нейроны от ишемии. Ацетил-L-карнитин повышает синтез ацетилхолина, усиливает эффекты серотонина и дофамина. Стимулирует синтез белков, нейротрофических факторов и мембранных фосфолипидов, в итоге улучшает процессы регенерации нервных клеток.

Оказывает антиоксидантное и иммуностимулирующее действие, защищает головной мозг от нейротоксических эффектов аммиака, препятствует образованию липофусцина. В эксперименте ацетил-L-карнитин, активируя  $\alpha$ -секретазу, ускоряет расщепление предшественника  $\beta$ -амилоида с образованием безопасного метаболита. Обладает антиамнестической активностью, улучшает обучение, память, настроение без седативного и миорелаксирующего действия.

Ацетил-L-карнитин хорошо всасывается в кишечнике, поступает в неизменном виде в ткани. Выводится почками. Период полужизни составляет 4 ч.

Ацетил-L-карнитин принимают внутрь в начальной стадии болезни Альцгеймера, при деменции на фоне нарушений мозгового кровообращения, периферической нейропатии. Изредка он вызывает тошноту, изжогу, речевую гиперактивность, аллергические реакции.

## Лекция 23. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Головная боль - самое распространенное недомогание и постоянная жалоба пациентов, обращающихся к неврологу. Чаще всего диагностируют головную боль напряжения, второе место по частоте принадлежит мигрени.

Дебют мигрени приходится на второе десятилетие жизни (в среднем в 18-20 лет). Распространенность мигрени достигает максимума в 30-35 лет, после 50 лет как самостоятельное заболевание она встречается редко (приступы мигрени могут трансформироваться в хроническую ежедневную головную боль). Многие люди, страдающие мигренью, живут в постоянном страхе перед приступом, который лишает их способности работать и заботиться о своей семье. Качество жизни больных мигренью намного ниже, чем больных артериальной гипертензией, стенокардией, сахарным диабетом.

Первое описание клинического течения мигрени можно найти в папирусе Эберса из Древнего Египта и клинописных табличках Вавилона (XVI-XV вв. до н.э.). Клавдий Гален (130-200), подчеркивая односторонний характер головной боли при мигрени, применял термин «*hemicrania*» (от греч. *hemi* - составная часть слов, означающая «половинный, односторонний», *kranion* - «череп»). Затем этот термин трансформировался римлянами в «*migranea*», «*migranea*», «*migrana*».

Диагноз мигрени клинический и устанавливается при соответствии головной боли определенным критериям.

- Приступы интенсивной пульсирующей головной боли с односторонней локализацией, чаще в глазнично-лобно-височной области (возможно чередование сторон).
- Периодическое повторение приступов.
- Усиление головной боли при физической нагрузке и ходьбе, снижение повседневной активности.
- Наличие во время приступа хотя бы одного из дополнительных симптомов: повышенной саливации, тошноты, рвоты, гиперестезии кожи головы, светобоязни (фотофобии) или звукобоязни (фонофобии).
- Длительность приступа - от 4 до 72 ч (обычно 12-24 ч).
- Не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям.

Самая частая форма (70-80% случаев) - мигрень без ауры (головная боль и рвота). При мигрени с аурой приступу головной боли предшествует комплекс стереотипных в каждом индивидуальном случае обратимых локальных неврологических расстройств. Аура длится 10-30 мин и может проявляться в виде сверкающих зрительных образов, зрительных иллюзий, выпадения полей зрения, слепоты, утраты речи, парестезий, мышечной слабости. Интервал между аурой и приступом головной боли не превышает 1 ч.

Осложнениями мигрени являются мигренозный статус и мигренозный инсульт. Мигренозный статус - один тяжелый приступ длительностью более 72 ч или серия тяжелых, следующих друг за другом приступов. Приступы сопровождаются многократной рвотой, со светлыми промежутками не более 4 ч. Риск мозгового инсульта у пациентов, страдающих мигренью без ауры, такой же, как в общей популяции. При мигрени с аурой ишемический инсульт возникает в 10 раз чаще, чем в популяции.

Аура обусловлена распространением волны деполяризации (депрессия Лео) от коры затылочной доли к соматосенсорной коре теменной и височной долей в пределах одного полушария головного мозга. Скорость движения волны - 2-3 мм/мин. Потенциал действия нейронов и клеток нейроглии длится 1-2 с, затем наступает нейрональное молчание в течение нескольких минут. В распространении волны деполяризации участвуют NMDA-рецепторы.

Волна деполяризации вызывает спазм мозговых сосудов. Такое нарушение гемодинамики во время ауры получило название «распространяющаяся олигемия». Суживаются только пиальные артериолы на поверхности коры, кровоток в крупных артериях не изменяется. Региональный мозговой кровоток уменьшается на 20-25%, не достигая уровня ишемии.

С началом болевого приступа сосуды расширяются, возникает их атония. Около 80% крови, протекающей по сонной артерии, попадает через открытые анастомозы в вены кожи головы, минуя капилляры головного мозга.

Источником головной боли могут быть сосуды твердой мозговой оболочки, иннервируемые тройничным нервом. Пептидные медиаторы его периваскулярных волокон - субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-генсвязанный пептид - расширяют сосуды, повышают сосудистую проницаемость и агрегацию тромбоцитов, что вызывает трансудацию и нейрогенное воспаление твердой мозговой оболочки. Воспалительный отек раздражает ноцицептивные терминалы афферентных волокон тройничного нерва. На стороне головной боли возбудимость тройничного нерва значительно повышается.

В развитии приступа мигренозной головной боли большую роль играет серотонинергическая система головного мозга. Она представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, среднего мозга, шва ствола, а также широкой сетью аксонов, идущих в различные структуры головного и спинного мозга. Серотонинергическая система является одним из важных звеньев антиноцицептивной системы.

Во время ауры выделяемый из тромбоцитов серотонин вызывает спазм сосудов. В фазе головной боли возникает дефицит серотонина из-за его повышенной экскреции с мочой. При низком содержании серотонина нарушается функция антиноцицептивной системы головного мозга.

В ЦНС серотонин действует на пост- и пресинаптические рецепторы (табл. 23-1). Рецепторы разных типов выполняют неодинаковые функции. Так, активация 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторов уменьшает выделение пептидных медиаторов из периваскулярных волокон тройничного нерва, что предотвращает расширение сосудов и нейрогенное воспаление. При активации 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов ослабевают вегетативные (тошнота, рвота) и психоэмоциональные (тревога, депрессия) симптомы, сопровождающие приступ мигрени. Активация 5-НТ<sub>2B/C</sub>-рецепторов эндотелия мозговых сосудов запускает липооксигеназный и циклооксигеназный механизмы воспаления, стимулирует выделение NO-радикалов. Эти радикалы повышают выделение пептидов, ответственных за развитие нейрогенного воспаления (как известно, головная боль является побочным эффектом нитроглицерина - донатора NO). На чувствительных окончаниях нейронов, участвующих в восприятии боли, находятся 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы.

Таблица 23-1. Рецепторы серотонина

еще	эффекторные механизмы	локализация	функции
		ствол, гиппокамп	ауторецептор (повышает выделение серотонина), тревожное и антидепрессивное действие
	ингибирование аденилатциклазы, повышение синтеза цАМФ), открытие калиевых каналов, блокада кальциевых каналов	кора больших полушарий	уменьшение агрессивности и импульсивного поведения
		сосуды бассейна сонной артерии	сужение
		артериовенозные анастомозы	спазм, повышение наполнения капилляров головного мозга

		ерная субстанция его мозга, тум	тимуляция выделения дофамина
		ройничный нерв	нижение возбудимости льного ядра, уменьшение ления пептидных медиаторов из аскулярных волокон
		ройничный нерв	нижение возбудимости льного ядра
		рефронтальная прилегающее	озбуждение нейронов
		ромбоциты	грегация
5-	активация фосфолипазы уляция синтеза ИФ <sub>3</sub> и ДАГ)	Сладкие мышцы	окращение
		но желудка	силение моторики
		осудистые ения головного	

Окончание табл. 23-1

еще	эффекторные механизмы	локализация	функции
		нтерохромаффинные клетки	ыделение серотонина
	открытие ионных каналов а <sup>+</sup> и К <sup>+</sup>	еморецептивная зона четвертого дочка, ядро солитарного тракта	ошнота, рвота
		ервные окончания мущественно интрамуральных онов кишечника)	еполяризация
		иппокамп	озбуждение нейронов
	активация латциклазы (стимуляция за цАМФ)	нтерохромаффинные клетки	меньшение выброса онина
		ставочные холинергические нейроны иев мезентериального сплетения	ыделение лхолина
		ишечник	силение секреторной дии желез и моторики
	нгибирование латциклазы	иппокамп	
		триатум	
	активация латциклазы	ипоталамус	
		ишечник	асслабление, ожение моторики

При мигрени повышается проницаемость кальциевых каналов P/Q-типа, что сопровождается увеличением возбудимости нейронов и нарушением обработки сигналов в головном мозге.

#### ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

При мигрени необходимо купировать приступы и проводить курсовое лечение для их профилактики. Выбор лекарственных средств зависит от частоты приступов и интенсивности головной боли, возраста пациента, индивидуальной терапевтической эффективности, побочных эффектов, противопоказаний к применению (табл. 23-2). Нередко лекарственные средства, эффективные у одного пациента, оказываются бесполезными для другого. Мигрень очень

непредсказуема и относится к числу болезней, при которых трудно прогнозировать результаты лечения. Подбор терапии требует терпения со стороны и врача, и пациента. Избранного метода фармакотерапии следует придерживаться последовательно и не торопиться с его заменой уже через несколько дней. Для исцеления от мигрени большое значение имеют здоровый образ жизни, психотерапия, аутогенная тренировка.

Таблица 23-2. Клиническая характеристика и фармакотерапия мигрени

Форма мигрени	Симптомы	Фармакотерапия
Легкая	Частые приступы пульсирующей боли продолжительностью 4-8 ч	Парацетамол и НПВС (асалициловая кислота, ибупрофен, фенак, напроксен)
Средней тяжести	Приступы умеренной или сильной боли продолжительностью более 8 часов; реже 1 раза в месяц; незначительные вегетативные нарушения; тошнота	Парацетамол и НПВС в комбинации с клонидином, трамадолом, сосудосуживающими средствами. Эрготамин или метопролол. Противорвотные средства (метоклопрамид)
Тяжелая	Приступы сильной головной боли продолжительностью более 12 часов; частые неврологические нарушения;	Эрготамин или триптаны. Противорвотные средства. Профилактика приступов
Мигренозный статус	Серия тяжелых, следующих друг за другом приступов или один необычно длительный и продолжительный приступ с тошнотой, нарушениями сознания, вегетативными расстройствами, зрительными галлюцинациями, рвотой	Эрготамин внутримышечно или медленно внутривенно. Диазепам внутривенно или метопролол внутримышечно. Галоперидол внутримышечно. Флипидон или дексаметазон внутривенно. Фуросемид внутримышечно

#### Лекарственные средства для лечения приступа мигрени

Приступы мигрени купируют для устранения головной боли и сопутствующих симптомов, улучшения общего состояния и возвращения к обычной повседневной деятельности. Применяют лекарственные средства с неспецифическим действием (парацетамол, НПВС), агонисты рецепторов серотонина (эрготамин, триптаны), противорвотные средства. Лечение начинают сразу после появления даже умеренной головной боли, тактика выжидания признана неправильной.

#### Эрготамин

Алкалоид спорыньи эрготамин известен с 1918 г. как эффективное средство лечения мигрени. Он неселективно взаимодействует с рецепторами серотонина всех типов, включая 5-HT<sub>1</sub> и 5-HT<sub>2</sub>, а также с рецепторами дофамина и α-адренорецепторами. Триптаны обладают высоким аффинитетом к рецепторам подтипов 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> и почти не связываются с рецепторами подтипов 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1E</sub> (табл. 23-3). Таким образом, для купирования острого приступа мигрени необходима активация рецепторов подтипов 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub>.

Таблица 23-3. Влияние эрготамина и триптанов на рецепторы нейромедиаторов

Рецепторы	Константа ингибирования (нМ)	
	эрготамин	триптаны
<b>Рецепторы серотонина</b>		
5-НТ <sub>1A</sub>	0,83	120
5-НТ <sub>1B</sub>	6,2	35
5-НТ <sub>1D</sub>	0,55	6,7
5-НТ <sub>1E</sub>	8,8	920
5-НТ <sub>2A</sub>	78	>10 000
5-НТ <sub>2C</sub>	39	>10 000
5-НТ <sub>3</sub>	>10 000	>10 000
<b>Адренорецепторы</b>		
$\alpha_1$	6,6	>10 000
$\alpha_2$	3,4	>10 000
$\beta$	960	>10 000
<b>Рецепторы дофамина</b>		
D <sub>1</sub>	700	>10 000
D <sub>2</sub>	98	>10 000
<b>М-холинорецепторы</b>	>10 000	>10 000
<b>Бензодиазепиновые рецепторы</b>	>10 000	>10 000

Активация серотониновых рецепторов эрготамином и триптанами вызывает ряд эффектов:

- нормализует тонус паралитически расширенных артериол в бассейне сонной артерии (активируются 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторы);
- ослабляет пульсацию сонной артерии;
- вызывает спазм артериовенозных анастомозов, что снижает отток крови в вены кожи головы и направляет ее в капилляры головного мозга (активируются 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторы);
- уменьшает выделение субстанции P, нейрокина А и кальцитонин-генсвязанного пептида из окончаний тройничного нерва (активируются 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторы);
- устраняет трансудацию, нейрогенное воспаление и раздражение болевых окончаний твердой мозговой оболочки.

Рецепторы подтипов 5-НТ<sub>1B</sub> и 5-НТ<sub>1D</sub> локализуются в каудальном ядре тройничного нерва, ядре солитарного тракта, хеморецептивной зоне IV желудочка продолговатого мозга. При активации 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторов снижается возбудимость каудального ядра тройничного нерва, при этом нарушается передача ноцицептивной информации в таламус и кору больших полушарий.

Эрготамин назначают при головной боли у пациентов с частыми приступами мигрени средней тяжести или редкими приступами тяжелой мигрени. Его принимают внутрь, сублингвально, вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно медленно. Кофеин улучшает всасывание эрготамин в кишечнике.

Эрготамин оказывает побочное действие. У 10% пациентов он вызывает тошноту и рвоту, активируя рвотный центр. Оценка этого побочного эффекта затруднена, так как тошнота и рвота являются симптомами мигрени. При приеме эрготамин больные жалуются на слабость в ногах, боль в мышцах, онемение и покалывание в пальцах рук и ног, отеки голеней, кожный зуд. Реже возникают тахикардия или брадикардия, приступы стенокардии, вызванные спазмом коронарных сосудов. Прием эрготамин в дозе более 1 мг/сут в течение двух и более дней подряд может вызывать трансформацию мигрени в хроническую ежедневную головную боль.

Эрготамин противопоказан при беременности, заболеваниях периферических сосудов, ИБС, артериальной гипертензии, нарушении функций печени и почек, сепсисе. Его не используют при осложненных формах мигрени.

Селективные агонисты рецепторов серотонина (триптаны) Суматриптан - сульфонамидное производное серотонина<sup>1</sup>, наиболее эффективное средство терапии острого приступа мигрени. Появление этого селективного агониста 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов позволило уточнить патогенез мигрени.

Суматриптан обладает наибольшим аффинитетом к 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторам, в 5 раз слабее связывается с 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторами, в 12 раз слабее - с 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторами и не взаимодействует с другими типами рецепторов серотонина, адренорецепторами, рецепторами дофамина, холинорецепторами, бензодиазепиновыми рецепторами. При длительном применении суматриптана развивается десенситизация 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов.

При подкожном введении максимальная концентрация суматриптана в крови достигается через 12 мин, после приема внутрь - через 2 ч. Его биодоступность составляет соответственно 97 и 14%. Низкая биодоступность при приеме внутрь обусловлена пресистемной элиминацией. Суматриптан плохо проникает через ГЭБ у здоровых добровольцев, но при мигрени его транспорт в головной мозг значительно увеличен. Связь суматриптана с белками плазмы составляет 14-21%, период полуэлиминации - 2 ч. Суматриптан подвергается окислительному дезаминированию при участии MAO А. Продукты метаболизма (индолуксусная кислота и ее глюкуронид) выводятся с мочой.

<sup>1</sup> Первая половина названия суматриптана - сокращенное обозначение сульфонамидной группы (*5-sulfonamide*); фрагмент «триптан» происходит от английского названия серотонина - *5-hydroxytryptamine*.

Суматриптан назначают внутрь, ректально, интраназально и подкожно (с помощью аутоинъектора) для купирования приступов головной боли при мигрени средней тяжести и тяжелой мигрени. Лечебный эффект наступает у 70% больных. Суматриптан значительно улучшает состояние пациентов при мигрени без ауры, частых (до 4-6 раз в месяц), тяжелых приступах с вегетативными симптомами. Суматриптан менее эффективен при склонности к повышению АД в периоде между приступами, у больных старше 50 лет, при мигренозных атаках в ночное время, приеме позже 2-4 ч от начала приступа, мигрени с аурой.

Суматриптан оказывает преходящее дозозависимое побочное действие у 83% пациентов. При его подкожном введении появляются жжение в месте инъекции, чувство тяжести в голове, ощущение жара, парестезии, сонливость. Около 3-5% больных жалуются на дискомфорт в груди. Самые опасные побочные эффекты суматриптана - аритмия и спазм коронарных сосудов (опасность возникновения инфаркта миокарда).

Противопоказания к назначению суматриптана: неконтролируемая артериальная гипертензия, вазоспастическая стенокардия или ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, инфаркт миокарда в анамнезе), аллергические реакции. Недопустимо внутривенное введение суматриптана. Его не комбинируют с эрготамином (интервал между приемами должен составлять не менее 24 ч) и ингибиторами MAO (интервал - не менее 14 сут). На время лечения исключают из рациона питания продукты, богатые тирамином. Необходимо соблюдать осторожность при назначении суматриптана детям, лицам старше 65 лет, беременным. При лечении суматриптаном прекращают грудное вскармливание.

Новые селективные агонисты 5-НТ<sub>1B</sub>- и 5-НТ<sub>1D</sub>-рецепторов отличаются от суматриптана улучшенными фармакокинетическими свойствами и лучшей переносимостью.

Наратриптан в большей степени суживает сонную артерию, чем коронарные сосуды, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь (63-74%), быстро проникает в головной мозг. Связь с белками плазмы составляет 30%, период полуэлиминации - 6 ч.

Элетриптан имеет биодоступность при приеме внутрь 50%. Его связь с белками плазмы составляет 85%, период полуэлиминации короткий (4 ч). Подвергается N-деметилованию изоферментом 3A4 с образованием неактивного метаболита. В редких случаях при лечении элетриптаном развивается спазм коронарных сосудов.

В последнее время в качестве средств для лечения мигрени исследуют агонисты 5-НТ<sub>1F</sub>- и орексиновых рецепторов, антагонисты рецепторов глутаминовой кислоты, ванилоидных рецепторов, рецепторов кальцитонин-генсвязанного пептида, простагландина E<sub>2</sub>, ингибиторы NO-синтазы. Агонисты 5-НТ<sub>1F</sub>-рецепторов, антагонисты AMPA-, каинатных и ванилоидных рецепторов снижают возбудимость каудального ядра тройничного нерва и предотвращают развитие центральной сенситизации. Антагонисты кальцитонин-генсвязанного пептида (ольцеджепант, телкаджепант), блокируя его рецепторы в сосудах мозговых оболочек, центральном сером веществе, каудальном ядре тройничного нерва и его афферентах, препятствуют развитию нейрогенного воспаления, вызванного кальцитонин-генсвязанным

пептидом и субстанцией Р. Агонисты орексиновых рецепторов активируют норадренергическую и серотонинергическую антиноцицептивную систему. Антагонисты EР<sub>4</sub>-рецепторов простагландина E<sub>2</sub> нормализуют тонус артерий головного мозга, тормозят выделение кальцитонин-генсвязанного пептида. Ингибиторы NO-синтазы уменьшают нейрогенное воспаление.

Лекарственные средства для курсового лечения мигрени

При приступах умеренной или сильной головной боли у больных мигренью проводят профилактическую (межприступную) фармакотерапию, если:

- улучшение не наступает при изменении образа жизни;
- приступы возникают более 2 раз в месяц на протяжении последних 6 мес;
- приступы продолжительные, сопровождаются снижением трудоспособности, приводят к тяжелым осложнениям;
- купирование приступов неэффективно или противопоказано;
- диагностированы гемиплегическая форма мигрени или мигрень с устойчивыми очаговыми неврологическими симптомами и высоким риском развития инсульта.

Медикаментозную профилактику приступов мигрени проводят эпизодически или в течение длительного времени. Примером эпизодической профилактики служат ситуации, когда факторы, провоцирующие приступ мигрени, хорошо известны больному (физическая нагрузка, погрешности в диете, менструации).

При большом числе провоцирующих факторов и невозможности предсказать появление приступа мигрени необходима регулярная профилактика. Лекарственные средства таким больным назначают в малых дозах, затем дозы постепенно повышают с учетом индивидуальной переносимости. Оценку результатов лечения проводят через 8-12 нед. Профилактическое лечение эффективно у 60-70% пациентов (частота приступов уменьшается в 2 раза). Длительность каждого курса фармакотерапии составляет 2-6 мес.

Обычно у больных мигренью для достижения терапевтического эффекта требуются более низкие дозы лекарственных средств (антидепрессантов, противоэпилептических средств) по сравнению с дозами, необходимыми для лечения других заболеваний. Несмотря на применение лекарственных средств в малых дозах, их побочные эффекты появляются часто. Лекарственные средства для курсового лечения мигрени представлены в табл. 23-4.

Таблица 23-4. Лекарственные средства для профилактической фармакотерапии мигрени

Лекарственные средства	Механизмы действия при мигрени	Побочные эффекты
Антидепрессанты (триптофан, флуоксетин, пароксетин, сертралин)	Блокируют нейрональный захват серотонина, снижают возбудимость дорсального ядра тройничного нерва и способствуют проведению болевых сигналов по нисходящим путям в ядре спинномозгового тройничного нерва, ослабляют возбудимость, панические атаки и приступы мигрени, сопровождающиеся мигренью	Седативный и ингибирующий серотонинергический эффект, снижение аппетита (при приеме триптофана); диспепсия, снижение аппетита, тремор, потливость, половая дисфункция (при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина)

Продолжение табл. 23-4

Лекарственные средства	Механизмы действия при мигрени	Побочные эффекты
Антипсихотическое средство: сульпирид	Сульпирид в малых дозах (200 мг и выше) повышает выделение дофамина, блокируя пресинаптические D <sub>2</sub> -рецепторы в дофаминергической системе; оказывает седативное действие на сопутствующие симптомы мигрени: головную боль напряжения, тошноту, депрессию, вегетативные расстройства	Сонливость, галакторея (у 20% больных)
Противосудорожные средства: вальпроат натрия	Изменяют серотонинергическую передачу на уровне дорсального ядра тройничного нерва	Сонливость, тремор кистей, нарушение координации

та, габапентин, арамат	цируют эффекты ГАМК, ослабляют действие глутаминовой кислоты	ений, сонливость, токсичность (при приеме ясовой кислоты), повышенная приемость, головокружение, ная боль, затруднение ления, спутанность сознания, ение массы тела, мочевые оменты (при приеме амата)
ПВС: лсалициловая та, ибупрофен, офенак, напроксен	ормозят агрегацию тромбоцитов и ение ими серотонина; лсалициловая кислота (по 500 мг 2 сутки или 1000 мг на ночь) оказывает ный эффект при длительности упов не более 8 ч, средней тяжести приступах в ночное время, отсутствии жно-ипохондрических и вегетативных ойств	осовые кровотечения, общая сть, тяжесть и боль в стрии (у 10% пациентов), сная головная боль
облокаторы: ранолол, надолол, лол, метопролол	тимулируют выделение серотонина, йствуя на пресинаптические гетеро- торы 5-HT <sub>1B/D</sub> или β <sub>2</sub> - орецепторы; являются антагонистами в-рецепторов, вызывающих ическое воспаление в твердой ой оболочке; устраняют атонию ов головного мозга, оказывают вотревожное действие; являются твами выбора при мигрени у нтов с тревожными расстройствами и иальной гипертензией	увство усталости, угнетение чной деятельности, спазм их мышц, потенцирование ликемии, синдром отдачи

Окончание табл. 23-4

лекарственные вещества	Механизмы действия при мигрени	Побочные эффекты
локаторы кальциевых каналов: амил, веризин, дилазем	локируют кальциевые каналы, что модулирует акты серотонина; эффективны при частых тяжелых приступах со зрительной ионгированной аурой, при мигрени логическими симптомами сосудистой природы; тивность ниже при артериальной гипотензии, жных состояниях, головной боли напряжения	лабость, умеренная иальная гипотензия, сокращение, атонический, при лечении амиллом - брадикардия

## Лекция 24. ОPIOИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Опиоидные (наркотические) анальгетики растительного и синтетического происхождения селективно подавляют восприятие боли и улучшают ее переносимость, уменьшают эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли. Термин «аналгезия», обозначающий утрату болевой чувствительности, происходит от греческих слов *an* - «отрицание» и *algos* - «боль».

Физиологическая боль (обычно транзиторная) выполняет сигнальную функцию, предупреждает об опасности и защищает от повреждений. Боль является физиологической необходимостью, позволяющей уйти от травмирующего воздействия или ослабить его эффект, «обучает» антиноцицептивную систему. Патологическая боль при соматогенных, нейрогенных и психогенных болевых синдромах утрачивает сигнальную функцию, становится длительной (более 3 мес), периодической или даже постоянной, сопровождается нарушениями

микроциркуляции и иммунитета, приобретая характер болезни. Она значительно снижает качество жизни и сопровождается социальной дезадаптацией.

Соматогенная боль возникает при повреждении тканей: переломах, растяжениях, разрывах, ожогах, инфаркте миокарда, опухолях, спазмах гладкой мускулатуры. Нейропатическая центральная и периферическая боль обусловлена нарушением функций нервной системы. Нейропатическая боль возникает при постинсультной, диабетической и алкогольной нейропатии, постгерпетической ганглионейропатии, невралгии тройничного и языкоглоточного нервов. К этой же группе относятся фантомно-болевой синдром, таламическая боль, каузалгия. Психогенная боль появляется при стрессе, депрессии, тревожных расстройствах.

Неадекватная аналгезия после операций и тяжелых травм вызывает прогрессирование сердечной и дыхательной недостаточности, динамический парез кишечника, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Около 90% заболеваний сопровождается болью, пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью, чем остальное население.

Природным источником опиоидных анальгетиков является опий (от греч. *opos* - «сок») - высушенный млечный сок снотворного мака (*Papaver somniferum*). Родина этого растения - Малая Азия. Впервые опий упоминается в клинописных табличках Шумера (IV тысячелетие до н.э.). Действие опия на человека описал греческий врач Теофраст (372-287 гг. до н.э.). В средние века популярность опия как анальгетика возродили Парацельс (1493-1541) и Томас Сиденхем (1624-1689).

В состав опия входят алкалоиды (20%) и балластные вещества (сапонины). Алкалоиды опия представляют собой производные фенантрена и изохинолина. Структуру фенантрена<sup>1</sup> имеют морфин (10%), кодеин (0,5%) и тебаин (0,2%). Из них анальгетическое действие оказывают морфин и кодеин (от греч. *kodeia* - «маковая головка»). Производные изохинолина папаверин (1%), носкапин (6%) и лауданозин проявляют свойства миотропных спазмолитиков.

Морфин выделил из опия ганноверский фармацевт Вильгельм Сертюрнер в 1806 г. Название алкалоида дано по имени Морфея - древнегреческого крылатого бога сна, сына Гипноса (от греч. *morphe* - «форма»; Морфей получил такое имя, так как являлся в сновидениях в образах людей, животных и природных стихий). Вскоре были выделены кодеин (метилморфин; Робике, 1832) и папаверин (Мерк, 1848).

Термином «опиаты» обозначают природные вещества, получаемые из опия (морфин, кодеин), и их полусинтетические производные. К опиоидам относят все растительные и синтетические опиоидные анальгетики.

Ноцицептивная (от греч. *nosco* - «повреждаю») система воспринимает, проводит болевые импульсы и формирует нервно-психическую реакцию на боль (отрицательные эмоции, рефлекторные изменения функций внутренних органов, безусловные двигательные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение болевого воздействия).

<sup>1</sup> Кодеин (метилморфин) представляет собой метиловый эфир морфина по фенольному гидроксилу. Тебаин отличается от морфина наличием метилов при алкогольном и фенольном гидроксильных и двух двойных связей, оказывает слабое обезболивающее действие. Из тебаина получают противокашлевые средства и налоксон.

В восприятии повреждающих (ноцицептивных) раздражений участвуют свободные неинкапсулированные нервные окончания - ноцицепторы. Механо- и терморцепторы возбуждаются при сильных механических и термических раздражениях. Активацию хеморцепторов вызывают повторное тепловое воздействие, электрический ток, а также химические вещества-аллогены. К ним относятся брадикинин, гистамин, серотонин, ацетилхолин, аденозин, простагландины группы E, лейкотриены, цитокины, ионы K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. Особым типом хеморцепторов являются ванилоидные рецепторы VR, регулирующие проницаемость натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Агонистом ванилоидных рецепторов служит вещество стручкового перца капсаицин<sup>▲</sup> (см. лекцию 8).

Механо- и терморцепторы передают болевые импульсы по миелинизированным волокнам типа A<sub>δ</sub>, полимодальные хеморцепторы - по немиелинизированным волокнам типа C. С активацией миелинизированных афферентов связывают дискриминационную болевую чувствительность - способность разделять два одинаковых раздражения,

наносимых одновременно. При этом возникает так называемая эпикритическая боль: она имеет точную локализацию, длится, пока действует повреждающий фактор. Возбуждение немиелинизированных волокон сопровождается протопатической болью: плохо локализованным, диффузным неприятным жгучим ощущением. Оно возникает от небольших по силе, но длительно повторяющихся раздражений, появляется с некоторым опозданием и продолжается после прекращения патогенного воздействия.

Первым интегративным центром, воспринимающим болевые импульсы, являются задние рога спинного мозга. Ноцицептивные нейроны находятся в пластинках 1 и 2, активируются только болевыми импульсами и могут быть сенситизированы повторяющейся стимуляцией. В них происходит первичная переработка ноцицептивной информации и передача ее в структуры головного мозга по контралатеральным спиноталамическому, спиноретикулярному и спиномезенцефалическому трактам. Спиноталамический путь оканчивается на специфических вентробазальных ядрах таламуса. Спиноретикулярный и спиномезенцефалический пути достигают неспецифических интраламинарных ядер таламуса после переключений в продолговатом и среднем мозге.

Таламус выполняет функцию коллектора, в котором анализируется сенсорная информация. Из специфических ядер таламуса болевые импульсы поступают в первую ( $C_1$ ) и вторую ( $C_2$ ) соматосенсорные области коры больших полушарий. Поток болевых импульсов от неспецифических ядер таламуса возбуждает префронтальную кору. Соматосенсорные зоны оценивают локализацию боли. Префронтальная кора формирует эмоционально-аффективные компоненты боли и связанные с ней психические переживания.

Таким образом, ноцицептивная система состоит из двух путей проведения болевых импульсов - специфического и неспецифического.

Специфический (неоспиноталамический) путь включает высокопороговые специфические ноцицепторы (преимущественно механо- и терморцепторы), быстропроводящие афферентные волокна типа  $A_\delta$  и специфические ноцицептивные нейроны задних рогов спинного мозга, вентробазальных ядер таламуса и соматосенсорной коры. Этот путь малонейронный, быстрый, участвует в проведении пороговых эпикритических болевых импульсов.

Неспецифический (палеоспиноталамический) путь состоит из низкопороговых полимодальных ноцицепторов (преимущественно хеморцепторов), медленнопроводящих немиелинизированных С-афферентов и неспецифических ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, интраламинарных ядер таламуса и нейронов префронтальной коры. Этот путь образует многочисленные коллатерали к ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга, лимбической системе, гипоталамусу и проводит протопатические болевые импульсы. Пространственная и временная суммация слабых раздражений происходит в ядрах таламуса.

Общим нейромедиатором для специфического и неспецифического путей является глутаминовая кислота (при участии AMPA-, NMDA-, каинатных рецепторов и метаботропных рецепторов mGlu). Глутаминовая кислота активирует постсинаптические AMPA-рецепторы нейронов задних рогов спинного мозга и вызывает быстрые потенциалы действия, активирующие NMDA-рецепторы. В неспецифическом пути в передаче болевых импульсов участвуют также полипептиды: тахикинины (субстанция P, нейрокинин A), кальцитонин-генсвязанный пептид, холецистокинин.

Антиноцицептивная система уменьшает восприятие боли, проведение болевых импульсов, ослабляет реакции на боль. Болевые импульсы активируют нейроны антиноцицептивной системы, что ведет по принципу отрицательной обратной связи к угнетению их передачи. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы регулируют болевую чувствительность в процессе постоянного динамического взаимодействия. Болевое раздражение, не выходящее за пределы физиологического, не сопровождается явным ощущением боли. Выделение нейромедиаторов боли угнетается при активации рецепторов эндогенных опиоидов, каннабиноидов, глицина и ГАМК (рецепторов A и B типов).

Каннабиноидная<sup>1</sup> антиноцицептивная система образована эндоканнабиноидами. Это липофильные нейромедиаторы, производные арахидоновой кислоты - анандамид (от слова на языке санскрит «ананда» - «блаженство») и 2-арахидонилглицерол. Они активируют

каннабиноидные рецепторы СВ<sub>1</sub>- и СВ<sub>2</sub>- подтипов. СВ<sub>1</sub>-рецепторы синтезируются в спинальных ганглиях и транспортируются по аксонам к болевым окончаниям. Они обнаружены также в задних рогах спинного мозга, продолговатом мозге, центральном сером веществе, таламусе, амигдале, коре больших полушарий. Каннабиноидные рецепторы СВ<sub>2</sub>-подтипа находятся на мембране иммунокомпетентных клеток. Их активация вызывает противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты.

Каннабиноидные рецепторы при участии G-белков ингибируют аденилатциклазу и подавляют синтез цАМФ, активируют митогензависимую протеинкиназу. СВ<sub>1</sub>-рецепторы также облегчают выход К<sup>+</sup> из нейронов и препятствуют входу Са<sup>2+</sup>. Пресинаптические СВ<sub>1</sub>-рецепторы уменьшают выделение глутаминовой кислоты и ее эксайтотоксическое действие.

Опиоидная антиноцицептивная система представлена нейронами центрального серого вещества среднего мозга, большого ядра шва, гигантоклеточного и парагигантоклеточного ядер ретикулярной формации продолговатого мозга. Аксоны этих нейронов образуют тормозящие пути к коре больших полушарий, лимбической системе, стриатуму, таламусу, гипоталамусу, ретикулярной формации, продолговатому и спинному мозгу. Наибольшее значение в реализации антиноцицептивного эффекта имеет торможение задних рогов спинного мозга.

Медиаторами опиоидной антиноцицептивной системы являются пептиды:

- лей-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-лейцин);
- мет-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-метионин);
- диноρφин А (17 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- диноρφин В (13 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- β-эндорфин (31 аминокислота, включая пентапептид мет-энкефалина).

Эндогенные опиоидные пептиды образуются в результате протеолиза проопиомеланокортина, проэнкефалина А, проэнкефалина В (продиноρφина)<sup>1</sup>. Эти предшественники имеют общий N-концевой «опиоидный фрагмент» (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-лейцин/метионин) и С-концевой фрагмент различной длины. Предшественники присутствуют в коре больших полушарий, стриатуме, лимбической системе, гипоталамусе, продолговатом, спинном мозге, периферических нервных сплетениях, гипофизе. Энкефалины образуются в отделах ЦНС, регулирующих восприятие боли (в задних рогах спинного мозга, ядре тройничного нерва, центральном сером веществе), а также в эмоциональных центрах (в коре больших полушарий, амигдале, гиппокампе), базальных ганглиях и вегетативных центрах (в гипоталамусе, продолговатом мозге). Энкефалины выполняют медиаторную функцию в коротких путях вставочных нейронов, реже - в длинных проводящих путях.

#### ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Опиоидные пептиды и опиоидные анальгетики взаимодействуют с метаботропными опиоидными рецепторами трех типов - μ, κ и δ (табл. 24-1, 24-2).

<sup>1</sup> Каннабиноидами обозначают специфические химические соединения конопли (*Cannabis sativa*), продукты их превращения и синтетические аналоги. Всего в конопле обнаружено около 400 органических соединений, из них примерно 60 относятся к каннабиноидам. Психотропное действие оказывает Δ<sup>9</sup>-тетрагидроканнабинол.

• Опиоидные μ-рецепторы вызывают спинальную и супраспинальную аналгезию, седативный эффект, эйфорию, лекарственную зависимость, гипотермию, регулируют процессы обучения и памяти, аппетит, суживают зрачки, угнетают дыхательный центр, повышают тонус гладкой мускулатуры.

• Опиоидные κ-рецепторы вызывают спинальную и в меньшей степени супраспинальную аналгезию, психотомиметический эффект, регулируют питьевую и пищевую мотивации, угнетают дыхание, повышают диурез и тонус гладких мышц.

• Опиоидные δ-рецепторы вызывают спинальную и супраспинальную аналгезию, гипотермию, регулируют познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность, угнетают дыхание, оказывают центральное гипотензивное действие.

Таблица 24-1. Лиганды опиоидных рецепторов

рецепт	елективные лиганды		ендогенные ды
	гонист	нтагонисты	

	AMG	TOP	нкефалины
	лорфи		-Эндорфин
	ентан		
	пирад	орбиналторф	инорфин А
	ельто	алтриндол	нкефалины
	DPDE		

*Примечания:* DAMGO - тирозин-D-аланин-глицин-метилфенилаланин-оксиглицин; STOP - D-фенилаланин-цистеин-тирозин-D-триптофан-орнитин-треонин-фенилаланин-треонин-NH<sub>2</sub> аналог соматостатина; DPDPE - тирозин-D-фенилаланин-глицин-фенилаланин-D-фенилаланин.

Таблица 24-2. Функции опиоидных рецепторов

Функции	Рецепт	Влияние
аналгезия:		
супраспинальная	μ, κ, δ	усиление
спинальная	μ, κ, δ	усиление
эйфория и лекарственная зависимость		усиление
сикхотомиметическое действие		усиление
седативное действие	μ, κ	усиление
расслабление		усиление
моторика пищеварительного тракта	μ, κ	задержка
аппетит	μ, κ, δ	снижение
диурез		увеличение
выделение гормонов:		
пролактин		увеличение
соматотропин	μ, δ	увеличение

Недавно открытые опиоидоподобные (орфановые) рецепторы ORL1 взаимодействуют с эндогенным лигандом орфанином Q (ноцицептин, 17 аминокислот с модифицированным опиоидным N-концевым фрагментом фенилаланин-глицин-глицин-фенилаланин). Эти рецепторы обладают меньшим аффинитетом к морфину, чем опиоидные. При их активации ослабляется боль, уменьшается восприимчивость к стрессу. Опиоидоподобная система участвует также в формировании памяти и обучения.

Опиоидные рецепторы разных типов имеют сходный аминокислотный состав, совпадающий на 65%. Активированные рецепторы через G-белки ингибируют аденилатциклазу и уменьшают синтез цАМФ, а также вызывают гиперполяризацию мембран, открывая калиевые (μ, δ) и блокируя кальциевые (κ) каналы. Опиоидные рецепторы также активируют каскад фосфолипазы A<sub>2</sub>, увеличивают активность NO-синтазы и концентрацию цГМФ.

<sup>1</sup> Проопиомеланокортин подвергается протеолизу с высвобождением АКТГ, меланоцитстимулирующего и липотропного гормонов. Мет-энкефалин образуется только из проэнкефалина А.

Опиоидные рецепторы обнаружены на окончаниях афферентных волокон, нейронах желатинозной субстанции в задних рогах спинного мозга, а также в структурах головного мозга, участвующих в передаче и восприятии болевых импульсов. Воздействие опиоидных пептидов и опиоидных анальгетиков на опиоидные рецепторы пресинаптической мембраны уменьшает выделение медиаторов боли. Постсинаптические рецепторы, вызывая

гиперполяризацию нейронов, блокируют проведение потенциалов действия в ноцицептивной системе.

Молекула опиоидных рецепторов включает внеклеточный NH<sub>2</sub>-домен, 7 трансмембранных доменов и внутриклеточную COO-терминаль. Полипептидная цепь рецепторов свернута в спираль. Внеклеточный NH<sub>2</sub>-домен имеет несколько мест гликозилирования по остаткам аспарагиновой кислоты. Первая и вторая внеклеточные петли соединены дисульфидным мостиком между остатками цистеина. Зона связывания лигандов состоит из участков селективности и «кармана» связывания. Участки селективности, взаимодействующие на NH<sub>2</sub>-домене с опиоидным фрагментом тирозин-глицин-глицин-фенилаланин, расположены над наружной поверхностью мембраны и сформированы аминокислотными остатками внеклеточных петель и верхушек трансмембранных доменов. «Карман» находится глубже наружной поверхности мембраны. Он ограничен спиральными петлями трансмембранных доменов. Опиоидные пептиды взаимодействуют как с участками селективности, так и с «карманом». Опиоидные анальгетики связываются только с «карманом». При этом атом азота молекулы лиганда связывается с остатками ароматических аминокислот рецептора. Опиоидные рецепторы могут образовывать гетеродимеры, при этом изменяется их аффинность к опиоидным анальгетикам.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

#### Анальгетическое действие

Опиоидные анальгетики являются лигандами опиоидных рецепторов подобно эндогенным опиоидным пептидам. Они потенцируют тормозящее действие опиоидной антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов преимущественно в центральной части неспецифической проекционной системы и уменьшают как восприятие боли, так и ее ощущение.

Опиоидные анальгетики нарушают в пластинках 1 и 2 задних рогов спинного мозга выделение медиаторов боли из окончаний аксона первого чувствительного нейрона (его тело находится в спинальном ганглии), вызывают гиперполяризацию нейронов задних рогов. Они также активируют антиноцицептивные пути, спускающиеся к задним рогам из среднего мозга. По ходу этих путей обнаружены эндогенные опиоиды и опиоидные рецепторы. Кроме того, нисходящий контроль над деятельностью спинного мозга реализуется при участии серотонина. Под влиянием опиоидных анальгетиков этот нейромедиатор выделяется из большого ядра шва.

При введении в эпидуральное пространство анальгетиков в малых дозах возникает лечебная аналгезия на срок 12-20 ч. Ее механизм - прямая блокада задних рогов спинного мозга (местные анестетики при эпидуральной анестезии нарушают проведение потенциалов действия в задних корешках до их входа в спинной мозг). Опиоидные анальгетики обладают низкой эффективностью при постампутационной боли, так как пересечение седалищного нерва ведет к гибели первичных афферентов в спинном мозге и дегенерации опиоидных рецепторов на принадлежащей первичным афферентам пресинаптической мембране.

Опиоидные анальгетики подавляют суммацию болевых импульсов в таламусе. В малых дозах они легче устраняют подпороговую, ноющую боль, чем острую. Анальгетики уменьшают активацию болевыми импульсами эмоциональных и вегетативных центров гипоталамуса, лимбической системы и коры больших полушарий, ослабляют отрицательную эмоциональную и психическую оценку боли. Больные, принимающие опиоидные анальгетики, иногда сообщают, что боль осталась, но они воспринимают ее индифферентно, без тягостных переживаний и страха. Их внимание переключается на приятные ощущения и размышления.

Опиоидные рецепторы синтезируются также в спинальных ганглиях при воспалении, сопровождающемся болью. Эти новые рецепторы транспортируются по нервным волокнам в двух направлениях: в спинной мозг, чтобы стать пресинаптическими на окончаниях первичных афферентов, а также в воспаленную ткань. Поступление опиоидных рецепторов в очаг воспаления зависит от пролиферации иммунокомпетентных клеток. Остается неясным, какое значение имеют периферические опиоидные рецепторы для анальгетического эффекта опиоидных анальгетиков. В перспективе возможно создание агонистов периферических опиоидных рецепторов, не обладающих токсическим действием на ЦНС.

Лекарственные средства, действующие на опиоидные рецепторы, можно разделить на 3 группы (табл. 24-3).

- Анальгетики - полные агонисты (преимущественно  $\mu$ -рецепторов).
- Анальгетики с комбинированным действием - частичные (парциальные) агонисты или антагонисты  $\mu$ -рецепторов со свойствами агонистов или антагонистов  $\kappa$ -рецепторов. Средства этой группы в меньшей степени угнетают дыхательный центр и суживают зрачки, обладают меньшим наркогенным потенциалом.
- Антагонисты опиоидных рецепторов.

Таблица 24-3. Опиоидные анальгетики и их антагонисты

лекарственное средство	влияние на опиоидные рецепторы	анальгетическая активность по отношению к опиоиду
<b>Опиоидные анальгетики - полные агонисты</b>		
<b>Производные фенантрена</b>		
Морфин	++	
Кодеин	+	меньше в 5-7 раз
Тилморф	+	такая же
<b>Производные пиперидина</b>		
Примепер	+	меньше в 3-4 раза
Бентанил	++	больше в 100-300 раз
Просидол	+	меньше в 3-4 раза
<b>Производное циклогексанола</b>		
Трамадол	+	меньше в 3-5 раз

Окончание 24-3

лекарственное средство	влияние на опиоидные рецепторы	анальгетическая активность по отношению к опиоиду
<b>Анальгетики с комбинированным действием</b>		
<b>Производные фенантрена</b>		
Бупренорфин		больше в 25-50 раз
Бупрофанол	++	больше в 5 раз
Бупуфин	+	такая же
<b>Антагонисты опиоидных анальгетиков</b>		
<b>Производные фенантрена</b>		
Налоксон		
Налтрексон		

Примечания: «+» - полный агонист; Ч - частичный агонист; «-» - антагонист.

Трамадол выпускается в виде рацемической смеси стереоизомеров, из них D-изомер взаимодействует с  $\mu$ -рецепторами (в 6000 раз слабее морфина) и нарушает нейрональный захват серотонина, а L-изомер подавляет нейрональный захват норадреналина и является агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Оба изомера стимулируют выделение серотонина из пресинаптических окончаний. В результате трамадол усиливает сегментарное и нисходящее серотонинергическое угнетающее действие на передачу ноцицептивных импульсов в задних рогах спинного мозга.

Действие на центральную нервную систему Кора больших полушарий

Морфин и другие агонисты  $\mu$ -рецепторов вызывают эйфорию и седативный эффект, переходящий в чуткий, поверхностный, богатый сновидениями сон. Они активируют опиоидные рецепторы и стимулируют выделение дофамина в прилегающем ядре передней части стриатума. Это сопровождается улучшением настроения, при этом оно приобретает эйфорический оттенок. Агонисты  $\mu$ -рецепторов угнетают голубое пятно среднего мозга, что ослабляет тревогу, страх и панику.

Агонисты  $\kappa$ -рецепторов, наоборот, подавляют выделение дофамина и вызывают дисфорию (от греч. *dys* - «отрицание», *phero* - «переносу»): беспокойство, депрессию, неприятные, странные мысли, дезориентацию, ночные кошмары, галлюцинации.

В эксперименте морфин, тримеперидин (промедол<sup>▲</sup>) и трамадол в токсических дозах повышают судорожную готовность, поскольку ослабляют ГАМК-ергическое торможение в гиппокампе. В клинической практике эти анальгетики провоцируют судороги только при очень тяжелой интоксикации. Для купирования судорог, вызванных опиоидами, применяют налоксон и налтрексон.

Гипоталамус и железы внутренней секреции

Морфин уменьшает выделение в гипоталамусе рилизинг-гормонов для гонадотропинов и АКТГ, поэтому вторично подавляет секрецию фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, АКТГ, глюкокортикоидов и тестостерона. Морфин стимулирует выделение пролактина (устраняет тормозящее влияние дофамина), мало изменяет секрецию тиреотропного гормона и соматотропина. При длительном приеме влияние морфина на гипоталамо-гипофизарную систему ослабевает (у женщин восстанавливается менструальный цикл). Агонисты  $\kappa$ -рецепторов тормозят секрецию вазопрессина (АДГ) и увеличивают диурез.

Морфин в больших дозах угнетает центр терморегуляции и вызывает гипотермию.

Средний мозг

Морфин как агонист опиоидных  $\mu$ - и  $\kappa$ -рецепторов в ядрах глазодвигательного нерва вызывает миоз и легкий спазм аккомодации, снижает внутриглазное давление. Существуют видовые различия в действии морфина: у людей и у собак он вызывает седативный эффект и миоз, у обезьян - седативный эффект и мидриаз, у представителей семейств кошачьих, парнокопытных и непарнокопытных животных - возбуждение ЦНС и мидриаз.

Продолговатый мозг

Действие опиоидных анальгетиков на продолговатый мозг определяется влиянием на опиоидные рецепторы вегетативных центров: дыхательного, сосудодвигательного, центра блуждающего нерва, триггерной зоны рвотного центра.

Активация  $\mu$ -рецепторов *дыхательного центра* ослабляет его реакцию на возбуждающие стимулы со стороны ретикулярной формации, снижает чувствительность к углекислому газу и кислотности среды, при этом сохраняются рефлексы с каротидных клубочков. Дыхание становится редким, но компенсаторно углубляется, затем появляется редкое (3-4 в минуту) и поверхностное дыхание, при тяжелой интоксикации возникает периодическое дыхание Чейна-Стокса с последующим параличом дыхательного центра. Депрессия дыхания продолжается 4-5 ч. Произвольный контроль дыхания сохраняется (дыхание по команде).

Большинство полных агонистов в эквивалентных дозах угнетают дыхательный центр так же, как морфин. Фентанил не только значительно угнетает дыхательный центр, но и вызывает ригидность дыхательной мускулатуры - синдром деревянной грудной клетки. Трамадол и анальгетики с комбинированным действием нарушают дыхание слабее морфина. Бупренорфин уменьшает вызываемое фентанилом угнетение дыхательного центра без ослабления анальгетического эффекта.

Угнетение дыхания особенно выражено во сне, у детей до 3 лет и пожилых людей, у пациентов с бронхообструктивными синдромами, при сочетании опиоидных анальгетиков с наркотическими средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, этанолом.

Морфин тормозит функцию экспираторных нейронов, участвующих в кашлевом рефлексе (кашлевый центр). Его назначают как противокашлевое средство в случаях, когда кашель угрожает жизни - усиливает кровотечение при травме или туберкулезе. Кодеин и этилморфин используют при кашле в комбинации с отхаркивающими средствами.

Морфин активирует дорсальное ядро *центра блуждающего нерва*. Этот эффект сопровождается брадикардией и бронхоспазмом. Кроме того, морфин стимулирует выделение гистамина из тучных клеток.

При приеме морфина возможны тошнота (у 40%) и рвота (у 15%) вследствие активации хеморецепторов триггерной зоны *рвотного центра*. Рвота чаще возникает у пациентов, принимающих морфин амбулаторно, и реже - у больных, находящихся на стационарном лечении. Это обусловлено повышенной чувствительностью рвотного центра к раздражениям со

стороны вестибулярного анализатора. К рвотному действию морфина быстро наступает привыкание. Другие агонисты  $\mu$ -рецепторов обладают таким же рвотным эффектом, как морфин.

Морфин в терапевтических дозах не изменяет функции *сосудодвигательного центра*, при отравлении вызывает его угнетение.

#### Спинной мозг

Морфин усиливает спинальные сухожильные рефлексы, но подавляет супраспинальные (снотворные средства угнетают оба вида рефлексов).

#### Действие на сердечно-сосудистую систему

При введении морфина и других агонистов  $\mu$ -рецепторов человеку, находящемуся в положении лежа, ЧСС и АД не изменяются. При быстром изменении горизонтального положения на вертикальное может развиваться ортостатическая гипотензия вследствие расширения артерий и вен и ослабления барорефлекса. Вазодилатация обусловлена выделением гистамина и увеличением концентрации углекислого газа в крови. При приступе стенокардии и инфаркте миокарда морфин, уменьшая преднагрузку, ЧСС и работу сердца, снижает потребность в кислороде и ишемию сердца. Его анальгетическое действие обусловлено как компенсацией ацидоза в миокарде, так и активацией опиоидных рецепторов. Агонисты  $\delta$ -рецепторов могут оказывать антиаритмический эффект.

Тримеперидин при внутривенном введении вызывает тахикардию. Фентанил мало влияет на гемодинамику, так как не повышает выделение гистамина. Трамадол и буторфанол стимулируют выделение норадреналина из периферических симпатических нервов и увеличивают ЧСС. Трамадол повышает АД, буторфанол его незначительно снижает. У больных стенокардией буторфанол повышает давление крови в аорте и легочной артерии, конечнодиастолическое давление в левом желудочке, стимулирует работу сердца.

#### Действие на гладкую мускулатуру внутренних органов

Морфин вызывает бронхоспазм, спазм пилорического сфинктера желудка (эвакуация удлиняется с 3-4 до 12-20 ч), сфинктеров кишечника, желче- и мочевыводящих путей, подавляет пропульсивную перистальтику кишечника, не изменяет ритмической перистальтики.

Морфин угнетает секрецию соляной кислоты желудочного сока, желчи, сока поджелудочной железы. Нарушение перистальтики в сочетании с повышением вязкости содержимого кишечника сопровождается обстипацией (от лат. *obstipo* - «набиваю, заполняю»). Спазмогенное действие других опиоидных анальгетиков выражено слабее, в частности, тримеперидин в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус мочевыводящих путей, бупренорфин слабее вызывает сокращение сфинктера Одди и сфинктеров желчных протоков.

Механизм обстипации обусловлен действием опиоидных анальгетиков на опиоидные рецепторы гладких мышц, угнетением выделения ацетилхолина, простагландина  $E_2$  и вазоактивного интестинального пептида Y из подслизистого нервного сплетения кишечника, стимуляцией выделения норадреналина.

Морфин значительно (в 10 раз) увеличивает давление в желчном пузыре; подавляет рефлексы на мочеиспускание и дефекацию; расслабляет матку, уменьшает частоту и амплитуду ее сокращений при родах, удлиняет роды, нарушает дыхание плода с повышением неонатальной летальности. Тримеперидин стимулирует сократительную деятельность матки, не препятствуя открытию ее шейки; в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание у плода.

#### Фармакокинетика

Морфин хорошо всасывается из кишечника, подкожной клетчатки, скелетных мышц. При приеме внутрь его биодоступность составляет всего 25-30% вследствие пресистемной элиминации. Одна треть дозы связывается с кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином плазмы. Морфин при обычных путях введения плохо проникает через ГЭБ (1% дозы), но при введении в эпидуральное пространство быстро поступает в спинномозговую жидкость.

Биотрансформация морфина происходит в печени путем N-деметилирования в норморфин (5% введенной дозы) и глюкуронирования с образованием морфин-6-глюкуронида, морфин-3-глюкуронида и диглюкуронида. Эти метаболиты обладают низкой липофильностью, но проникают через ГЭБ. Морфин-6-глюкуронид при подкожном введении по анальгетической активности не уступает морфину, при эпидуральной анальгезии действует в 100 раз сильнее.

Длительность эффекта морфина определяется действием морфин-6-глюкуронида, так как период полуэлиминации этого метаболита значительно больше, чем у морфина. Морфин участвует в энтерогепатической циркуляции.

Кодеин деметируется в морфин под влиянием изофермента 2D6 (10% дозы).

Тримеперидин обладает низкой биодоступностью (40-60%) и при приеме внутрь в 2 раза менее эффективен, чем при парентеральном введении, но он легче, чем морфин, преодолевает ГЭБ. Около 60% дозы тримеперидина связывается с белками плазмы. N-деметилованный метаболит тримеперидина возбуждает ЦНС, что проявляется галлюцинациями, тремором, судорогами.

Фентанил отличается высокой липофильностью, благодаря этому применяется в форме ТТС. Фентанил действует коротко, так как перераспределяется в жировые депо и подвергается N-деалкилированию при участии изофермента 3A4 печени.

Трамадол при приеме внутрь имеет биодоступность 68%. В печени образует O-деметилованный метаболит, в 2-4 раза более активный, чем трамадол.

Просидол\* всасывается со слизистой оболочки полости рта с биодоступностью 42%, мало всасывается из кишечника (6%), имеет период полуэлиминации от 1,5 ч (при внутривенном введении) до 2,8 ч (при трансбуккальном приеме).

Бупренорфин хорошо всасывается в кровь при любых путях введения (внутрь, под язык, подкожно, внутримышечно), 96% его дозы связывается с белками плазмы. Подвергается N-деалкилированию изоферментом 3A4 и глюкуронированию, но основная часть дозы выводится в неизменном виде.

Анальгетическое действие налбуфина при приеме внутрь снижается в 4-5 раз по сравнению с эффектом при внутримышечном введении. Налбуфин метаболизируется в печени.

Опиоидные анальгетики и их метаболиты выводятся с мочой и желчью, кумулируют при заболеваниях печени и почек, проникают через плаценту и в грудное молоко. Период полуэлиминации и продолжительность действия большинства опиоидных анальгетиков составляют 3-6 ч, эффект фентанила сохраняется 30-40 мин, бупренорфина - 6-8 ч.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Опиоидные анальгетики применяют для анальгезии и профилактики болевого шока. Их назначают внутрь, ректально, для рассасывания в полости рта, вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно, в эпидуральное пространство; применяют в форме назального спрея и ТТС. При переходе на парентеральное введение после приема внутрь следует учитывать низкую биодоступность анальгетиков при приеме внутрь вследствие пресистемной элиминации. Опиоидные анальгетики вводят без определенного режима («по требованию»), больным не сообщают, какое средство они получают, так как в возникновении зависимости большое значение имеет психологическая готовность. Перед назначением опиоидов проводят тестирование больных для выявления предрасположенности к наркомании.

Новыми методами введения опиоидных анальгетиков являются постоянная внутривенная инфузия с программированной скоростью с помощью автоматического инфузомата и контролируемая пациентом анальгезия (КПА). КПА позволяет больному самостоятельно вводить анальгетик подкожно, внутривенно, эпидурально, руководствуясь субъективным восприятием болевых ощущений. Устройство для КПА представляет собой автоматический инъектор с микропроцессорным устройством. Кнопка управления находится в руках больного.

Введение анальгетиков в эпидуральное пространство обеспечивает глубокую анальгезию с минимальными побочными эффектами (уменьшается риск угнетения дыхания, тошноты и рвоты). Эпидурально вводят морфин, тримеперидин, фентанил и бупренорфин в дозах, составляющих 1/5 дозы, рекомендованной для внутривенного введения. Менее липофильный морфин при эпидуральном введении эффективнее липофильного фентанила, так как слабее связывается с липидами в проводящих путях спинного мозга. Опиоидные анальгетики комбинируют с местными анестетиками (бупивакаином) и блокаторами кальциевых каналов (верапамиллом, нифедипином).

Опиоидные анальгетики назначают при различных состояниях, сопровождаемых острой интенсивной болью: травмах, ожогах, отморожениях, инфаркте миокарда, перитоните (после постановки диагноза и решения вопроса о хирургическом лечении), почечной колике (средство

выбора - тримеперидин), печеночной колике (средство выбора - бупренорфин). При спазме гладкой мускулатуры опиоидные анальгетики комбинируют с м-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками. Опиоидные анальгетики используют для премедикации при предоперационной подготовке больных, испытывающих сильную боль, а также при боли в послеоперационном периоде. Тримеперидин применяют для обезболивания родов.

Сильнодействующий опиоидный анальгетик фентанил применяют для нейролептаналгезии и атаралгезии. Для нейролептаналгезии фентанил вводят одновременно с седативным антипсихотическим средством (нейролептиком) дроперидолом в соотношении доз 1:50 (выпускается комбинированный препарат таламонал<sup>▲</sup>). Фентанил практически полностью устраняет боль. Дроперидол уменьшает тревогу, страх, создает психический покой, оказывает противорвотное, противошоковое действие, расслабляет скелетные мышцы. Нейролептаналгезию используют для потенцированного наркоза, проведения малотравматичных операций, при инфаркте миокарда. Атаралгезию (транквилоаналгезию) проводят комбинацией фентанила и сильных анксиолитиков бензодиазепинового ряда (феназепам, диазепам). Применение этих методов анальгезии ограничено опасностью выраженного угнетения дыхательного центра фентанилом.

Длительное время считалось, что единственным показанием к амбулаторному длительному назначению опиоидов служат неизлечимые злокачественные опухоли в терминальной стадии. В настоящее время ВОЗ включила опиоидные анальгетики в трехступенчатую схему выбора терапии при интенсивной хронической боли различной этиологии, когда физиотерапия, массаж и прием других обезболивающих средств не могут обеспечить достаточный контроль над болью и не позволяют поддерживать приемлемое качество жизни пациента. При хронической боли предпочитают трамадол, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, так как эти средства реже вызывают зависимость. Рационально также применение просидола<sup>▲</sup> в буккальных таблетках, фентанила в форме ТТС, морфина в таблетках с контролируемым высвобождением активного вещества в течение 12 ч.

Опиоидные анальгетики часто комбинируют с неопиоидными средствами: парацетамолом, НПВС, антидепрессантами и противосудорожными средствами. Рациональные комбинации увеличивают соотношение риск/польза не только благодаря двойному фармакологическому действию, но и в результате ослабления побочных эффектов, так как комбинированная терапия позволяет снизить дозы отдельных препаратов. Комбинация трамадола и парацетамола получила название «залдиар<sup>▲</sup>». Анальгетическое действие комбинации в 1,5-4 раза сильнее, чем действие каждого компонента. Эффект парацетамола наступает быстро, через 30 мин после приема внутрь, и достигает пика через 1-1,5 ч, но сохраняется непродолжительно. Максимум активности трамадола развивается через 2-3 ч, действие сохраняется около 6 ч.

Сильнодействующий опиоидный анальгетик фентанил применяют для нейролептаналгезии и атаралгезии. Для нейролептаналгезии фентанил вводят одновременно с седативным антипсихотическим средством (нейролептиком) дроперидолом в соотношении доз 1:50 (выпускается комбинированный препарат таламонал<sup>▲</sup>). Фентанил практически полностью устраняет боль. Дроперидол уменьшает тревогу, страх, создает психический покой, оказывает противорвотное, противошоковое действие, расслабляет скелетные мышцы. Нейролептаналгезию используют для потенцированного наркоза, проведения малотравматичных операций, при инфаркте миокарда. Атаралгезию (транквилоаналгезию) проводят комбинацией фентанила и сильных анксиолитиков бензодиазепинового ряда (феназепам, диазепам). Применение этих методов анальгезии ограничено опасностью выраженного угнетения дыхательного центра фентанилом.

Длительное время считалось, что единственным показанием к амбулаторному длительному назначению опиоидов служат неизлечимые злокачественные опухоли в терминальной стадии. В настоящее время ВОЗ включила опиоидные анальгетики в трехступенчатую схему выбора терапии при интенсивной хронической боли различной этиологии, когда физиотерапия, массаж и прием других обезболивающих средств не могут обеспечить достаточный контроль над болью и не позволяют поддерживать приемлемое качество жизни пациента. При хронической боли предпочитают трамадол, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, так как эти средства реже вызывают зависимость. Рационально также применение просидола<sup>▲</sup> в буккальных таблетках,

фентанила в форме ТТС, морфина в таблетках с контролируемым высвобождением активного вещества в течение 12 ч.

Опиоидные анальгетики часто комбинируют с неопиоидными средствами: парацетамолом, НПВС, антидепрессантами и противосудорожными средствами. Рациональные комбинации увеличивают соотношение риск/польза не только благодаря двойному фармакологическому действию, но и в результате ослабления побочных эффектов, так как комбинированная терапия позволяет снизить дозы отдельных препаратов. Комбинация трамадола и парацетамола получила название «залдиар<sup>®</sup>». Анальгетическое действие комбинации в 1,5-4 раза сильнее, чем действие каждого компонента. Эффект парацетамола наступает быстро, через 30 мин после приема внутрь, и достигает пика через 1-1,5 ч, но сохраняется непродолжительно. Максимум активности трамадола развивается через 2-3 ч, действие сохраняется около 6 ч.

Опиоидные анальгетики противопоказаны детям до 1 года (морфин - до 3 лет), при сильном истощении, дыхательной недостаточности, легочном сердце, черепно-мозговой травме. Назначение опиоидных анальгетиков нейрохирургическим больным создает опасность повышения внутричерепного давления, так как вследствие гиперкапнии, вызванной угнетением дыхательного центра, расширяются мозговые сосуды.

Морфин стимулирует выделение гистамина, поэтому противопоказан больным бронхиальной астмой, с осторожностью его применяют при артериальной гипотензии. Фентанил нельзя применять при кесаревом сечении (до экстракции плода) и других акушерских манипуляциях, выраженной гипертензии в малом круге кровообращения, пневмонии, ателектазе, инфаркте легких, бронхиальной астме, паркинсонизме (усиливает ригидность мышц). Буторфанол не назначают пациентам с ИБС и сердечной недостаточностью.

#### ОТРАВЛЕНИЯ ОПИОИДНЫМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

##### Острое отравление морфином

При внутривенном введении средняя терапевтическая доза морфина составляет 10 мг, средняя токсическая доза - 30 мг, средняя летальная доза - 120 мг. Подкожное введение морфина при шоке может не сопровождаться анальгезией, так как в этих условиях нарушается всасывание из подкожной клетчатки. Неопытный врач повторяет инъекции морфина, что вызывает интоксикацию после проведения мероприятий, направленных на ликвидацию артериальной гипотензии.

Симптомы отравления морфином: эйфория, утрата болевых реакций, гипотермия, увеличение внутричерепного давления, отек мозга, ступор, переходящий в кому. Спинальные сухожильные рефлексы сохранены (в отличие от отравления снотворными средствами). Возникают аритмия, артериальная гипотензия, отек легких, миоз (при сильной гипоксии зрачки расширяются), рвота, задержка мочеиспускания и дефекации, гипогликемия, потливость. Дыхание поверхностное, редкое (2-4 в минуту), затем периодическое Чейна-Стокса. Нарушения дыхания усугубляются из-за бронхоспазма. При тяжелом отравлении развиваются клонико-тонические судороги. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Для постановки диагноза необходимо наличие трех симптомов - комы, сужения зрачков и угнетения дыхания.

Неотложные меры помощи при остром отравлении морфином направлены на ликвидацию дыхательных расстройств. Проводят ИВЛ под положительным давлением, аспирацию бронхиального отделяемого. Вводят конкурентные антагонисты опиоидов - налоксон или налтрексон. Они эффективны при интоксикации любыми опиоидными анальгетиками (при отравлении бупренорфином необходимы большие дозы). При использовании налоксона дыхание становится более частым, чем до интоксикации.

Налоксон при приеме внутрь полностью подвергается пресистемной элиминации (конъюгирует с глюкуроновой кислотой). Длительность его действия при внутримышечном и внутривенном введении составляет 1-4 ч, поэтому рациональна длительная внутривенная инфузия. Налтрексон можно назначать внутрь. Он сохраняет активность в течение 24 ч.

В дозах 12-24 мг налоксон не влияет на функции ЦНС и внутренних органов. В дозах, превышающих 24 мг, вызывает легкую сонливость, ухудшает память, повышает систолическое АД, стимулирует секрецию рилизинг-гормонов для гонадотропинов и АКТГ, а также увеличивает секрецию пролактина, глюкокортикоидов и катехоламинов (опасность аритмии).

Налтрексон применяют для лечения хронического алкоголизма. Он снижает потребление алкоголя, тяжесть опьянения, выраженность удовольствия, патологическое влечение, удлиняет период воздержания. Налтрексон подавляет выделение дофамина в прилегающем ядре стриатума, блокирует  $\mu$ -рецепторы и препятствует их активации продуктами конденсации ацетальдегида с катехоламинами и серотонином (см. лекцию 19). Налтрексон удобно применять в формах с длительным высвобождением (вивитрол<sup>®</sup>) для внутримышечного введения, при этом действие удлиняется до 1 мес. Налтрексон в больших дозах обладает гепатотоксичностью, вызывает тошноту, рвоту, головную боль, тревогу, дисфорию, кожную сыпь.

После восстановления нормального дыхания удаляют невсосавшийся яд из желудочно-кишечного тракта. Учитывая, что морфин вызывает спазм пилорического сфинктера, промывание желудка целесообразно даже в относительно поздние сроки после отравления. Для промывания используют активированный уголь или калия перманганат в 0,05% растворе. Оба антидота применяют повторно и независимо от пути введения морфина, который как алкалоид (органическое основание) находится в крови в виде липофильных нейтральных молекул, способных проникать в желудок простой диффузией по градиенту концентрации. Промывание желудка требует особой осторожности из-за опасности судорог, разрыва пищевода, аспирации при рвоте.

Хроническое отравление опиоидными анальгетиками

Большинство опиоидных анальгетиков включены Международной конвенцией о наркотиках в разряд наркотических средств, находящихся под строгим контролем. На них распространяются особые правила назначения, выписывания в рецептах, учета, хранения, транспортировки и отчетности, определенные приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Для профилактики наркомании большое значение имеют обучение врачей, отбор пациентов, тщательный контроль над приемом анальгетиков, рациональное управление их дозой, своевременное назначение других обезболивающих средств, эффективное лечение основного заболевания, вызвавшего боль.

Зависимость в равной степени вызывают опиоидные анальгетики с коротким и длительным периодом полуэлиминации. Ее риск не зависит от лекарственной формы анальгетика. Зависимость может развиваться у больных, получающих опиоидные анальгетики в инъекциях, внутрь, в форме ТТС.

Наиболее опасны героин и синтетическое средство  $\alpha$ -метилфентанил (его наркогенный потенциал в 600 раз выше, чем у морфина). Героин представляет собой диацетилморфин.

Он подвергается деацетилированию в двух последовательных реакциях. В крови образуется б-моноацетилморфин при участии бутирилхолинэстеразы плазмы и ацетилхолинэстеразы эритроцитов. Вторую реакцию деацетилирования, в которой образуется морфин, катализирует только ацетилхолинэстераза эритроцитов. Период полуэлиминации героина составляет 3 мин.

Наркомания характеризуется психической, физической зависимостью и привыканием.

Эйфория обусловлена активирующим влиянием опиоидных анальгетиков на  $\mu$ -рецепторы и выделением дофамина в прилегающем ядре стриатума, угнетением голубого пятна среднего мозга. Для морфинной эйфории характерны исчезновение неприятных переживаний, переключение на приятные размышления и ощущения. Желание испытать эйфорию и возникающая после отмены опиоидных анальгетиков депрессия приводят к психической зависимости.

Физическую зависимость связывают с глубоким вмешательством опиоидных анальгетиков в метаболизм медиаторов головного мозга.

Абстинентный синдром развивается через 5-7 сут после прекращения приема опиоидных анальгетиков. Его проявления соответствуют синдрому отдачи и включают:

- страстное желание принять наркотическое средство;
- усталость, раздражительность, инсомнию, тревогу, дисфорию;
- спонтанную боль, атаксию, частое дыхание, гипертермию;
- зевоту, тошноту, рвоту, диарею;
- расширение зрачков;
- потливость, пилоэрекцию («гусиную кожу»);
- артериальную гипертензию.

Абстинентный синдром провоцируют также антагонисты опиоидных анальгетиков и частичные агонисты  $\mu$ -рецепторов (бупренорфин, налбуфин).

Спустя 6 мес после прекращения приема опиоидных анальгетиков сохраняются тревога, инсомния, дыхательные расстройства.

Привыкание (толерантность) позволяет переносить 0,25-0,5 г морфина без симптомов острого отравления.

Бупренорфин, буторфанол, налбуфин и трамадол вызывают лекарственную зависимость реже, чем полные агонисты опиоидных рецепторов.

Механизмы привыкания связаны с нарушением обмена опиоидных пептидов, повышением активности аденилатциклазы и NMDA-рецепторов, а также с десенситизацией опиоидных рецепторов. При повторных приемах анальгетиков образуются антитела к опиоидным пептидам, уменьшается их продукция по принципу отрицательной обратной связи, активируются NMDA-рецепторы, вызывающие гипералгезию. Опиоидные рецепторы подвергаются фосфорилированию при участии протеинкиназы С. Фосфорилированные  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторы связываются с белком цитозоля  $\beta$ -аррестином, затем этот комплекс присоединяет белок динамин и перемещается в углубления клеточной мембраны, покрытые белком клатрином. Клатриновые ямки отшнуровываются от мембраны и превращаются в эндосомы. Такие интернализированные опиоидные рецепторы могут восстанавливать активность и возвращаться на мембрану, но чаще подвергаются протеолизу в лизосомах. Укороченные  $\mu$ -рецепторы сохраняют способность к взаимодействию с G-белками.

## Лекция 25. ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Психотропные средства (от греч. *psyche* - «душа, дух, сознание», *tropos* - «направление») регулируют психические функции: эмоции, мышление, память, мотивацию поведения и психомоторную активность. Лекарственные средства этой группы применяют для лечения психозов, депрессии, тревожных расстройств, отставания в психическом развитии, а также у психически здоровых людей для уменьшения тревоги, эмоционального напряжения и утомления.

До появления психотропных средств при психических расстройствах применяли экстракты красавки, белены, индийской конопли, опиаты, кофеин, скополамин, бромиды, вводили внутривенно кальция хлорид. В конце 1940-х гг. стали использовать соли лития и антигистаминные средства. На фоне такой антипсихотической фармакотерапии значительно нагляднее были результаты инсулинокоматозной и электросудорожной терапии и психохирургии.

Одним из первых идеи психофармакологии высказал в 1920-х гг. великий русский физиолог и фармаколог Иван Петрович Павлов, но только спустя 30 лет во Франции было создано первое психотропное средство - хлорпромазин. Благодаря успехам психофармакотерапии содержание пациентов психиатрических стационаров стало приближаться к общемедицинским нормам. Психические больные, в том числе страдающие тяжелыми и хроническими формами заболеваний, смогли получать помощь во внебольничных условиях.

Психотропные средства занимают второе место после антибиотиков по частоте употребления: на них приходится около 25% выписанных рецептов, при этом 2/3 назначений делают не неврологи и психиатры, а врачи общей практики. Фармакотерапия успешно сочетается с социореабилитационными и психотерапевтическими методами воздействия. Многие больные после активной лекарственной терапии возвращаются к трудовой деятельности.

Психотропные средства изменили клиническую картину и течение психических заболеваний (лекарственный патоморфоз). Большинство нозологических форм протекает в настоящее время в редуцированном виде: с благоприятным исходом, преобладанием атипичных, маскированных и скрытых вариантов. Например, диагноз «шизофрения» перестал обозначать неизбежный исход в слабоумие, больные получили возможность продолжать социально активную жизнь.

Психотропные средства действуют на кору больших полушарий, лимбическую систему (гиппокамп, амигдалу), стриатум, таламус, гипоталамус, ретикулярную формацию.

По основному действию различают несколько классов психотропных средств.

- Антипсихотические средства (от греч. *anti* - «против», *psyche* - «душа, дух») оказывают антипсихотическое действие: уменьшают интенсивность бреда и галлюцинаций, остроту эмоциональных переживаний, агрессивность и импульсивность поведенческих реакций, купируют психомоторное возбуждение. Влияние отдельных антипсихотических средств на психическую активность различается. Средства с седативным эффектом - нейролептики (от греч. *neuron* - «нерв», *lepticos* - «способный воспринимать») - могут вызывать нейролептический синдром, проявляющийся вялостью, апатией, сонливостью, ослаблением личностной инициативы, параличом воли, потерей интереса к окружающему, заторможенностью мышления без утраты сознания и способности к движению. Антипсихотические средства с активирующим действием ослабляют негативные симптомы психоза: депрессию, аутизм, кататонию. Антипсихотические средства применяют для лечения острых и хронических психозов (шизофрении, органического, интоксикационного, детского, старческого психоза), психопатий, купирования психомоторного возбуждения, абстинентного синдрома.

Антипсихотические средства также нашли применение в терапии внутренних болезней и анестезиологии.

- Анксиолитики (от лат. *anxius* - «тревожный, полный боязни, охваченный страхом»; от греч. *lysis* - «растворение») в результате противотревожного (анксиолитического) действия уменьшают страх, тревогу, агрессию, эмоциональную насыщенность переживаний, обладают также седативным или активирующим влиянием на ЦНС. Их применяют для лечения тревожных расстройств, соматических заболеваний, сопровождающихся эмоциональными нарушениями, купирования судорог, проведения потенцированного наркоза.

- Антидепрессанты (от греч. *anti* - приставка, обозначающая противодействие; от лат. *depressio* - «подавление») оказывают тимоаналептическое действие (от греч. *thymos* - «душа, настроение», *ana* - приставка, обозначающая движение вверх, *lepticos* - «способный воспринимать»): улучшают настроение, возвращают интерес к жизни и оптимизм при депрессии.

- Психостимуляторы (от греч. *psyche* - «душа, дух»; от лат. *stimulo* - «возбуждать, побуждать») повышают умственную и физическую работоспособность, мобилизуют энергетические и функциональные ресурсы организма при апатии, вялости, заторможенности, уменьшают утомление у здоровых людей.

- Ноотропные средства (от греч. *noos* - «душа, мысль», *tropos* - «направление») повышают интеллект, память, внимание при черепно-мозговой травме, инсульте, атеросклерозе мозговых сосудов, нейроинфекциях, эпилепсии, алкоголизме, астении, хроническом утомлении, а также у здоровых людей при тяжелом стрессе.

- Нормотимические средства (соли лития) оказывают антимианиакальное (от греч. *anti* - приставка, обозначающая противодействие, *mania* - «безумие, страсть») и нормотимическое действие (нормализуют настроение при депрессии и мании) у больных биполярно-аффективным и шизоаффективным расстройствами.

- Галлюциногены (от лат. *hallucinatio* - «бред», *genos* - «происхождение»)<sup>1</sup> вызывают иллюзии, зрительные и слуховые галлюцинации, бред, психическую зависимость без влияния на память и ориентацию. Свойствами галлюциногенов обладают диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК; LSD), атропин, фенциклидин, мескалин (алкалоид североамериканского кактуса лофофора), псилоцибин и псилоцин (алкалоиды мексиканских грибов родов *Psilocibe* и *Stropharia*), продукты индийской конопли, содержащие каннабиноиды (марихуана, гашиш, анаша).

<sup>1</sup> Другие названия галлюциногенов - психотомиметики (от греч. *psyche* - «душа, дух», *mimeticos* - «способный к подражанию»), или психодислептики (от греч. *psyche* - «душа, дух», *dys* - приставка, обозначающая расстройство, нарушение, *lepticos* - «способный воспринимать»).

Некоторые психотропные средства можно отнести к разным группам. Созданы антипсихотические средства (сульпирид) и анксиолитики (алпразолам) со свойствами антидепрессантов, ноотропные средства с противотревожными свойствами (мексидол<sup>а</sup>, аминафенилмасляная кислота). Анксиолитики диазепам, лоразепам и феназепам<sup>а</sup> по выраженности седативного эффекта приближаются к слабым антипсихотическим средствам.

Клинический опыт свидетельствует также, что представители разных фармакологических групп могут быть эффективны при одном и том же психопатологическом синдроме: при маниях с успехом применяют соли лития и карбамазепин, при тревожных синдромах и обсессивно-фобических расстройствах - анксиолитики и антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Многие феноменологически близкие депрессии (например, тревожные) можно купировать не только с помощью седативных антидепрессантов, но и с помощью анксиолитиков, антипсихотических средств, солей лития или карбамазепина.

#### АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Первое антипсихотическое средство (нейролептик) группы фенотиазина - хлорпромазин - в 1950 г. синтезировал химик Поль Шарпантье по заданию известного французского хирурга Анри Мари Лабори (1914-1995). Лабори был увлечен идеей создания средств для анальгезии, способных стабилизировать вегетативные функции и обладающих антигистаминным действием. Вскоре было установлено, что хлорпромазин в эксперименте угнетает условные рефлексы (реакции избегания, исследовательское поведение), нарушает пищевое поведение, потенцирует эффекты наркотических средств, понижает температуру тела, способствует наступлению сна, но не вызывает потери сознания. В большой дозе хлорпромазин вызывает кататонию - состояние полной обездвиженности на фоне так называемой восковой ригидности, когда животное способно длительное время сохранять приданную ему позу, даже неудобную, вычурную. В 1952 г. французский психиатр Жан Делей (1907-1987) в парижском госпитале Валь-де-Грас успешно применил хлорпромазин для лечения юноши, страдавшего шизофренией с приступами мании.

Шоковая терапия приводила у этого больного лишь к кратковременным улучшениям психики. После приема 855 мг хлорпромазина в течение 20 дней пациент был выписан в состоянии стойкой ремиссии. В том же году Ж. Делей совместно с Пьером Деникером (1917-1998) начали широкое применение хлорпромазина для лечения психических больных в лечебнице Святой Анны в Париже.

В нашей стране хлорпромазин был синтезирован в 1955 г. во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте и изучен академиком РАМН Михаилом Давыдовичем Машковским и соавт. Отечественный хлорпромазин получил название «аминазин<sup>а</sup>».

В 1959 г. появилось мощное антипсихотическое средство галоперидол, в 1966 г. - растормаживающее антипсихотическое средство сульпирид, в 1968 г. - атипичное антипсихотическое средство клозапин. В 1980-1990-е гг. в клиническую практику были введены многие современные антипсихотические средства, устраняющие продуктивную, негативную и аффективную симптоматику и улучшающие когнитивные функции у больных шизофренией без провокации экстрапирамидных расстройств.

Идеальное антипсихотическое средство должно обладать широким спектром антипсихотического действия, т.е. должно быть эффективно при различных синдромальных вариантах и стадиях течения психозов, воздействовать на психопродуктивные, аффективные, негативные и когнитивные нарушения, вызывать быстрый терапевтический эффект, сохранять терапевтическое действие при длительном приеме, не должно вызывать экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия и другие побочные эффекты. Серьезной проблемой остается создание малотоксичных антипсихотических средств, устраняющих негативные и когнитивные расстройства, способных поддерживать социальную и профессиональную адаптацию больных.

В зависимости от особенностей фармакологического действия различают антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики), выраженным антипсихотическим эффектом, а также атипичные средства. Кроме того, внутри каждой группы антипсихотические средства классифицируют по химическому строению (табл. 25-1).

Химическое строение антипсихотических средств

- Производные фенотиазина. В структуре фенотиазина между боковыми бензольными кольцами находится среднее кольцо с атомами серы и азота. К азоту гетероцикла присоединена боковая цепь,

Таблица 25-1. Антипсихотические средства

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Показания к применению
<b>Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики)</b>					
Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом					
Хлорпромазин	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы, Н <sub>1</sub>	++	++++	++	Психозы, рвота, икота, премедикация при наркозе, потенцированный наркоз, зудящие дерматозы
Левомепромазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы, Н <sub>1</sub>	++	++++	++	Психозы, премедикация при наркозе, потенцированный наркоз, инсомния, болевые синдромы
Алимемазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы, Н <sub>1</sub>	+	++	+	Психозы, тревожно-депрессивные состояния, инсомния, зудящие дерматозы
Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом					
Перициазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы	++	++	+	Психозы, тревожные расстройства, хронический алкоголизм, нарушения поведения у детей с повышенной психомоторной активностью

Продолжение табл. 25-1

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Показания к применению
Тиоридазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы, Н <sub>1</sub>	++	++	+	Те же
Производные тioxантена					
Хлорпротиксен	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, м-холинорецепторы	++	+++	+	Психозы, тревожно-депрессивный синдром, наркомании, дисциркуляторная энцефалопатия
Зуклопентиксол	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы	++	+++	+	Психозы
Флупентиксол	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub>	+++	++	+	Психозы, астенодепрессивный синдром, хронический алкоголизм
Производные бутирофенона					
Дроперидол	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub>	++	++++	+	Психомоторное возбуждение, премедикация при наркозе, потенцированный наркоз, нейролептаналгезия, шок, рвота, отек легких, гипертонический криз

Продолжение табл. 25-1

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Показания к применению
<b>Антипсихотические средства с выраженным антипсихотическим эффектом</b>					
Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом					
Перфеназин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , H <sub>1</sub>	+++	+	+++	Психозы, рвота, хронический алкоголизм
Тиопроперазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы	++++	+	+++	Психозы
Трифлуоперазин	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub>	+++	++	+++	Психозы, рвота
Флуфеназин	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , H <sub>1</sub>	+++	+	+++	Психозы, тревожные расстройства
Производные бутирофенона					
Галоперидол	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , 5-HT <sub>2A</sub>	++++	+	+++	Психозы, нарушения поведения у пожилых и детей, рвота

Продолжение табл. 25-1

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Показания к применению
Производные замещенного бензамида					
Сульпирид*	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub>	++	–	+	Психозы, депрессия, мигрень, головокружение, язвенная болезнь, болевой и абстинентный синдромы
Тиаприд*	D <sub>3</sub>	+	+	–	Психозы, расстройства поведения в пожилом возрасте, хронический алкоголизм, дискинезия, болевой синдром
<b>Атипичные антипсихотические средства*</b>					
Производные бензодиазепина					
Клозапин	D <sub>2</sub> , D <sub>4</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , м-холинорецепторы, H <sub>1</sub>	+++	++++	–	Психозы
Кветиапин	D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , H <sub>1</sub>	++	+	–	Психозы
Оланзалин	D <sub>2</sub> , D <sub>4</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , м-холинорецепторы, H <sub>1</sub>	+++	+	–	Психозы

Окончание табл. 25-1

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Показания к применению
Производные замещенного бензамида					
Амисульприд	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub>	++	–	+	Психозы
Производные бензизоксазола					
Рисперидон	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub>	+++	–	+	Психозы
Палиперидон**	D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub>	+++	–	+	Психозы
Производные имидазолидинона					
Сертиндол	D <sub>2</sub> , α-адренорецепторы, 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub>	++	–	+	Психозы
Производные пиперазинилиндола					
Зипрасидон	D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2C</sub>	++	+	–	Психозы
Производные дифенибутилпиперидина					
Арипипразол***	D <sub>2</sub> , 5-HT <sub>2A</sub>	+++	–	–	Психозы

\* Блокируют D<sub>2</sub>-рецепторы преимущественно в лимбической системе и префронтальной коре.

\*\* Палиперидон является активным метаболитом рисперидона в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

\*\*\* Арипипразол является частичным агонистом D<sub>2</sub>-рецепторов: блокирует рецепторы при избытке дофамина и активирует при его дефиците, также активирует 2-НТ<sub>1А</sub>-рецепторы.

в значительной степени определяющая характер психотропного действия. Антипсихотические средства с аминоалкильной цепью или содержащие пиперидиновый гетероцикл в боковой цепи обладают преимущественно седативными свойствами. Средства с пиперазиновым гетероциклом в боковой цепи оказывают сильное антипсихотическое действие. В положении 2 фенотиазина водород замещен на галоген или другой радикал.

- Производные тиоксантена. Тиоксантен отличается от фенотиазина присутствием углерода вместо азота в центральной части трициклического ядра. Этот углерод соединен двойной связью с амино-алкильной боковой цепью.

- Производные бутирофенона. Бутирофеноном называют производное масляной кислоты, в котором группа -ОН карбоксила замещена на фенил. Активные антипсихотические средства имеют остаток бутирофенона у азота пиперидинового ядра или родственных гетероциклов и атом хлора или фтора в «-положении фенильного кольца.

- Производные замещенного бензамида.
- Производные 1,4-бензодиазепина.
- Средства другого химического строения.

Механизмы действия антипсихотических средств

Антипсихотические средства блокируют рецепторы дофамина, некоторые средства этой группы являются также антагонистами α-адренорецепторов, м-холинорецепторов, Н<sub>1</sub>-рецепторов и серотониновых рецепторов типа 5-НТ<sub>2</sub>, активируют 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторы.

Антипсихотическое действие

В начале лечения антипсихотические средства оказывают глобальный антипсихотический эффект: недифференцированно и равномерно устраняют острые проявления психоза (страх, агрессию, растерянность, манию). Феноменологически этот эффект напоминает действие шоковых методов терапии. Затем в течение нескольких недель развивается селективное антипсихотическое действие, направленное на отдельные симптомы-мишени. При этом антипсихотические средства ослабляют продуктивную, аффективную и негативную, дефицитарную симптоматику психозов. Они уменьшают интенсивность галлюцинаций и бреда, затруднения в программировании адекватного поведения, стереотипию (непроизвольное повторение однообразных, бесцельных, лишенных выразительности движений). Антипсихотические средства с активирующим эффектом обладают антидепрессивными свойствами, улучшают познавательную деятельность, уменьшают явления аутизма (погружение в мир личных переживаний с активным отстранением от внешнего мира), инертность психических процессов и кататонию (длительное сохранение больным неудобной позы), восстанавливают коммуникативные навыки и способность к абстрактному мышлению.

В организации психической деятельности важную роль играют дофаминергические проводящие пути головного мозга. В ЦНС функционируют несколько дофаминергических проекций.

- Нигростриарная система - состоит из аксонов нейронов черной субстанции среднего мозга, образующих синапсы на нейронах стриатума (преимущественно в хвостатом ядре). Содержит 80% дофамина головного мозга, регулирует поступление информации в кору больших полушарий и моторику.

- Мезолимбическая система - путь от среднего мозга к лимбической системе. Регулирует эмоционально-мотивационное реагирование.

- Мезокортикальная система - проекции от среднего мозга к коре лобной и височной доли. Участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и плана действий.

- Тубероинфундибулярная система - проекция от гипоталамуса к гипофизу. Контролирует секрецию пролактина и гормона роста.

Рецепторы дофамина локализованы также в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта, их активация вызывает рвоту.

Психозы возникают при нарушении деятельности nigrostriарной, мезолимбической (продуктивные, аффективные симптомы) и мезокортикальной (негативные симптомы) систем. В дофаминергических синапсах этих проекций увеличивается выброс дофамина, тормозятся его нейрональный захват и окисление в норадреналин (уменьшается активность дофамин-β-гидроксилазы).

В норме ростральные ядра входящего в состав стриатума хвостатого ядра пропускают в кору только существенную информацию и угащают помехообразную, но при психозах из-за гиперфункции дофаминергических синапсов нарушается селекция информации, направляемой в кору. Происходит «затопление» сознания второстепенной информацией с расстройством адекватного реагирования, внимания и восприятия. Накопление дофамина в стриатуме нарушает также двигательные функции. Повышенная возбудимость дофаминергических синапсов лимбической системы проявляется неадекватным реагированием.

Антипсихотические средства по конкурентному принципу блокируют рецепторы дофамина, преимущественно D<sub>2</sub>-рецепторы (для проявления клинического эффекта необходима блокада примерно 70% рецепторов). Производные тиоксантена наряду с D<sub>2</sub>-рецепторами блокируют D<sub>1</sub>-рецепторы. За разработку в 1960-е гг. дофаминергической концепции патогенеза шизофрении и антипсихотического действия шведский ученый Арвид Карлсон в 2000 г. был удостоен Нобелевской премии.

Как известно, D<sub>1</sub>-рецепторы активируют аденилатциклазу, что стимулирует продукцию цАМФ. D<sub>2</sub>-рецепторы ингибируют аденилатциклазу и подавляют синтез цАМФ, а также увеличивают исходящий ток K<sup>+</sup> и уменьшают проницаемость кальциевых каналов. D<sub>1</sub>-рецепторы преобладают в nigrostriарной системе, D<sub>2</sub>-рецепторы сосредоточены в nigrostriарной, мезолимбической системах, гипоталамусе, передней доле гипофиза, триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта.

Блокада антипсихотическими средствами перевозбужденных рецепторов дофамина подавляет повышенную активность лимбической системы, восстанавливает способность стриатума гасить информационные помехи и регулировать произвольные движения. Следует учитывать длительность блокады D<sub>2</sub>-рецепторов: чем непродолжительнее блокада, тем меньше изменяются физиологические функции дофамина. Атипичные антипсихотические средства с кратковременным блокирующим эффектом ослабляют негативную симптоматику психозов, напротив, хлорпромазин, длительно блокирующий D<sub>2</sub>-рецепторы, может вызывать нейролептический синдром.

Антипсихотическое действие в некоторой степени обусловлено взаимодействием лекарственных средств с рецепторами серотонина. Блокада 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов коры больших полушарий ослабляет отрицательную дефицитарную симптоматику психозов, депрессию, улучшает познавательные функции. Блокада 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов вызывает противотревожный эффект, повышает аппетит. Активация 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов усиливает антипсихотическое действие, уменьшает негативную симптоматику, депрессивные и экстрапирамидные расстройства.

Полное лечебное действие антипсихотических средств при хронических психозах развивается только через несколько недель регулярного приема, хотя рецепторы блокируются намного быстрее. Предполагается, что для реализации антипсихотического эффекта необходимы адаптационные перестройки в структурах головного мозга, направленные на изменение экспрессии генов, синтеза белка и модификацию синаптических процессов.

#### Седативное действие

Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики) купируют психомоторное (галлюцинаторно-бредовое, маниакальное) возбуждение и могут вызывать нейролептический синдром. Эти эффекты обусловлены блокадой α-адренорецепторов в ретикулярной формации среднего мозга и рецепторов дофамина в лимбической системе. Некоторые антипсихотические средства угнетают ретикулярную формацию благодаря холиноблокирующему действию и антагонизму с N<sub>1</sub>-рецепторами.

#### Гипотермическое действие

Антипсихотические средства в сочетании с физическим охлаждением снижают температуру тела при лихорадке и вызывают гипотермию у здоровых людей. Они угнетают

центр теплопродукции гипоталамуса за счет блокады его  $\alpha$ -адренорецепторов и рецепторов серотонина, расширяют сосуды кожи и увеличивают теплоотдачу как антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов. Управляемую гипотермию, вызываемую антипсихотическими средствами, используют в анестезиологии для повышения устойчивости тканей к гипоксии при операциях с экстракорпоральным кровообращением. Антипсихотические средства применяют при лихорадке в случае неэффективности жаропонижающих средств.

#### Противорвотное действие

Антипсихотические средства, блокируя  $D_2$ -рецепторы в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта, устраняют тошноту и рвоту при острых отравлениях, перитоните, лучевой болезни, злокачественных опухолях, лучевой терапии и химиотерапии. Являются антагонистами дофаминомиметика апоморфина. Антипсихотические средства - производные фенотиазина и бутирофенона купируют также рвоту вестибулярного происхождения. Антипсихотические средства не применяют при тошноте и рвоте беременных из-за тератогенного эффекта.

Антипсихотические средства подавляют упорную патологическую икоту, например при опухоли спинного мозга.

Другие вегетотропные эффекты характерны только для отдельных антипсихотических средств.

#### Ортостатическая гипотензия

Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики) как  $\alpha$ -адреноблокаторы снижают АД по ортостатическому типу. Через несколько недель после начала терапии наступает толерантность к гипотензивному эффекту. В больших дозах антипсихотические средства угнетают сосудодвигательный центр продолговатого мозга.

#### Действие на функции сердца

Антипсихотические средства могут вызывать синусовую тахикардию в результате блокады м-холинорецепторов сердца и рефлекторной реакции на снижение АД. Они также удлиняют эффективный рефрактерный период и потенциал действия кардиомиоцитов. Изменение этих электрофизиологических показателей сопровождается у части больных удлинением интервала Q-T, что создает риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэта», фибрилляции желудочков и острой недостаточности кровообращения.

#### Действие на эндокринные железы

Антагонисты  $D_2$ -рецепторов увеличивают продукцию пролактина лактотропными клетками передней доли гипофиза. Этот эффект проявляется при приеме антипсихотических средств даже в малых дозах, так как в гипофизе отсутствует ГЭБ. При гиперпролактинемии у женщин нарушается менструальный цикл, снижается либидо, возникают галакторея, бесплодие, происходит вирилизация. У мужчин гиперпролактинемия проявляется импотенцией, гинекомастией, бесплодием. Длительное течение гиперпролактинемии вызывает психические нарушения (депрессию, тревогу, враждебность), остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, рак молочных желез. Гиперпролактинемия стабильно сохраняется в течение всего времени лечения антипсихотическими средствами, но быстро прекращается после их отмены.

#### М-холиноблокирующее действие

Антипсихотические средства могут вызывать эффекты блокады м-холинорецепторов. Антагонизм с центральными м-холинорецепторами нивелирует экстрапирамидные нарушения, но может сопровождаться ухудшением когнитивных функций. Блокада периферических м-холинорецепторов проявляется расширением зрачков, угнетением аккомодации, тахикардией, сухостью во рту, уменьшением секреции бронхиальной слизи и желудочного сока, расслаблением гладкой мускулатуры кишечника и мочевого пузыря. Хлорпромазин вызывает миоз вследствие выраженного антагонизма с  $\alpha$ -адренорецепторами.

#### Действие на двигательную сферу

При однократном приеме антипсихотические средства уменьшают тонус скелетной мускулатуры и двигательную активность, ослабляя активирующее влияние ретикулярной формации на спинной мозг.

Влияние антипсихотических средств на судорожный процесс сложное и неоднозначное. Они могут как купировать судороги и потенцировать действие противосудорожных средств, так

и увеличивать готовность к судорогам и облегчать их развязывание. Судорожный эффект постоянно проявляется у больных эпилепсией. Наибольшая опасность судорог возникает при назначении производных фенотиазина с амино-алкильным радикалом и средства бензодиазепинового ряда клозапина. Судорожное действие менее характерно для производных фенотиазина с пиперидиновым и пиперазиновым гетероциклами, рисперидона и кветиапина. Производные бутирофенона оказывают переменное и непредсказуемое действие на судорожный процесс. Антипсихотические средства не назначают при эпилепсии, если больные не получают противосудорожного лечения.

При систематическом применении антипсихотические средства вызывают серьезные расстройства в двигательной сфере. Наиболее тяжелые неврологические осложнения развиваются при длительном назначении сильных антипсихотических средств, блокирующих более 80% D<sub>2</sub>-рецепторов. Менее опасны тиоридазин, перициазин, производные тioxантена и атипичные антипсихотические средства. Влияние антипсихотических средств на моторику описано в табл. 25-2. Самое частое осложнение - паркинсонизм (у 30-50% больных), наиболее тяжелое - поздняя дискинезия (у 15-30%).

Экстрапирамидные побочные эффекты осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность аффективных, негативных и когнитивных расстройств.

В спектре побочных эффектов антипсихотических средств - нейролептический синдром, депрессия, угнетение дыхательного центра, ортостатическая гипотензия, тахикардия, удлинение интервала Q-T на ЭКГ с опасностью возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэта» и фибрилляции желудочков, усугубление сердечной недостаточности, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, дислипидемия, гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, блокада м-холинорецепторов, лейкопения до агранулоцитоза, анемия, тромбоцитопения, фотодерматоз, аллергические реакции. Хлорпромазин может вызывать помутнение роговицы и хрусталика, холестатическую желтуху аллергической природы, оказывает сильное местное раздражающее действие.

Антипсихотические средства всасываются из кишечника (биодоступность - 60-80%), в значительной степени связываются с белками плазмы (85-99%), проникают через ГЭБ и плаценту. В печени большинство антипсихотических средств окисляются системой цитохрома P-450 (изоферменты подсемейств 1A2, 2D6, 3A4) до неактивных метаболитов. Важное исключение составляют вещества с выраженной антипсихотической активностью - 7-гидрохлорпромазин, мезоридазин (продукт тиоридазина), N-деметилированные производные фенотиазинов и 9-гидроксирисперидон.

Таблица 25-2. Неврологические побочные эффекты антипсихотических средств

реакция	клинические проявления	время на б ии	патогенез	коррекция
острая иния зия) незия)	удороги языка, жевательных м) и мимических (гримасы), насильственное жественное отведение глазных (окулогирные кризы), шея, вращение, разгибание или ние туловища и конечностей с нием вычурных поз, дисфагия, трия, диспноэ. Двигательные нения сопровождаются ом, тревогой, сужением ния, профузным тделением, слезотечением, истыми реакциями	7 сут	нтагонизм ства мином тизация торов	противопаркинсонические ства группы м-облокаторов (бипериден, D-ксифенидил), кофеин, диазепиновые олитики, пиридоксин
катизия	двигательное беспокойство,	8 нед	нтагонизм	противопаркинсонические

бность в постоянном енаправленном движении, : позы, суетливость, тревога, ажительность	мином ортикальной ме	втва в сочетании с олитиками и β-
---	----------------------------	--------------------------------------

Окончание табл. 25-2

реакция	клинические явления	время действия после начала терапии	патогенез	коррекция
паркинсонизм	лигокинезия, дрожательность, тремор руки, тремор лицевых мышц («манди- блярный паркинсонизм»), маскаобразное лицо, неустойчивая походка, неустойчивая равновесность, гиперсаливация, заторможенность	30 сут	антагонизм дофамина в стриатуме, повышенное выделение дофиновой кислоты, дефицит ацетилхолина	противопаркинсоническ средства группы м- холиноблокаторов (трипегидин, бензгексамин), ноотропные средства, пиридоксин, плазмаферез, гемосорбция
качественно эпилептический синдром	апатия, грубый речь, гипертермия, сильное АД, аритмия, миолиз, обильная потливость; частота - 10-20%	3 нед; продолжается несколько суток после отмены психотических средств	антагонизм дофамина в стриатуме, дефицит ацетилхолина	медленная отмена психотических средств; антихолинергические средства, агонисты дофаминовых рецепторов (другие противопаркинсонические средства неэффективны)
поздняя дрожательность	стереотипные, напряженные, непроизвольные, форменные изменения, проходящие типично: дрожание, подергивание, падения, выпадение предметов, непроизвольные высунывание языка, сосание, хореоатетоз; дистония рук, непроизвольные движения в определенной позе, дрожательность, дрожательность, дрожательность	месяцы и годы; продолжается несколько месяцев после отмены психотических средств	повышенное выделение дофамина в результате блокировки D <sub>2</sub> - рецепторов, активация дофаминовых рецепторов чувствительных к дофамину рецепторов	поздняя отмена психотического средства; тиаприд, баклофен, рофепидин, нифедипин, ноотропные средства

Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой, элиминируются с мочой и в меньшей степени - с желчью. Период полуэлиминации антипсихотических средств колеблется от 3 до 50 ч, но выделение метаболитов и конъюгатов может продолжаться несколько месяцев. Созданы лекарственные формы с пролонгированным эффектом - флуфеназин (модитен депо<sup>®</sup>) и галоперидол в форме деканоата.

Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики)

Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом

Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом хлорпромазин и левомепромазин оказывают только умеренный антипсихотический эффект и сильное седативное действие. Купируют галлюцинаторно-бредовое и маниакальное возбуждение (левомепромазин вызывает сон). В первые дни лечения хлорпромазином и левомепромазином возникают вялость, сонливость, ощущение полного безразличия, чувство тупости в голове, моторная заторможенность. Эти проявления нейролептического синдрома субъективно переносятся тяжело. Кроме того, хлорпромазин вызывает депрессию.

Антипсихотические средства с седативным эффектом потенцируют действие наркотических, снотворных средств, этанола, анальгетиков. Левомепропазин самостоятельно проявляет выраженные анальгетические свойства, его назначают больным злокачественными опухолями, опоясывающим герпесом, невралгией тройничного нерва, болезненными мышечными спазмами.

Хлорпромазин и левомепромазин обладают сильным гипотермическим, но умеренным противорвотным эффектом. В первые дни применения вызывают ортостатическую гипотензию. Блокируют  $\alpha$ -адренорецепторы, 5-НТ<sub>2А</sub>-рецепторы, м-холинорецепторы и Н<sub>1</sub>-рецепторы.

Лекарственный паркинсонизм характеризуется акинеторигидным синдромом и протекает более легко, чем при применении средств с выраженным антипсихотическим эффектом.

Алимемазин обладает более слабыми седативными, противорвотными и  $\alpha$ -адреноблокирующими свойствами, чем хлорпромазин, но является эффективным миотропным спазмолитиком, антигистаминным и антисеротониновым средством, улучшает сон. В действии алимемазина различают 2 фазы: сначала развивается противотревожный эффект с выраженным снижением тонуса скелетных мышц и физической слабостью; через 1,5-2 нед проявляется тимоаналептический эффект. Применяется как при психозах, тревожных состояниях и тревожной депрессии, так и при инсомнии, зудящих и аллергических дерматозах, болезни Меньера, язвенной болезни, колите, преместруальном синдроме, дисменорее, для подготовки больных к эзофагогастроуденоскопии. Алимемазин редко вызывает двигательные нарушения и артериальную гипотензию.

Летальная доза хлорпромазина составляет 2 г, хотя известны случаи выздоровления после приема 7 г и смерти при приеме 0,5 г. Симптомы отравления проявляются отсроченно - через 6-30 ч. Вначале возникают чувство тяжести в подложечной области, тошнота и рвота из-за местного раздражающего влияния. В дальнейшем рвотный рефлекс подавляется. Развиваются вялость, адинамия, гипотермия, неглубокий сон, гиперрефлексия, миорелаксация или дистония скелетных мышц (ригидность мышц затылка, тризм с вынужденными гримасами, кривошея, спастичность конечностей, хореоатетоз). Зрачки сужены, дыхание ослаблено, АД умеренно снижено, пульс достигает 120 в минуту, присоединяются аритмия, дисгормональные расстройства и симптомы блокады м-холинорецепторов.

При тяжелом отравлении хлорпромазином возникает кома. Рефлексы угнетены, периодически появляются приступы слабых клонико-тонических судорог. Дыхание становится поверхностным, затем - периодическим Чейна-Стокса. Сердечная деятельность ослабевает, пульс частый, слабого наполнения, развиваются ортостатический коллапс, отек легких и мозга. Смерть наступает через 2-3 сут от паралича дыхательного центра и сердечно-сосудистых нарушений. Осложнения острого отравления хлорпромазином: депрессия, галлюцинации, ретроградная амнезия, вялотекущая пневмония, нефропатия, паралич мочевого пузыря и кишечника, токсический гепатит с печеночной недостаточностью.

Первоочередные меры помощи при отравлении хлорпромазином - аспирация содержимого дыхательных путей и ИВЛ. Промывают желудок с применением сорбентов, назначают слабительные средства. Проводят инфузии реополиглюкина<sup>\*</sup>, 5% раствора глюкозы<sup>\*</sup>, маннитола, калия и магния аспарагината (панангина<sup>\*</sup>), фосфолипидов (эссенциале форте Н<sup>\*</sup>). Для купирования коллапса показаны норэпинефрин в комбинации с аскорбиновой кислотой, допамин, при антихолинергическом синдроме вводят в вену физостигмин или галантамин, судороги купируют с помощью натрия оксибутирата и анксиолитиков. Элиминацию хлорпромазина ускоряет гемосорбция.

### Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом

Перициазин и тиоридазин обладают умеренными антипсихотическими, седативными и выраженными противотревожными свойствами. Противотревожное действие проявляется устранением страха, тревоги, агрессивного напряжения, маниакальной экзальтации и не сопровождается вялостью, заторможенностью, сонливостью и эмоциональной подавленностью. Более того, в малых и средних дозах перициазин и тиоридазин оказывают антидепрессивное действие при вялотекущей шизофрении. Их применяют при шизофрении с невротоподобным течением, тревожных расстройствах, хроническом алкоголизме, аффективных смешанных состояниях, когда сочетаются симптомы депрессивного и маниакального полюсов.

В педиатрической практике перициазин и тиоридазин назначают в качестве корректоров поведения при эмоциональной нестабильности, гипервозбудимости, расстройствах контакта, избыточной моторной активности, агрессии, навязчивых состояниях. У пожилых людей эти препараты купируют возбуждение при деменции, уменьшают спутанность сознания, старческий зуд. Перициазин и тиоридазин редко вызывают паркинсонизм.

При терапии тиоридазином возникает опасность кардиотоксических эффектов (удлинение интервала  $Q-T$  с желудочковой тахикардией типа «пируэта»), ортостатической гипотензии, а также осложнений, связанных с выраженной блокадой периферических м-холинорецепторов. В больших дозах тиоридазин у 3-14% больных вызывает токсическую ретинопатию в результате нарушения синтеза родопсина в эллипсоидах палочек.

### Производные тиоксантена

Хлорпротиксен является средством с умеренным антипсихотическим, выраженным седативным и антидепрессивным действием, обладает свойствами сильного анальгетика, практически не вызывает экстрапирамидных нарушений.

### Производные бутирофенона

Дроперидол оказывает седативное, противосудорожное, противорвотное, противошоковое действие. При шоке устраняет спазм сосудов и улучшает перфузию органов, так как снижает центральный симпатический тонус и мягко блокирует периферические  $\alpha$ -адренорецепторы. Дроперидол применяют для нейролептаналгезии, премедикации при наркозе, купирования психомоторного возбуждения, судорог, рвоты, отека легких, гипертонического криза, в комплексной терапии шока.

### Антипсихотические средства с выраженным антипсихотическим эффектом

Антипсихотические средства этой группы показаны как для купирования острого психоза (в комбинации с седативными анксиолитиками), так и для длительной терапии психических заболеваний, особенно если они протекают с явлениями заторможенности.

### Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом

Перфеназин, трифлуоперазин и флуфеназин оказывают антипсихотическое действие без выраженного седативного компонента. Такое действие называют инцизивным. При курсовом применении в малых дозах антипсихотические средства повышают активность больных, восстанавливают мотивационную сферу, у больных появляется интерес к своему состоянию, родным, окружающему миру. Лекарственные средства этой группы создают стремление к деятельности, увеличивают моторную активность, ослабляют негативные симптомы (аутизм, речевую обедненность). Перфеназин оказывает селективное антипсихотическое действие при вербальном галлюцинозе.

Гипотермический эффект пиперазиновых производных фенотиазина слабый, противорвотное действие выражено в значительной степени (трифлуоперазин в 18-20 раз, перфеназин - в 5-10 раз активнее хлорпромазина). Препараты, оказывая мягкое  $\alpha$ -адреноблокирующее действие, не вызывают артериальной гипотензии, не блокируют м-холинорецепторы,  $H_1$ -рецепторы или проявляют эти свойства в минимальной степени. Значительно стимулируют продукцию пролактина.

Паркинсонизм и другие нарушения двигательной сферы протекают в более тяжелой форме, чем при применении антипсихотических средств с седативным влиянием (нейролептиков).

### Производные бутирофенона

Галоперидол оказывает антипсихотическое действие (в 30 раз сильнее хлорпромазина) с активирующим инцизивным компонентом, купирует психомоторное возбуждение, подавляет

рвоту (в 50 раз сильнее хлорпромазина). Особенно эффективен при параноидной злокачественной шизофрении. Стимулирует секрецию пролактина, вызывает при длительном применении тяжелые расстройства двигательной сферы.

#### Производные замещенного бензамида

Сульпирид блокирует рецепторы дофамина типов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> в лимбической системе, не влияет на D<sub>2</sub>-рецепторы стриатума. Эффект сульпирида можно охарактеризовать как регулирующий, так как он сочетает антипсихотическое действие с умеренным противотревожным, психо-стимулирующим и антидепрессивным (антипсихотическое средство со свойствами антидепрессанта). При психозах в малых дозах уменьшает агрессивность, ажитацию, социальную отгороженность, аутизм, деперсонализацию, в больших дозах ослабляет галлюцинации и бред. Не усиливает действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС, стимулирует продукцию пролактина. В 140 раз сильнее хлорпромазина подавляет рвоту, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой оболочки желудка, нормализует моторику пищеварительного тракта. Повышает АД. Редко вызывает экстрапирамидные нарушения.

Сульпирид применяют не только при шизофрении, но и для терапии язвенной болезни, синдрома раздраженного кишечника, бронхиальной астмы, болевых синдромов, импотенции, алкогольного и героинового абстинентного синдрома, соматизированной и маскированной депрессии, астении с потерей энергии, инициативы, интересов.

Тиаприд блокирует сенсibilизированные D<sub>2</sub>-рецепторы. В малых дозах активирует ЦНС, в больших дозах оказывает антипсихотическое, противотревожное и анальгетическое действие. Уменьшает двигательные расстройства, обусловленные гиперфункцией D<sub>2</sub>-рецепторов. Показан для коррекции поздней дискинезии пациентам, длительно принимающим другие антипсихотические средства, а также при хорее Гентингтона, хронических болевых синдромах, агрессии, психомоторной неустойчивости и вегетативных нарушениях в гериатрической практике и у больных хроническим алкоголизмом.

При выборе традиционных антипсихотических средств следует учитывать, что примерно у 30% больных регистрируется резистентность к терапии. При лечении этих пациентов необходимо использовать новые препараты и комбинации разных антипсихотических средств, а также проводить специальные противорезистентные мероприятия. У 50% больных шизофренией в течение первых двух лет лечения происходит обострение заболевания.

#### Атипичные антипсихотические средства

Атипичные антипсихотические средства в меньшей степени, чем производные фенотиазина и бутирофенона, блокируют D<sub>2</sub>-рецепторы нигростриарной системы и гипоталамуса, вызывают блокаду этих рецепторов в течение непродолжительного срока, являются антагонистами рецепторов дофамина в лимбической системе и префронтальной коре, а также блокируют 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы. Средства с мультирецепторным действием блокируют D<sub>4</sub>-рецепторы, α-адренорецепторы, m-холинорецепторы, H<sub>1</sub>-рецепторы.

Атипичные антипсихотические средства в течение нескольких недель терапии эффективно подавляют продуктивную симптоматику, уменьшают суицидальное и агрессивное поведение, коморбидные аффективные расстройства (дисфорию, депрессию). Некоторые препараты улучшают коммуникативные способности, абстрактное мышление, когнитивные функции, внимание, память, речевую беглость. Оказывают терапевтическое действие у пациентов, резистентных к лечению традиционными препаратами, применяются для противорецидивной и пожизненной терапии. Являются средствами выбора при психозах, развившихся в подростковом возрасте. Лечение атипичными антипсихотическими средствами начинают сразу с приема терапевтической дозы, минуя период титрования дозы.

Представителями атипичных антипсихотических средств являются производные бензодиазепина (клозапин, оланзапин) и препараты другого химического строения (см. табл. 25-1). Атипичные антипсихотические средства несколько различаются между собой по профилю психотропного действия и спектру побочных эффектов (табл. 25-3). При приеме атипичных антипсихотических средств редко возникают экстрапирамидные нарушения. Большинство атипичных антипсихотических средств не повышают концентрации пролактина в крови (исключение составляют амисульприд, рисперидон и его активный метаболит палиперидон).

Таблица 25-3. Сравнительная характеристика атипичных антипсихотических средств

сикотропное действие	антипсихотические средства
глобальное антипсихотическое	клозапин (самое выраженное в группе психотических средств), оланзапин
селективное антибредовое и аллюцинаторное	амисульприд, рисперидон
седативное	клозапин, оланзапин, кветиапин
активирующее	амисульприд, рисперидон
антиманьякальное	оланзапин, кветиапин, арипипразол, зипрасидон, рисперидон
антидепрессивное	амисульприд, зипрасидон, рисперидон

Клозапин, в меньшей степени оланзапин и кветиапин, и еще реже - амисульприд, рисперидон, палиперидон и зипрасидон вызывают прибавку массы тела. Клозапин вызывает сильную заторможенность, апатию и сонливость, ортостатическую гипотензию, слюнотечение, лейкопению, эффекты блокады м-холинорецепторов, в редких случаях - клонико-тонические судороги, агранулоцитоз и токсико-аллергический миокардит.

Длительный прием атипичных антипсихотических средств сопряжен с риском дислипидемии, метаболического синдрома и заболевания сахарным диабетом 2-го типа. Сначала возникает гиперинсулинемия, затем наступают резистентность к инсулину и гипергликемия. Развитие сахарного диабета обусловлено увеличением массы тела, блокадой 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов и H<sub>1</sub>-рецепторов, повышением в крови концентрации лептина (вырабатывается адипоцитами, стимулирует катаболизм липидов и тормозит их синтез, снижает аппетит, регулирует чувствительность клеток к инсулину). Отмена антипсихотических средств приводит к обратному развитию сахарного диабета. Наиболее выраженный диабетогенный эффект характерен для клозапина и оланзапина, он отсутствует у арипипразола, зипрасидона и палиперидона. Зипрасидон и сертиндол удлиняют интервал Q-T и создают риск фатальных аритмий.

Применение антипсихотических средств противопоказано при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме, тяжелой депрессии, эпилепсии, выраженном церебральном склерозе, глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы с расстройством мочеиспускания, гиперпролактинемии, сахарном диабете, порфирии, агранулоцитозе, аритмии, артериальной гипотензии, беременности. Производные бензамида опасно назначать больным феохромоцитомой. На время лечения антипсихотическими средствами следует прекратить грудное вскармливание, воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости и точности психических и двигательных реакций.

## Лекция 26. АНКСИОЛИТИКИ

Анксиолитики - один из самых популярных классов лекарственных средств. Объем использования анксиолитиков растет из года в год. Это обусловлено их высокой терапевтической эффективностью и относительной безопасностью при патологических тревожных состояниях и у здоровых людей в период сильных волнений и стрессовых ситуаций.

Тревога знакома каждому человеку, ее оценивают как частую эмоциональную реакцию. Она может быть чертой личности, эмоциональным компонентом стресса и соматической патологии, симптомом в структуре психозов и расстройств личности (шизофрении, аффективных нарушений, деперсонализации). Чувство тревоги в ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию, а также на дефицит времени и информации является нормальной приспособительной реакцией, мобилизует организм при реальной угрозе или в затруднительных обстоятельствах. Если выраженность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или она вообще не связана с внешними факторами, диагностируют патологическую тревожность. Такая тревога вызывает тяжелые субъективные переживания, угнетает активность, овладевает сознанием больного.

Приступообразная тревога переживается как чувство непосредственной угрозы, переходит в необъяснимый страх, сопровождается разнообразными вегетативными нарушениями и

неприятными телесными ощущениями (паникой, фобией). Постоянная тревога переживается как волнение перед предстоящими событиями, менее связана с вегетативными проблемами (генерализованное тревожное расстройство, стрессовое расстройство, расстройства адаптации).

У тревожных людей и при патологической тревожности уменьшена активность ГАМК-ергической тормозящей системы префронтальной коры и лимбической системы, снижена плотность бензодиазепиновых рецепторов или присутствует их генетически детерминированная модификация. При тревоге меняется способ фильтрации информации, поступающей в сознание, - предпочтение отдается информации, связанной с потенциальной угрозой, все остальные впечатления и воспоминания вытесняются на периферию сознания. Дефицит этой вытесненной информации затрудняет коррекцию тревожных опасений. Риск мозгового инсульта и инфаркта миокарда при тревожном расстройстве вдвое выше, чем при других психических нарушениях, риск внезапной смерти увеличивается в 4,5 раза.

Термином «транквилизатор» (от лат. *tranquillium* - «спокойствие, покой») американский психиатр Бенджамин Раш назвал в 1810 г. сконструированное им деревянное смирительное кресло. Спустя 150 лет этот термин стали использовать для обозначения нового класса психотропных средств. Первый анксиолитик (транквилизатор) хлордиазепоксид был создан группой исследователей фирмы «Roche Laboratories» под руководством И. Стернбаха в конце 1950-х гг. В малых дозах хлордиазепоксид укрощал агрессивных животных и вызывал миорелаксацию. В 1977 г. были открыты бензодиазепиновые рецепторы и установлено, что они связаны с рецепторами ГАМК<sub>A</sub>.

Анксиолитики оказывают психотропное и нейровегетотропное действие. Их принято разделять на седативные и дневные (активирующие) средства.

Психотропное действие

Противотревожное действие

Анксиолитики способствуют восстановлению нарушенных механизмов психической адаптации: уменьшают волнение, беспокойство, аффективную насыщенность переживаний и захваченность ими, устраняют страх, тревогу, агрессию. Эффективность анксиолитиков более выражена, если перечисленные состояния образны и чувственно окрашены, сопровождаются вегетативными нарушениями. Анксиолитики повышают устойчивость к стрессу, улучшают адаптацию в конфликтных и экстремальных ситуациях, придают выдержку и самообладание, упорядочивают поведение.

В эксперименте анксиолитики нормализуют поведение белых крыс в условиях конфликтной ситуации. Крысы обучают получать воду нажатием на металлический рычаг поилки. В дальнейшем к рычагу подводят электрический ток. Об электроболевым раздражении сигнализируют звуком или светом. Животные перестают пить при появлении условного сигнала. Симптомы наказуемого питьевого поведения - агрессия, страх, нарушение биоритмов. После введения анксиолитиков животные продолжают пить, не реагируя на болевое раздражение и его условные сигналы. Анксиолитики также восстанавливают исследовательское поведение крыс и устраняют неophobia (боязнь нового) в незнакомой обстановке.

Анксиолитики бензодиазепиновой структуры и их аналоги являются агонистами бензодиазепиновых рецепторов, ассоциированных как аллостерические центры с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, амигдалы, стриатума, таламуса, гипоталамуса, мозжечка, ретикулярной формации, спинного мозга. Активируя бензодиазепиновые рецепторы, анксиолитики выполняют функцию модуляторов - усиливают связывание ГАМК с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. В результате увеличивается частота открытия хлорных каналов в мембране нейронов, происходит гиперполяризация мембраны и развивается торможение. Эффекты анксиолитиков возникают только в присутствии ГАМК и при условии, что ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы не блокированы (наиболее известный антагонист этих рецепторов - бикикуллин). Различия фармакологических эффектов отдельных анксиолитиков обусловлены вариативной структурой бензодиазепиновых и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

Гликопротеиновый мультирецепторный комплекс ГАМК<sub>A</sub> представляет собой гетеропентамер, пронизывающий мембрану вокруг хлорного канала. Установлено 19 вариантов субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, они относятся к семи семействам (6 вариантов семейства  $\alpha$ , 3 варианта семейства  $\beta$ , 3 варианта семейства  $\gamma$ , 3 варианта семейства  $\rho$  и по одному варианту в

семействах  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ). Примерно половина синаптических ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов состоит из субъединиц  $2\alpha_1 2\beta_2 \gamma_2$ . Внесинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы включают субъединицы  $\alpha_4$  и  $\delta$ . В различных структурах ЦНС рецепторы имеют неодинаковую композицию, обусловленную разными вариантами субъединиц. Синаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы вызывают быстрое торможение, внесинаптические - длительное тоническое торможение.

Бензодиазепиновый рецептор локализован на N-концевом внеклеточном домене ГАМК<sub>A</sub>-рецептора между субъединицами  $\alpha$  и  $\beta$ . В эксперименте установлено, что седативный эффект обусловлен активацией  $\alpha_1$ -субъединицы. При замене в ее составе гистидина на аргинин утрачивается седативное, амнестическое и частично противосудорожное действие анксиолитиков, но сохраняются их противотревожные, миорелаксирующие свойства и способность усиливать действие этанола. Аналогичная мутация в  $\alpha_2$ -субъединице сопровождается ослаблением противотревожных свойств. Известны 5 молекулярных форм бензодиазепиновых рецепторов. Рецепторы первого типа ( $\omega_1$ ) локализованы преимущественно в мозжечке, рецепторы второго типа ( $\omega_2$ ) - в стриатуме и спинном мозге. Перспективно создание анксиолитиков с селективным противотревожным эффектом, действующих на бензодиазепиновые рецепторы различных типов и локализаций. Бензодиазепиновые рецепторы также активируют глутаматдекарбоксилазу и ускоряют превращение возбуждающего нейромедиатора - глутаминовой кислоты в ГАМК.

Наряду с анксиолитиками - полными агонистами бензодиазепиновых рецепторов - синтезированы инверсные (обратные) агонисты -  $\beta$ -карболины (этил- $\beta$ -карболин-3-карбоксилат и его 6,7-диметоксипроизводное). Эти продукты метаболизма серотонина, снижая проницаемость мембран для  $Ca^{2+}$ , вызывают тревогу и судороги.

Противотревожное действие анксиолитиков обусловлено активацией бензодиазепиновых рецепторов префронтальной коры, лимбической системы, стриатума и гипоталамуса. Анксиолитики препятствуют формированию доминантного очага отрицательных эмоций, уменьшают их вегетативное и эндокринное сопровождение, вызывают охранительное торможение коры больших полушарий.

Афобазол является агонистом  $\sigma_1$ -рецепторов. При их активации переносятся фосфолипидные рафты (от англ. *raft* - «плот»; участок мембраны с особым липидным составом, служащий местом фиксации некоторых белков) из ЭПР на клеточную мембрану, благодаря чему восстанавливаются нарушенные в результате стресса липидное микроокружение и функции ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Афобазол\* нормализует функции  $\sigma_1$ -рецепторов как шаперонов, а также является агонистом рецепторов мелатонина типов  $MT_1$  и  $MT_3$  и обратимо ингибирует MAO A, благодаря чему оказывает мягкое антидепрессивное действие.

Открытые в 1976 г.  $\sigma_1$ -рецепторы первоначально были приняты за опиоидные, но после расшифровки их аминокислотной последовательности, открытия лигандов и клонирования выделены в самостоятельный тип.  $\sigma_1$ -Рецепторы обнаружены в головном и спинном мозге, легких, печени, поджелудочной железе, надпочечниках. В ЦНС наибольшее количество  $\sigma_1$ -рецепторов находится в префронтальной коре, амигдале, гиппокампе, стриатуме, черной субстанции и голубом пятне среднего мозга. Лигандами  $\sigma_1$ -рецепторов в ЦНС служат нейростероиды, нейропептиды, галоперидол, имипрамин. Селективный лиганд кутамезин оказывает тимоаналептическое, антиамнестическое и нейропротективное действие.

$\sigma_1$ -Рецепторы представляют собой высококонсервативный белковый комплекс с двумя трансмембранными доменами. Они локализованы на мембране ЭПР, окружены фосфолипидами и холестерином. Транспорт  $\sigma_1$ -рецепторов в составе липидных микродоменов на клеточную мембрану восстанавливает ее липидный состав, нарушенный при стрессе в результате перекисного окисления. Замена поврежденных липидов на нативные нормализует функции ионных каналов и рецепторов, включая функции ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Таким образом,  $\sigma_1$ -рецепторы служат «ремонтным комплектом» клеток.

$\sigma_1$ -Рецепторы способны к белок-белковым взаимодействиям и функционируют как шапероны (белки стресса, контролирующие образование трехмерной структуры белков и поддерживающие их стереоконформацию).  $\sigma_1$ -Рецепторы связываются с белком анкирином, ассоциированным с рецептором ИФ<sub>3</sub>, и регулируют выделение  $Ca^{2+}$  из ЭПР. Они также

взаимодействуют в митохондриях с белком ViP и увеличивают переход  $Ca^{2+}$  из ЭПР в митохондрии (максимальная плотность  $\sigma_1$ -рецепторов определяется в области контакта ЭПР и митохондрий).

Локализованные в других структурах клетки  $\sigma_1$ -рецепторы регулируют проницаемость ионных каналов и транспорт  $Ca^{2+}$  при участии NMDA-рецепторов, подавляют пресинаптическое выделение глутаминовой кислоты, активируют фосфолипазу С и продукцию вторичных мессенджеров - ИФ $\beta$  и ДАГ.  $\sigma_1$ -Рецепторы контролируют синаптогенез, миелинизацию, продукцию нейротрофических факторов, функции дофамин-, серотонин- и холинергических синапсов, экспрессию генов, участвующих в апоптозе.

Рецепторы мелатонина типа MT $_1$  ассоциированы с G-белком и повышают активность фосфолипазы С. Функции этих рецепторов связаны с формированием циркадных ритмов и обусловленных ими поведенческих реакций. Лиганды MT $_1$ -рецепторов оказывают противотревожное и антидепрессивное действие.

MT $_3$ -рецепторы являются регуляторным доменом хинонредуктазы 2. Этот фермент катализирует нейтрализацию токсичных высокореактивных хинонов и предохраняет клетки от окислительного стресса, а также влияет на биоэнергетику. Эндогенными субстратами хинонредуктазы 2 служат компоненты дыхательной цепи митохондрий - убихинон Q $_0$  и, возможно, убихиноны с изопреноидными боковыми цепями Q $_1$ -Q $_{10}$ . Хинонредуктаза 2 выполняет функцию оксидазы токсичных катехоловых хинонов - продуктов окисления дофамина. Аллельные варианты хинонредуктазы 2 могут определять предрасположенность к болезни Паркинсона.

Гидроксизин в ЦНС блокирует H $_1$ -рецепторы и в меньшей степени - м-холинорецепторы. Этифоксин активирует ГАМК $_A$ -рецепторы в результате взаимодействия с их  $\beta$ -субъединицей, увеличивает число мест связывания бензодиазепинов с рецепторами. Этифоксин увеличивает в нейроглии продукцию нейростероидов (в наибольшей степени - аллопрегнанола), активирующих  $\sigma_1$ -рецепторы и ГАМК $_A$ -рецепторы.

#### Седативное действие

Седативные анксиолитики (транквилизаторы) могут снижать внимание, скорость и точность психических и двигательных реакций, потенцируют эффекты наркотических, снотворных, противосудорожных антипсихотических средств, этанола, анальгетиков. В реализации седативного эффекта участвуют ГАМК-ергические синапсы таламуса и ретикулярной формации.

#### Активирующее действие

Дневные анксиолитики улучшают внимание, критическую оценку ситуаций, усиливают побуждения, придают инициативность, возможность длительно сосредоточиться на умственном труде, ликвидируют психастенические расстройства. Больные легче принимают решение, у них уменьшается тревожная мнительность.

Активирующий эффект анксиолитиков не имеет ничего общего с действием психостимуляторов. Анксиолитики улучшают психические функции, устраняя сковывающее влияние страха, тревоги, неуверенности в себе.

#### Нейровететотропное действие

Влияние на нейрофизиологические процессы и вегетативную сферу в наибольшей степени выражено у седативных анксиолитиков. Средства этой группы:

- облегчают засыпание, уменьшают количество ночных пробуждений, удлиняют сон;
- снижают тонус и силу скелетных мышц, объем активных движений, так как потенцируют ГАМК-ергическое торможение в спинном мозге и устраняют активирующее действие ретикулярной формации на спинной мозг (центральный миорелаксирующий эффект);
- купируют судорожные припадки, усиливая процессы торможения в гиппокампе, мозжечке и спинном мозге.

#### Особенности действия и применение

Основные фармакологические характеристики анксиолитиков приведены в табл. 26-1.

#### Седативные анксиолитики (транквилизаторы)

К этой группе относятся такие средства, как хлордиазепоксид, диазепам, алпразолам, феназепам\*. Они вызывают быстрый и надежный эффект, создают наибольший душевный

комфорт при тяжелых тревожных состояниях, но из-за седативного действия снижают скорость и точность психических реакций, ухудшают тонкую координацию движений. Благодаря амнестическому действию седативные анксиолитики ослабляют негативные воспоминания, вызывающие тревогу и депрессию. При длительном применении седативных анксиолитиков развивается привыкание: сначала к седативному и атаксическому (нарушение скорости двигательных реакций) эффектам, затем - к противосудорожному, в последнюю очередь - к противотревожному действию.

#### Дневные анксиолитики

Дневные анксиолитики называют также анксиоселективными и стрессопротекторами. К ним относятся медазепам, тофизопам, афобазол, гидроксизин, этифоксин. Анксиолитики этой группы оказывают активирующее действие, не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Термин «анксиоселективные» подчеркивает селективное действие на синдромы страха и тревоги.

Таблица 26-1. Анксиолитики

Лекарственное средство	Химическое название	Пути введения	Период элиминации,	Особенности действия
<b>Седативные анксиолитики (транквилизаторы)</b>				
Лордiazепокс	ензодiazеп	нутрь	2-8	оказывает анальгетическое, ритмическое и противогипоксическое действие, повышает аппетит, снижает тонус г. Фармакологическое действие длительное, так как образуется активный метаболит
iazепам	ензодiazеп	нутрь, мышечно, внутривенно	8	повышает порог болевой чувствительности, снижает АД, расширяет коронарные сосуды, оказывает противогипоксическое и выраженное вазодилаторное действие. Длительное действие обусловлено образованием активного метаболита
алпразолам	ензодiazеп с хлоридом	нутрь	2-15	противотревожная активность в 10 раз выше, чем у diaзепам; антидепрессант (ингибирует MAO), при прекращении приема возникает тяжелый абстинентный синдром
оразепам	ензодiazеп	нутрь	2-18	единственный путь биотрансформации - глюкуронирование
ензепам	ензодiazеп	нутрь, мышечно, внутривенно	10-18	наиболее выраженное седативное действие
<b>Дневные (анксиоселективные) анксиолитики (стрессопротекторы)</b>				
идазепам	ензодiazеп с хлоридом	нутрь	4	оказывает благоприятное влияние на коронарную систему
едазепам	ензодiazеп	нутрь	10-176	при бронхолегочных заболеваниях вызывает альвеолярную гиповентиляцию

Окончание табл. 26-1

Лекарственное средство	Химическое название	Пути введения	Период элиминации,	Особенности действия
офизопам	10-метил-5-(диэтиламмоний)-5H-бензо[5,6-b]пиридин-3-карбоксамид	нутрь	1-8	оказывает наиболее выраженное активирующее действие, расширяет

				арные сосуды
фобазол	производное еркаптобензими азола	внутрь	82	оказывает нейропротективное, енное антидепрессивное и ирирующее действие, не ухудшает память
идроксиз	производное нилметана	внутрь, имышечно	29	оказывает седативное действие в первые ут применения, с 6-9-х суток проявляет женные противотревожные и остабилизирующие свойства, улучшает ть и внимание, обладает ворвотным и противозудным стами
тифоксин	производное ксазина	внутрь		оказывает антидепрессивное действие, ляет тревожность, тремор и потливость алкогольном абстинентном синдроме, ает влечение к алкоголю, ускоряет ерацию нервов (стимулирует рост ов и уменьшает число макрофагов в ежденных нервных окончаниях), ышает нейропатическую боль и атический тонус, тормозит усиленную рику желудочно-кишечного тракта
успирон	производное рона	внутрь	4-2,7	меньшает тревогу пограничного и отического уровня, оказывает епрессивное действие, не вызывает ственной зависимости

Производное азапирона буспирон - агонист 5-HT<sub>1A</sub>-ауторецепторов серотонина, не взаимодействует с ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепиновым рецепторным комплексом. При активации буспироном серотониновых ауторецепторов снижается функциональная активность серотонинергических нейронов ядер шва и гиппокампа, что вызывает противотревожный эффект. Кроме того, буспирон проявляет свойства агониста-антагониста D<sub>2</sub>-рецепторов, как постсинаптических, так и ауторецепторов дофаминергических нейронов. Активация D<sub>2</sub>-рецепторов ускоряет синтез, выделение и метаболический оборот дофамина в стриатуме. Буспирон через 2 нед регулярного приема ослабляет тревогу как психотического, так и пограничного уровня, не оказывает седативного действия и не вызывает лекарственной зависимости.

Анксиолитики хорошо всасываются при приеме внутрь, хотя липофильность отдельных средств может отличаться в 50 раз. Анксиолитики участвуют в энтерогепатической циркуляции. Связь с белками плазмы составляет 70-99%. В спинномозговой жидкости они находятся в такой же концентрации, как и в крови, хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко. Биотрансформация бензодиазепиновых анксиолитиков сопровождается образованием активных метаболитов с длительным периодом полуэлиминации. Хлордиазепоксид и диазепам подвергаются N-деметилированию. Их общий метаболит - нордазепам. Нордазепам медленно, в течение 40-50 ч, окисляется с образованием активного вещества - оксазепам (используется как снотворное средство). Алпразолам присоединяет гидроксил к метильной группе в кольце триазола. На последнем этапе оксазепам, α-гидроксипроизводные и лоразепам инактивируются в реакции глюкуронирования (рис. 26-1).

Этифоксин метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов, один из которых, диэтилэтифоксин, оказывает выраженное противотревожное действие.

Буспирон окисляется в печени при участии изоферментов 3A4, 3A5 и 3A7 с образованием 1-пиримидинилпиперазина, который затем подвергается глюкуронированию.

Терапевтический эффект большинства анксиолитиков наступает через 2-4 ч после приема внутрь или внутримышечного введения и продолжается различное время в зависимости от периода полуэлиминации.

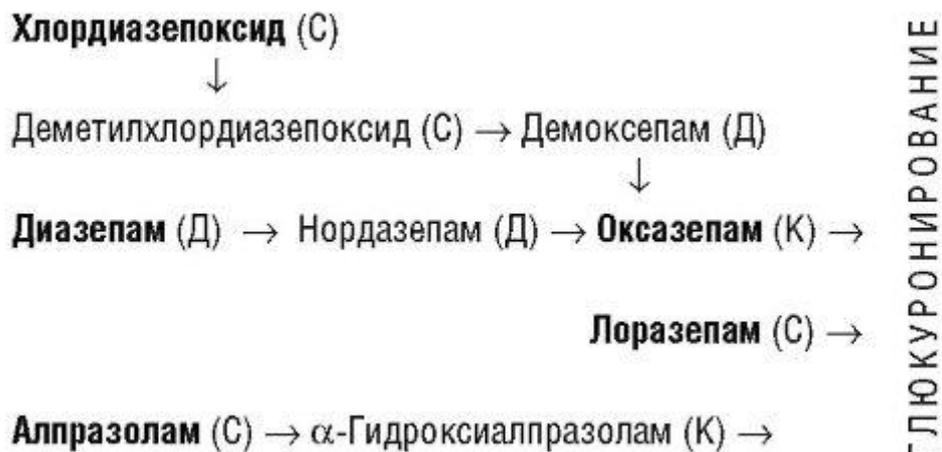


Рис. 26-1. Метаболизм анксиолитиков. К - короткий период полуэлиминации,  $T_{1/2} < 6$  ч; С - средний период полуэлиминации,  $T_{1/2} = 6-24$  ч; Д - длительный период полуэлиминации,  $T_{1/2} > 24$  ч. Жирным шрифтом выделены вещества, применяемые в качестве анксиолитиков и снотворных средств

Анксиолитики применяют по следующим показаниям:

- острая реакция на стресс (пугающая медицинская процедура, трагическое событие в жизни);
- тревожные расстройства (генерализованное, смешанное тревожно-депрессивное, паническое, простое реактивное, посттравматическое стрессовое, ипохондрия);
- фобические тревожные (простые, социальные фобии, агорафобия) и обсессивно-компульсивные расстройства;
- приступы сильной тревоги и агрессии при шизофрении, деперсонализации, тревожно-депрессивном синдроме, назначении антидепрессантов с психостимулирующим эффектом в высоких дозах;
- соматоформные расстройства (соматические заболевания, вызванные взаимодействием соматических и психических факторов: кардионевроз, ИБС, аритмия, артериальная гипертензия, головная боль, кожный зуд, язвенная болезнь, бронхиальная астма и др.);
- нейропатическая боль.

Ипохондрия (*hypochondria*, от греч. *hypochondrion* - «подреберье»; в древности это расстройство связывали с болезнями органов, расположенных в подреберье) проявляется болезненной мнительностью с навязчивыми идеями болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожными опасениями по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением. При фобии (от греч. *phobos* - «страх, боязнь») появляется навязчивый, непреодолимый страх определенных предметов, движений, действий, поступков, ситуаций (например, агорафобия - боязнь открытых пространств).

Обсессия (от лат. *obsessio* - «блокада, осада») характеризуется произвольным, непреодолимым возникновением чуждых личности больного, обычно неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений. Компульсиями (от лат. *compello, compulsus* - «принуждать») называют повторяющееся поведение, действия и поступки, возникающие в связи с непреодолимым влечением и совершаемые насильственно. Ко всем этим нарушениям больные относятся критически, осознают их как неприемлемые.

Седативные анксиолитики нашли применение в лечении инсомнии, спастичности скелетных мышц, острых психозов (в комбинации с антипсихотическими средствами), эпилептического статуса и судорог другого происхождения, абстинентного синдрома, как корректоры акатизии и поздней дискинезии, возникающих при применении антипсихотических средств, а также для атаралгезии, премедикации и потенцированного наркоза. Дневные анксиолитики используют при тревоге с явлениями апатии и пониженной активности, а также при стрессе у здоровых людей. Гидроксизин считают средством выбора для премедикации перед электросудорожной терапией.

Употребление анксиолитиков вышло из-под контроля врачей и приняло угрожающие масштабы, при этом их применение зачастую мотивировано не столько медицинскими, сколько

социальными причинами. Депрессия, утрата способности к физиологической адаптации, психологическая зависимость, инсомния, пристрастие - цена, которую платит человек за увлечение анксиолитиками. Они не относятся к средствам домашней аптечки и должны назначаться врачом по строгим показаниям с учетом анализа индивидуального психического статуса.

Длительный прием анксиолитиков, особенно седативной группы, сопровождается появлением побочных эффектов. Возникают утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, мышечная слабость, антероградная амнезия, обструктивное ночное апноэ-гипопноэ, расстройство аккомодации, повышается внутриглазное давление, нарушаются концентрация внимания и координация движений. Нередко люди, принимающие анксиолитики, жалуются на снижение аппетита, тошноту, диарею, желтуху, половые дисфункции. Описана парадоксальная реакция на анксиолитики: повышенная возбудимость, агрессия, инсомния, галлюцинации, амнезия, тремор, падения. Парадоксальная реакция чаще возникает у лиц пожилого возраста и страдающих алкоголизмом.

Многие анксиолитики обладают тератогенными свойствами - вызывают расщелины губы, нёба, угнетение дыхания и артериальную гипотензию у плода.

Анксиолитики отличаются большой широтой терапевтического действия и подобно снотворным средствам группы бензодиазепаина редко вызывают острое отравление с летальным исходом. Клиническая картина и терапия острого отравления производными бензодиазепаина описаны в лекции 20.

При регулярном приеме в течение 6 мес анксиолитиков группы бензодиазепаина появляется серьезная опасность психической и физической зависимости. Наркомания характеризуется стремлением к приему не определенного средства, а любого вещества бензодиазепиновой структуры.

Зависимость от бензодиазепинов чаще возникает у людей, у которых предстоящая отмена анксиолитика вызывает опасения ухудшения состояния. Страх приводит к появлению соматических симптомов тревоги. Анксиолитики представляются как единственный путь контроля вегетативного возбуждения, другие же стратегии преодоления стресса не рассматриваются, внимание сфокусировано на телесных симптомах. В этой группе лиц через 3-4 дня после прекращения приема анксиолитика бензодиазепиновой группы развивается абстинентный синдром вследствие гипофункции ГАМК-ергической системы. Его симптомы - раздражительность, тревога, психомоторное возбуждение, подавленное настроение, инсомния, кошмарные сновидения, головокружение, анорексия, тошнота, тахикардия, снижение АД. В тяжелых случаях, как правило, связанных с отменой средств короткого действия, возникают повышенная чувствительность к звукам и свету, бред, галлюцинации, паника, деперсонализация, мышечное напряжение, тремор, судороги. Анксиолитики группы бензодиазепаина назначают короткими курсами по 2-4 нед, хотя этот срок может быть недостаточен для эффективной терапии тревоги. Афобазол\*, гидроксизин и буспирон не вызывают зависимости и менее опасны при длительном применении.

При прекращении приема бензодиазепиновых анксиолитиков развивается синдром отдачи (рикошета) с тревогой, инсомнией, тремором и вегетативными нарушениями (тахикардией, потливостью, расстройствами пищеварения), возможен рецидив заболевания.

Анксиолитики противопоказаны при наркомании, дыхательной недостаточности, нарушениях дыхания во сне, миастении, глаукоме, беременности, грудном вскармливании, в детском возрасте. Их назначают с осторожностью при холестатическом гепатите, почечной недостаточности, органических поражениях головного мозга, обструктивных заболеваниях легких, депрессии, предрасположенности к лекарственной зависимости. Тофизопам, кроме того, не применяют при психомоторном возбуждении, повышенной раздражительности и агрессивности.

## **Лекция 27. СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА**

Седативные средства, оказывая общее успокаивающее действие на ЦНС, уменьшают выраженность реакций на внешние раздражители и дневную активность. Лекарственные средства этой группы усиливают процессы торможения и ослабляют процессы возбуждения в коре больших полушарий, потенцируют эффекты снотворных, анальгетиков и других нейротропных успокаивающих средств, облегчают наступление естественного сна, не вызывая миорелаксации, атаксии, психической и физической зависимости. Название этой группы лекарственных средств происходит от латинского слова *sedatio* - «успокоение».

Несмотря на разнообразие современных анксиолитиков, врачи продолжают назначать седативные средства для терапии тревожных состояний в амбулаторной практике в связи с их хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов.

В норме высшая нервная деятельность протекает в условиях равновесия процессов возбуждения и торможения. Работоспособность коры больших полушарий зависит от силы и подвижности этих процессов. Превышение естественного предела силы, уравновешенности и подвижности приводит к возникновению тревожных состояний. Как правило, тревога появляется на фоне ослабления процесса торможения или усиления процесса возбуждения.

### БРОМИДЫ

Натрия и калия бромиды известны медицине с 1826 г. Действующим компонентом является анион брома. Недиссоциирующие органические соединения брома не обладают седативными свойствами.

Соли брома представляют собой гигроскопичные порошки, при приеме внутрь оказывают сильное раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника, поэтому их применяют в форме растворов или микстур с крахмальной слизью.

Механизм седативного действия бромидов установили Иван Петрович Павлов и его ученики методом условных рефлексов. В докторской диссертации сотрудника И.П. Павлова, И.П. Никифоровского (1910), показано, что бромиды ускоряют угасание условных рефлексов, основанных на процессе возбуждения, облегчают выработку тормозящих условных рефлексов, улучшают дифференцировку возбуждающих и тормозящих раздражителей. Таким образом, бромиды усиливают торможение в коре больших полушарий.

Дальнейшие исследования И.П. Павлова по выяснению механизма седативного действия бромидов были проведены на собаках, пострадавших от наводнения в Ленинграде в 1924 г. У животных, спасенных из залитых водой помещений, оказались нарушенными прочно выработанные условные рефлексы, исчезла дифференцировка тормозящих и возбуждающих раздражителей (тормозящие раздражители стали вызывать возбуждение). Лечение собак бромидами быстро восстанавливало исходную условнорефлекторную деятельность. Оптимальный терапевтический эффект проявлялся при использовании бромидов только в индивидуальных дозах. При сильном типе высшей нервной деятельности требовались большие дозы, при слабом - малые дозы.

Вероятно, анионы брома вытесняют анионы хлора из межклеточной жидкости в головном мозге. При насыщении крови бромидами примерно на 60% общего содержания хлоридов наступает глубокое угнетение дыхательного центра.

Бромиды в больших дозах, усиливая торможение в двигательных зонах коры больших полушарий, оказывают противосудорожное действие при эпилепсии. В токсических дозах соли брома вызывают сон и кому.

Растворимые бромиды хорошо всасываются из кишечника, создают высокую концентрацию в крови и межклеточной жидкости, плохо проникают в клетки. Концентрация аниона брома в головном мозге в 3-4 раза меньше, чем в крови.

Бромиды значительно кумулируют. При однократном введении собакам натрия бромид в средней дозе концентрация брома в крови через 12 сут оставалась увеличенной в 2,5-3 раза и снижалась лишь спустя 20 дней. Бромиды выводятся почками. Реабсорбция анионов брома и хлора в почечных канальцах происходит по конкурентному принципу. Небольшая часть дозы бромидов выделяется из организма слезными, потовыми, бронхиальными, слюнными железами, при этом из-за раздражающего действия усиливается секреторная функция желез.

Натрия и калия бромиды назначают при тревожных состояниях, истерии, инсомнии с нарушением засыпания, артериальной гипертензии. Дозу подбирают индивидуально. При

сильном типе высшей нервной деятельности бромиды назначают в дозе 0,1-1 г, при слабом - 0,01-0,1 г 3-4 раза в сутки. Терапевтический эффект бромидов появляется только через 2-3 сут регулярного приема и сохраняется несколько дней после отмены. Длительность курса лечения составляет 2-3 нед.

Симптомы хронического отравления бромидами (бромизм): сонливость, ухудшение памяти, зрительные галлюцинации, бред, тремор век, языка, кистей рук, расстройства речи, снижение аппетита, запор. Вследствие раздражающего действия бромидов возникают также конъюнктивит, насморк, бронхит, угреподобная кожная сыпь (бромодерма).

При первых симптомах интоксикации бромиды отменяют. Элиминацию можно ускорить, употребляя 3-4 л жидкости с 5-10 г поваренной соли в сутки. В первичной моче реабсорбция хлоридов преобладает над реабсорбцией бромидов, что повышает выведение последних.

#### РАСТИТЕЛЬНЫЕ СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

В медицинской практике используют препараты валерианы, пустырника, шлемника и пассифлоры.

##### Препараты валерианы

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*, по названию местности Валерия в Паннонии на территории современной Венгрии) содержит в корнях и корневищах 0,5-2% эфирного масла (борнеоловый эфир изовалериановой кислоты). В растении присутствуют также алкалоиды, сапонины, гликозиды валерозиды, валериановая кислота.

О влиянии препаратов валерианы на высшую нервную деятельность было известно еще в глубокой древности. Греческий врач Диоскорид (I в. н.э.) в сочинении «О лекарственных средствах» описал валериану как средство, способное «управлять мыслями». В средние века валериану считали лекарством, приносящим благодущие, согласие и спокойствие.

Препараты валерианы оказывают местное, рефлекторное и резорбтивное действие. Рефлексы вызываются вкусом и запахом валерианы, возбуждающими окончания чувствительных нервов в ротовой и носовой полостях.

Препараты валерианы ослабляют судороги, вызванные у животных в эксперименте стрихнином и бруцином. Оказывают нейропротективное и ноотропное действие, облегчают засыпание, удлиняют сон, улучшают его качество, потенцируют действие снотворных, антипсихотических средств и анксиолитиков.

Препараты валерианы усиливают в коре больших полушарий процессы торможения и возбуждения, их эффект можно сравнить с действием комбинации бромидов и психостимулятора кофеина. В больших дозах препараты валерианы угнетают ретикулярную формацию среднего мозга. Влияние препаратов валерианы на ЦНС обусловлено усилением функций тормозящих нейромедиаторов. Биологически активные вещества валерианы являются агонистами А<sub>1</sub>-рецепторов аденозина и бензодиазепиновых рецепторов, стимулируют выделение и подавляют нейрональный захват ГАМК.

Клиническое значение имеет также влияние препаратов валерианы на сердечно-сосудистую систему. Они усиливают сердечные сокращения, препятствуют тахикардии, обладают антиаритмическими свойствами, расширяют коронарные сосуды и улучшают кровоснабжение сердца, снижают АД, оказывая миотропное спазмолитическое действие на артериолы.

Препараты валерианы лекарственной корневищ с корнями в виде настойки, жидкого и густого экстрактов применяют при кратковременных субсиндромальных или мягких тревожных расстройствах, нетяжелой инсомнии. Препараты валерианы показаны также при сердечно-сосудистых заболеваниях (кардионеврозе, экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, стенокардии, артериальной гипертензии), климактерических расстройствах, заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся спастической болью.

Оптимальная лекарственная форма - настой валерианы лекарственной корневищ с корнями, приготовленный из 6-10 г порошка на стакан воды. Настой принимают по 1-2 столовых ложки в течение дня. Дозу увеличивают в то время суток, когда больной испытывает наибольшее волнение. Густой экстракт валерианы\* в таблетках удобен для быстрого приема.

Седативный эффект препаратов валерианы проявляется через 15-20 мин, длительность курса - 10 дней. Препараты валерианы не кумулируют.

Валериана входит в состав следующих комбинированных седативных средств:

- валокормида\* (настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид, рацементол);
- валокордина\*, корвалола\* (этилбромизовалерианат, фенобарбитал, масло мяты перечной);
- новопассита\* (экстракты валерианы, боярышника, зверобоя, хмеля, пассифлоры и других растений);
- персена\* (экстракты валерианы, мелиссы лекарственной и мяты перечной).

#### Препараты пустырника

Пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*) и сердечный (*Leonurus cardiaca*) содержит алкалоиды (леонурин), флавоноидный гликозид, сапонины. Седативное действие пустырника травы вдвое сильнее, чем эффекты валерианы. Препараты пустырника не купируют судороги, усиливают сердечные сокращения, препятствуют развитию тахикардии и аритмии, расширяют коронарные сосуды и периферические артериолы, снижают АД при артериальной гипертензии.

Препараты травы пустырника в виде настоя, настойки и жидкого экстракта назначают при тревожных состояниях, инсомнии, тиреотоксикозе, кардионеврозе, миокардите, стенокардии, на ранних стадиях артериальной гипертензии.

#### Препараты шлемника

Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) произрастает в Забайкалье и на Дальнем Востоке, официальной частью являются корни и корневища, которые в течение нескольких лет накапливают действующие вещества - флавоноидные гликозиды байкалин и вогонин.

Седативное действие препаратов шлемника выражено в еще большей степени, чем у пустырника. Препараты шлемника усиливают сердечные сокращения, снижают их частоту, расширяют сосуды, уменьшают АД. Гипотензивное действие обусловлено успокоением сосудодвигательного центра, блокадой симпатических ганглиев и  $\alpha$ -адренорецепторов, стимуляцией центральных и периферических отделов блуждающего нерва.

Настойку шлемника применяют при тревожных состояниях, инсомнии, на ранних стадиях артериальной гипертензии. Курс лечения не должен превышать 2 нед, так как в случае длительного применения препараты шлемника снижают кислотность желудочного сока.

#### Препараты пассифлоры

Пассифлора, или страстоцвет мясо-красный (*Passiflora incarnata*), в виде жидкого экстракта и настойки, приготовленных из травы этого растения, оказывает седативное действие при тревожных состояниях и инсомнии.

## Лекция 28. АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты, оказывая тимоаналептическое действие (от греч. *thymos* - «душа, настроение», *ana* - приставка, обозначающая движение вверх, *lepticos* - «способный воспринимать»), улучшают патологически измененное настроение, возвращают утраченный интерес к жизни и оптимизм, увеличивают активность у больных депрессией.

Депрессивная симптоматика возникает при биполярно-аффективном расстройстве (биполярной депрессии), шизофрении, псевдодементных состояниях позднего возраста, а также в результате тяжелых психических травм, связанных с неудачами в семейной жизни и на службе, крушением жизненных надежд (фрустрацией), непреодолимыми трудностями, трагическими событиями. Депрессия характерна также для умственного переутомления, злоупотребления антипсихотическими средствами, анксиолитиками, алкоголем. Причиной депрессии могут стать тяжелые соматические заболевания, такие как сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, инфаркт миокарда, ХСН, аритмии, язвенная болезнь, бронхиальная астма, ВИЧ-инфекция, злокачественная опухоль. Депрессия, развивающаяся непосредственно после инфаркта миокарда, увеличивает риск летального исхода в 3,5 раза.

Основным симптомом депрессии является немотивированная тоска в течение не менее 2 нед вне зависимости от ситуации. Тоска выражается по-разному - от чувства скуки и грусти до ангедонии (невозможности получать удовольствие), драматического ощущения безысходности, социального и психологического тупика. У больных появляется пессимизм в оценке своих способностей и будущего, возникают мысли о собственной неполноценности и никчемности, идея вины перед окружающими.

Для астенодепрессивного синдрома (заторможенной, апато-анергической депрессии) характерны депрессия, апатия, инертность, повышенная утомляемость, ухудшение мыслительной деятельности, двигательная заторможенность. Тревожно-депрессивный синдром (тревожная депрессия) проявляется депрессией на фоне ворчливости, эмоциональной взрывчатости, злобы, страха, наплывов тревожных мыслей с чувством неопределенной опасности, грядущего несчастья или даже катастрофы. Возможны панические атаки. При тревожной депрессии высок риск хронизации течения и суицидальных актов.

При депрессии аффективные и соматические нарушения взаимно усиливаются. Психические симптомы депрессии ухудшают течение болевых и функциональных расстройств, соматические заболевания усиливают депрессию. Риск последующих эпизодов депрессии возрастает по мере увеличения числа предыдущих эпизодов.

В патогенезе депрессии имеет значение десинхронизация - рассогласование биоритмов. В эмоциональных центрах лимбической системы (гиппокампе, амигдале) и префронтальной коре снижается содержание моноаминов - серотонина и норадреналина. Как известно, моноаминергические пути регулируют настроение, когнитивные функции, эндокринную секрецию, хронобиологические ритмы. Гиппокамп контролирует настроение, обучение, память, концентрацию внимания. Амигдала отвечает за эмоциональный контроль, префронтальная кора - за настроение, память, принятие решений и инициативу.

У больных депрессией нарушается нейропластичность структур головного мозга, регулирующих настроение и другие эмоции. Под нейропластичностью понимают способность головного мозга функционально и структурно адаптироваться к стимулам и поддерживать равновесие между образованием новых нервных клеток и их апоптозом. При депрессии в гиппокампе подавляется нейрогенез (образование нейронов и нейроглии из стволовых клеток), атрофируются дендриты, ухудшается локальный мозговой кровоток и уменьшается потребление глюкозы. Амигдала вначале гипертрофируется, но по мере прогрессирования депрессии подвергается атрофии. В префронтальной коре уменьшается нейрональная и глиальная плотность, исчезают терминальные отростки дендритов. Эти морфологические нарушения являются следствием эксайтотоксического действия глутаминовой кислоты (при участии NMDA-рецепторов), а также дефицита ГАМК и нейротрофических факторов.

При депрессии не функционирует механизм отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе, в результате этого синхронно повышается продукция кортикотропин-рилизинг-гормона, АКТГ и глюкокортикоидов с развитием нейротоксических эффектов.

Риск депрессии увеличивается при хронических воспалительных процессах. При этом активированные макрофаги выделяют интерлейкины-1 и -6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ . Эти вещества, как и глюкокортикоиды, активируют триптофан-2,3-диоксигеназу, в результате чего триптофан расходуется на образование кинуренина, а продукция серотонина уменьшается. Продукты кинуренинового цикла обладают нейротоксичностью.

Перспективными антидепрессантами могут быть противовоспалительные средства, проникающие в ЦНС, антагонисты рецепторов глюкокортикоидов, вазопрессина, цитокинов, NMDA-рецепторов и агонисты AMPA-рецепторов (ампакины).

Антидепрессанты показаны как при типичных вариантах депрессии, так и при маскированных и соматизированных депрессиях. Антидепрессанты эффективны также при расстройствах, в структуре которых аффективная симптоматика не является доминирующей. Это, в первую очередь, хронические психосоматические заболевания, тревожные, панические, обсессивно-компульсивные нарушения, фобии, посттравматическое стрессовое расстройство, нервная анорексия и булимия<sup>1</sup>, нарколепсия, энурез, расстройства привычек и влечений (клептомания, пиромания, патологическая склонность к азартным играм) и другие состояния.

Открытие антидепрессантов произошло случайно, при этом ведущую роль играла интуиция исследователей, а не знание патогенеза депрессии и механизмов действия лекарственных средств. В 1951 г. при лечении туберкулеза новыми средствами группы гидразидов изоникотиновой кислоты - изониазидом и его изопропильным аналогом ипрониазидом - у больных улучшалось настроение гораздо раньше, чем исчезали симптомы основного заболевания. Испытание ипрониазида в психиатрической практике (1957) показало аналогичное

стимулирующее действие на пациентов с психической депрессией и астенией. В основе антидепрессивного эффекта ипрониазида лежит ингибирование MAO головного мозга. Вскоре были созданы другие антидепрессанты - необратимые ингибиторы MAO: трансамин<sup>▲</sup>, индопан<sup>▲</sup>, ниаламид. В 1958 г. швейцарский ученый Роланд Кун открыл антидепрессивные свойства имипрамина, предложенного первоначально в качестве антипсихотического средства. В 1970-х гг. появились антидепрессанты - селективные ингибиторы нейронального захвата серотонина и обратимые ингибиторы MAO типа А.

Значительный вклад в создание антидепрессантов внесли отечественные фармакологи. Синтез оригинальных лекарственных средств был начат еще в 1950-х гг. На заре эры психофармакологии во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте академик РАМН М.Д. Машковский создал индопан<sup>▲</sup>, пипофезин, метралиндол и пирлиндол.

В НИИ фармакологии АМН СССР (РАМН) академик РАМН А.В. Вальдман предложил для медицинской практики обратимый ингибитор MAO бефол.

Сегодня антидепрессанты - один из наиболее быстро развивающихся классов лекарственных средств. За последние 15 лет в России зарегистрировано 11 инновационных антидепрессантов.

Антидепрессанты улучшают синаптическую передачу и нейропластичность. Они увеличивают содержание моноаминов в ЦНС, нарушая их нейрональный захват в пресинаптические окончания или инактивацию под действием MAO. Атипичные антидепрессанты прямо активируют рецепторы серотонина и адренорецепторы, способствуют выделению серотонина и норадреналина из пресинаптических депо. Антидепрессанты также стимулируют нейрогенез и реконструкцию синапсов в лимбической системе и префронтальной коре, подавляют апоптоз нейронов, увеличивают продукцию нейротрофических факторов, восстанавливают функционирование механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе.

Улучшение настроения связывают с потенцированием эффектов серотонина и во вторую очередь - норадреналина. Серотонин называют медиатором хорошего настроения, так как он регулирует половое поведение, аппетит, облегчает засыпание, уменьшает агрессивность и восприятие боли. Норадреналин участвует в поддержании бодрствования и необходим для формирования когнитивных адаптационных реакций. Серотонинергические и адренергические нейроны спинного мозга подавляют патологические телесные ощущения. Характеристика антидепрессантов, их действие на синаптические процессы в ЦНС и эффекты приведены в табл. 28-1, 28-2.

<sup>1</sup> Анорексия (от греч. *an* - приставка, означающее отсутствие, *orexis* - «желание есть, аппетит») - патологическое отсутствие аппетита; булимия (от греч. *bus* - «бык», *limos* - «голод») - патологически усиленное чувство голода.

Решающим фактором при выборе антидепрессанта является точная квалификация ведущего психопатологического синдрома. При тревожной депрессии назначают антидепрессанты с седативными и противотревожными свойствами, при заторможенной депрессии применяют антидепрессанты с психостимулирующим эффектом (табл. 28-3). Несоблюдение этого элементарного правила ухудшает результаты тимоаналептической терапии и даже приводит к утяжелению состояния. Например, применение стимулирующих антидепрессантов при депрессивно-бредовых синдромах обостряет психотическую симптоматику, усиливает тревогу, страх, психомоторную ажитацию, нарушает сон.

Таблица 28-1. Антидепрессанты

Лекарственное средство	Действ. на рецепторы	Стимулирующий эффект	Седативный и противотревожный эффекты	Антихолинергический эффект	Сипотензивный эффект	Кардиотоксический эффект
Селективные ингибиторы захвата моноаминов						
Трициклические антидепрессанты						
Имипрамин	, НА	+			+	+
Долоприам	, НА,			+	+	+
Ипофезин	, НА	+				

митриптилин	, НА		++	++	+	++
тетрациклические антидепрессанты						
мапротилин	, А, С					
лиансерин	, НА		++			
пятициклические антидепрессанты						
дулоксетин	, НА					
бензилэтиламинамины						
венлафакс	, НА,					+
карбоксамиды						
флуназаприл	, НА	+				
селективные ингибиторы захвата серотонина						
пароксетин						
сертралин						
флувоксам						
флуоксети		+				

Окончание табл. 28-1

лекарственное средство	действие на рецепторы	стимулирующий эффект	седативный и/или тревожающий эффект	антихолинергический эффект	гипотензивный эффект	кардиотоксический эффект
циталопрам						
эсциталопрам						
необратимые ингибиторы MAO						
фенеланин	, Д,	++			+	+
обратимые ингибиторы MAO						
рефтол	, НА	+				
сетралин	, НА	++				
доклобемин	, НА	++				
мирлиндол	, НА	+	+			
типичные антидепрессанты						
миртазапин	, НА		+			
мианептин						
разодон					+	
гомелатин	, С					

Примечания: С - серотонин; НА - норадреналин; Д - дофамин; М - мелатонин; «+...+++» - степень выраженности эффекта; «-» - отсутствие эффекта.

Таблица 28-2. Фармакологические свойства антидепрессантов и их возможные клинические эффекты

фармакологические свойства	клинические эффекты
блокада нейронального захвата серотонина (пароксетин)	главные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, апатии), обсессивно-фобических переживаний, усиление

алин> оксамин> иптилин> имипрамин)	кломипрамин> флуоксетин>	оля над импульсивно-компульсивными действиями, ление агрессивного и аутоагрессивного (суицидального) ения, ослабление влечения к алкоголю и табаку, шение болевого синдрома. Побочные: нарушение половой дии у мужчин, тошнота, рвота, диарея, головная боль, ксия, экстрапирамидные нарушения (неусидчивость, ор, дизартрия, гипертонус), миоклонические мышечные огивания, гиперрефлексия
локада нейронального захвата реналина рамин> ипрамин)	(мапротилин> амитриптилин>	лавные: ослабление депрессивной симптоматики (тоски, омоторной заторможенности), тревожно-фобических роисств (панических атак, агорафобии). обочные: тремор, тахикардия, нарушение половой дии у мужчин
локада нейронального захвата мина факсин)	(кломипрамин>	лавные: противопаркинсоническое действие. Побочные: омоторная активация (ажитация), усиление психотической юцинаторно-бредовой) симптоматики, снижение ктивности антипсихотических средств
нгибирование MAO A (бефол, линдол, ндол)	моклобеמיד,	лавные: ослабление депрессивной симптоматики, стимулирующий эффект. Побочные: усиление тревоги, иния, головная боль, нейротоксичность, тираминовый ром
нгибирование MAO B		лавные: противопаркинсоническое действие (усиление ктов леводопы). Побочные: снижение АД, нарушение дий печени
локада -холинорецепторов риптилин> рамин> пароксетин)	кломипрамин>	лавные: противотревожное действие, улучшение сна. чные: нарушение памяти, спутанность сознания или олинергический делирий у пожилых людей, расширение ов, угнетение зрительной аккомодации, диплопия, сухость у, тахикардия, запор, задержка мочеиспускания

Окончание табл. 28-2

фармакологические свойства		линические эффекты
локада риптилин> птилин> мirtазапин)	N <sub>1</sub> -рецепторов миансерин>	лавные: противотревожное действие. Побочные: вость, спутанность сознания, повышение аппетита и массы снижение АД, усиление депрессивного действия этанола, туратов, антипсихотических средств, анксиолитиков
локада -адренорецепторов (тразодон> риптилин> имипрамин)		обочные: седативный эффект, сонливость, ортостатическая ензия, головокружение, рефлекторная тахикардия
локада ипрамин)	D <sub>2</sub> -рецепторов	лавные: антипсихотическое действие (ослабление ацинаторно-бредовой симптоматики). Побочные: апирамидные двигательные расстройства, повышенная ция пролактина, нарушение половой функции у мужчин
локада азапин> серин> амитриптилин)	5-HT <sub>2</sub> -рецепторов тразодон>	лавные: ослабление депрессивной симптоматики, вотревожный эффект, антидефицитарное и частично сихотическое действие у больных шизофренией, ение сна без выраженного гипнотического эффекта. обочные: увеличение массы тела, снижение АД, нарушение яции
локада азапин> алин> ксетин)	5-HT <sub>3</sub> -рецепторов кломипрамин> пароксетин>	лавные: противотревожное и антипсихотическое действие, ление тошноты и рвоты, ослабление когнитивных роисств при деменции
ктивация торов (циталопрам)	опиоидных	лавные: аналгезия. обочные: лекарственная зависимость

активация М <sub>1</sub> - и М <sub>2</sub> - торов елатин)	главные: нормализация циркадных ритмов и сна
---	--

Таблица 28-3. Группы антидепрессантов по выраженности дополнительных свойств

антидепрессанты с выраженными свойствами*	антидепрессанты со стимулирующими свойствами*	антидепрессанты со седативными свойствами
митриптилин миансерин флуртазапин	доксиламин фетралиндол доклобемид	кломипрамин мапротилин дулоксетин

Окончание табл. 28-3

антидепрессанты с выраженными свойствами*	антидепрессанты со стимулирующими свойствами*	антидепрессанты со седативными свойствами
разодон	эфол	венлафаксин
длувоксамин	филнаципрам	флрилиндол
	дулоксетин	пароксетин
	мипрамин	фетралин
	ипофезин	фиталопрам
		мианептин
		гомелатин

\* Лекарственные средства перечислены в порядке убывания выраженности эффектов.

При тревожной депрессии и обсессивно-компульсивном синдроме особенно эффективны антидепрессанты с выраженным серотонинергическим механизмом действия - кломипрамин и большинство селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Антидепрессанты двойного действия эффективно уменьшают не только депрессивную симптоматику, но и соматические расстройства, ассоциированные с депрессией: болевые ощущения, раннее пробуждение, утреннюю тошноту, анорексию. Для терапии депрессии у больных шизофренией антидепрессанты комбинируют с антипсихотическими средствами. Депрессия невротического уровня хорошо лечится как антидепрессантами, так и анксиолитиками.

### ИНГИБИТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО (ОБРАТНОГО) ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

Ингибиторы нейронального захвата блокируют транспорт серотонина и норадреналина через пресинаптическую мембрану либо подавляют транспорт только одного из этих медиаторов.

Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов

Антидепрессанты этой группы имеют трициклическую или тетрациклическую структуру.

Антидепрессанты являются производными дибензаземина или дибензоциклогептадиена. Дибензаземиновый (иминодибензильный) гетероцикл отличается от фенотиазина тем, что в нем атом серы изостерически замещен на этиленовый мостик (-СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub>-). К атому азота дибензаземина присоединена боковая аминоалкильная цепь. Первый представитель этой группы - имипрамин - стал родоначальником всего класса антидепрессивных средств.

Производные дибензоциклогептадиена (амитриптилин) близки по химическому строению к антипсихотическим средствам группы тиоксантина. Тетрациклический антидепрессант мапротилин имеет этиленовый мостик между двумя атомами углерода центрального бензольного кольца. У амитриптилина и мапротилина боковая аминоалкильная цепь присоединена двойной связью к атому углерода. В структуре миансерина боковая цепь отсутствует.

Ингибиторы обратного захвата моноаминов, оказывая тимоаналептическое действие, создают у больных депрессией хорошее, ровное настроение, возвращают оптимизм, восстанавливают жизненные цели, уменьшают чувство безнадежности и суицидальные мысли. Тимоаналептическое действие начинается через 10-15 дней курсового приема антидепрессантов, выраженный эффект наступает спустя 4-6 нед.

Тимоаналептический эффект обусловлен нарушением поступления серотонина и норадреналина в пресинаптические окончания. Оставшиеся в синаптической щели медиаторы активируют соответствующие рецепторы. Мапротилин преимущественно тормозит обратный

захват норадреналина, кломипрамин в 5 раз сильнее влияет на обратный захват серотонина, чем норадреналина.

Многие антидепрессанты (кроме венлафаксина, дулоксетина, милнаципрана) обладают мультитаргетным (мультирецепторным) действием. Они наряду с ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина блокируют м-холинорецепторы,  $\alpha$ -адренорецепторы, 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторы.

Под влиянием длительного приема антидепрессантов наступает сложная адаптационная перестройка функций синапсов коры больших полушарий и лимбической системы. Повышается активность MAO, что препятствует избыточному накоплению медиаторов. Возрастает чувствительность постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов и 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, происходит десенситизация и уменьшается плотность  $\alpha_2$ -и  $\beta$ -адренорецепторов, рецепторов дофамина, снижается количество ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов.

Дополнительные эффекты этой группы антидепрессантов - психостимулирующий и седативный. Психостимулирующее действие направлено на оживление психомоторики, восстановление мотивационной сферы, инициативности, повышение умственной и физической работоспособности. Психостимулирующий эффект проявляется спустя 5-7 сут после начала терапии. Он обусловлен блокадой обратного захвата норадреналина.

Противотревожный и седативный эффекты проявляются уменьшением страха, тревоги и беспокойства в результате блокады м-холино-рецепторов,  $\alpha$ -адренорецепторов и H<sub>1</sub>-рецепторов в ретикулярной формации.

Антидепрессанты оказывают также анальгетическое, гипотермическое и противорвотное действие. В развитии анальгезии участвуют серотонин- и адренергическая антиноцицептивные системы. Некоторые антидепрессанты активируют опиоидные рецепторы. Кроме того, следует учитывать воздействие антидепрессантов на негативный эмоциональный компонент болевого переживания. Амитриптилин и другие антидепрессанты назначают курсами (по 6 нед) при хронических болевых синдромах, сопровождаемых депрессией (мигрени, хронической головной боли, диабетической полинейропатии, кардиалгии, боли в спине, злокачественных опухолях).

Имипрамин оказывает тимоаналептический и регулирующий эффекты. При астенодепрессивном синдроме он действует как психостимулятор, при тревожно-депрессивном синдроме оказывает противотревожное и седативное действие. Имипрамин наиболее эффективен при депрессии в сочетании с астенией, его назначают в первой половине дня в связи с опасностью инсомнии. Умеренно блокирует периферические м-холинорецепторы.

Пипофезин близок по психотропной активности к имипрамину, но не блокирует периферические м-холинорецепторы. Применяется для лечения депрессии независимо от сопутствующих синдромов (астении, тревоги).

Амитриптилин представляет собой тимоаналептик с седативными и анальгетическими свойствами, подавляет депрессивный бред, уменьшает количество ночных пробуждений, удлиняет стадию IV медленного сна, сокращает продолжительность быстрого сна. Блокирует м-холинорецепторы в ЦНС и периферических холинергических синапсах, а также  $\alpha$ -адренорецепторы, 5-HT<sub>2</sub>- и H<sub>1</sub>-рецепторы. Амитриптилин назначают больным с тяжелым тревожно-депрессивным синдромом и при депрессиях, требующих госпитализации в психиатрический стационар.

Трициклические антидепрессанты хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность имипрамина составляет 22-77%, амитриптилина - 30-60%. Максимальная концентрация в крови создается через 2-8 ч. Блокада м-холинорецепторов, нарушая эвакуаторную функцию желудка, замедляет поступление антидепрессантов в кровь. При анорексии антидепрессанты вводят внутримышечно. Они в значительной степени (85-95%) связываются с белками плазмы, концентрация свободного вещества может отличаться у отдельных больных в 10-30 раз. Регистрируется корреляция между концентрацией антидепрессантов в крови и тимоаналептическим эффектом.

Антидепрессанты подвергаются N-деметилированию при участии изофермента 2D6 с последующим дополнительным окислением и глюкуронированием. Деметилированные метаболиты имипрамина и амитриптилина обладают тимоаналептическим действием,

элиминируются медленнее исходных лекарственных средств. Период полуэлиминации антидепрессантов составляет 7-10 дней. Биотрансформация и экскреция быстрее происходят у детей, замедлены у лиц старше 60 лет.

При применении трициклических антидепрессантов возникает ряд побочных эффектов.

- Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, беспокойство, тревога, спутанность сознания, дезориентация, бред, галлюцинации, ночные кошмары, атаксия, тремор, парестезии.

- Кардиотоксичность: ослабление сердечных сокращений, тахикардия, аритмия, в том числе типа «пируэта». Кардиотоксичность связана с блокадой входящего тока  $\text{Na}^+$  в миоциты волокон Пуркинье, нарушением биоэнергетики сердечной мышцы, потенцированием действия норадреналина на  $\beta$ -адренорецепторы.

- Ортостатическая гипотензия из-за блокады периферических  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

- Периферическое м-холиноблокирующее действие: мидриаз, повышение внутриглазного давления, ослабление зрительной аккомодации, сухость во рту, угнетение перистальтики кишечника, расслабление мочевого пузыря, парадоксальное увеличение потоотделения.

Трициклические антидепрессанты при длительном назначении в больших дозах могут вызывать агранулоцитоз, тромбоцитопению, холестатическую желтуху, увеличивают массу тела. Последний эффект обусловлен блокадой  $\text{H}_1$ -рецепторов гипоталамуса, что ведет к повышению аппетита. У мужчин возможно нарушение эрекции и эякуляции, установлена связь между приемом amitриптилина и возникновением опухоли яичек, гинекомастии и галактореи.

Побочные эффекты возникают у 5% молодых больных и у 30% пожилых. Пожилые люди чаще страдают депрессией, а подбор антидепрессантов затруднен из-за сопутствующих заболеваний: глаукомы, запора, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Больные соматизированной депрессией переносят антидепрессанты хуже, чем пациенты с биполярно-аффективным расстройством. Дозы антидепрессантов у таких больных приходится уменьшать в 2-3 раза.

Доза имипрамина, вызывающая тяжелую интоксикацию у взрослых, превышает 1000 мг, летальная доза составляет около 2000 мг. Для детей летальная доза имипрамина - 250 мг. Отравление трициклическими антидепрессантами протекает в две стадии: кратковременный делирий с клонико-тоническими судорогами, миоклонусом и дистонией сменяется комой. Возникают угнетение дыхания, рефлексов, гипоксия, гипотермия, падение АД, эффекты блокады м-холинорецепторов (мидриаз, тахикардия, аритмия, угнетение перистальтики кишечника, задержка мочи). Кома продолжается 1-3 дня, затем может наступить повторный делирий.

В качестве неотложных мер применяют гемосорбцию, промывание желудка с активированным углем. Вводят внутривенно натрия гидрокарбонат, чтобы усилить связывание антидепрессантов с белками и препятствовать их проникновению в ткани. Блокаду холинорецепторов устраняют с помощью физостигмина или галантамина. При аритмии назначают  $\beta$ -адреноблокаторы и другие антиаритмические средства. Судороги, миоклонию и дистонию купируют диазепамом и натрия оксипутиратом.

Трициклические антидепрессанты противопоказаны при эпилепсии, аритмии, атриовентрикулярной блокаде, миокардите, ХСН в стадии декомпенсации, артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе, тиреотоксикозе, декомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях кровеносных органов, печени, почек, при беременности и грудном вскармливании. Средства этой группы (за исключением пипофезина) не назначают при глаукоме, тяжелых запорах, паралитической непроходимости кишечника, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. На фоне антидепрессивной терапии необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости реакций.

Тетрациклический антидепрессант мапротилин преимущественно нарушает обратный захват норадреналина, обладает тимоаналептическим, противотревожным, седативным действием, является слабым антагонистом м-холинорецепторов,  $\alpha$ -адренорецепторов и  $\text{H}_1$ -рецепторов. Мапротилин показан при тревожно-депрессивных расстройствах. К его специфическим побочным эффектам относятся клонико-тонические судороги и паркинсонизм.

Дулоксетин сбалансированно блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, венлафаксин в малых дозах тормозит обратный захват только серотонина, по мере увеличения дозы оказывает влияние на захват норадреналина и затем - дофамина. Оба антидепрессанта прямо не влияют на циторцепторы, оказывают более быстрое тимоаналептическое действие, чем трициклические антидепрессанты (через неделю терапии). Для дулоксетина и венлафаксина характерны также выраженные противотревожный и анальгетический эффекты. Их применяют при тревожной депрессии, тревожно-фобических расстройствах, соматизированной депрессии с болевым синдромом, хронической головной боли. В редких случаях дулоксетин вызывает тошноту, венлафаксин в высоких дозах повышает АД, создает опасность синусовой тахикардии, нарушает эякуляцию.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

В последние годы созданы антидепрессанты, способные селективно и в значительной степени подавлять обратный захват серотонина без существенного влияния на обратный транспорт норадреналина и дофамина. СИОЗС наряду с тимоаналептическим действием оказывают анальгетическое, антифобическое и антиобсессивное действие, эффективны при всех видах депрессии, в том числе соматизированной. СИОЗС применяются также при панических и обсессивно-компульсивных расстройствах, социальной фобии, агрессии, импульсивном поведении. Тимоаналептическое действие наступает через 2-3 нед после начала приема.

Флувоксамин и пароксетин, не оказывая седативного действия, проявляют выраженные противотревожные свойства при тревожной депрессии и тревожно-фобических расстройствах. Флуоксетин обладает свойствами психостимулятора, показан при заторможенной депрессии, а также при нервной булимии. Сертралин, циталопрам и его S-энантиомер эсциталопрам отличаются наиболее селективным тимоаналептическим действием.

СИОЗС связываются с  $\sigma_1$ -рецепторами (см. лекцию 26). Флувоксамин как агонист  $\sigma_1$ -рецепторов способствует диссоциации их комплекса с белком митохондрий ВiР. В результате восстанавливается функция  $\sigma_1$ -рецепторов как шаперонов.  $\sigma_1$ -Рецепторы, активированные флувоксамин, стимулируют выделение серотонина, продукцию нейротрофических факторов с усилением роста аксонов. Флувоксамин и флуоксетин увеличивают содержание в головном мозге нейростероидов - агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов.

Антидепрессанты при участии изоферментов 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 образуют N- и S-деметилированные метаболиты. Период их полуэлиминации составляет от 20 до 72 ч, продукты биотрансформации выводятся медленнее, чем исходные антидепрессанты. Длительный период полуэлиминации, с одной стороны, благоприятствует наступлению клинического эффекта у недисциплинированных больных, плохо соблюдающих назначенный режим терапии, но, с другой стороны, способствует персистенции побочных эффектов.

СИОЗС не нарушают деятельность сердечно-сосудистой системы, тормозят агрегацию тромбоцитов (серотонин является проагрегантом), не связываются с м-холинорецепторами (за исключением пароксетина), в течение 1-й недели терапии вызывают тошноту. Флувоксамин может вызывать сонливость, анорексию, запор. Побочные эффекты флуоксетина: головокружение, расстройства сна, акатизия, снижение аппетита. Сертралин вызывает головокружение, инсомнию, диспепсию<sup>1</sup>. У 25-80% больных антидепрессанты вызывают сексуальные расстройства. Флуоксетин и пароксетин ингибируют изоферменты 2D6 и 3A4, флувоксамин ингибирует изоферменты 1A2, 2C9, 2C19 и 3A4, сертралин ингибирует изофермент 2D6.

#### ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Известны 2 изофермента MAO. MAO типа А осуществляет окислительное дезаминирование серотонина, норадреналина и адреналина. Изофермент MAO типа В инактивирует фенилэтиламин и некоторые другие биогенные амины. Субстратами для обоих изоферментов служат дофамин, тирамин и триптамин.

MAO А функционирует в нейронах, слизистой оболочке кишечника и печени. Изофермент пищеварительного тракта окисляет фенилаланин, тирозин и тирамин пищи. MAO В активна исключительно в астроцитах.

Антидепрессанты - ингибиторы МАО замедляют инактивацию серотонина и норадреналина, вызывают накопление этих нейромедиаторов и потенцируют их активирующее влияние на рецепторы в префронтальной коре, лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации. Различают ингибиторы МАО с необратимым и обратимым действием.

**Необратимые ингибиторы моноаминоксидазы**

В настоящее время применяют единственное средство этой группы - производное гидразина ниаламид. Он необратимо окисляет флавиновую простетическую группу МАО типов А и В.

Ниаламид уменьшает тоску, подавленность, пессимизм, суицидальные мысли, активизирует психомоторику. Антидепрессивный эффект наступает через 7-10 сут курсовой терапии. Возможны переход депрессии в манию, появление инсомнии, страха, галлюцинаций, бреда, тремора. Ниаламид применяют для лечения депрессии с астеническим синдромом.

Среди побочных эффектов ниаламида наибольшую известность получил тираминовый синдром («сырный криз»). Он проявляется артериальной гипертензией, тахикардией, аритмией, гипертермией, опасностью развития инфаркта миокарда, судорог, увеличения внутриглазного давления. Тираминовый синдром возникает при употреблении продуктов, богатых тирамином: авокадо, бананов, бобов, вина, изюма, инжира, йогурта, копченого мяса, копченой сельди, кофе, лосося, печени, пива, сметаны, сои, сыра, шоколада. В норме тирамин, поступающий с пищей и образуемый кишечной микрофлорой, инактивируется под влиянием МАО А кишечника и печени. При приеме ингибиторов МАО тирамин поступает в системный кровоток и действует как адреномиметик. Для купирования «сырного криза» применяют гипотензивные средства - фентоламин, троподифен, нифедипин.

<sup>1</sup> Акатизия и инсомния обусловлены активацией 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов, диспепсические нарушения - активацией 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов.

При остром отравлении ниаламидом возникают делирий, усиление рефлексов, судороги, гипертермия, артериальная гипертензия или падение АД. Ниаламид как вещество с гидразиновой группой нарушает превращение витамина В<sub>6</sub> в коферментную форму пиридоксальфосфат. Это опасно развитием периферической нейропатии и токсического гепатита.

Ниаламид противопоказан при сердечной, почечной и печеночной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, ажитированных состояниях, беременности, грудном вскармливании.

**Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы**

Современные антидепрессанты обратимо ингибируют МАО типа А в головном мозге, не влияя на МАО типа В и ферменты периферических тканей. После отмены антидепрессантов активность МАО полностью восстанавливается через 24 ч. Пирлиндол и метралиндол имеют тетрациклическую структуру, моклобемид - производное морфолина.

Пирлиндол начинает действовать через 2-3 нед регулярного приема. Его тимоаналептическое действие отличается наличием регулирующего компонента: у больных апатической, анергической депрессией пирлиндол проявляет психостимулирующие свойства (в малых дозах), при ажитированном состоянии оказывает седативное действие (в больших дозах). Обладает антиоксидантными и ноотропными свойствами, улучшает познавательные функции у больных со смешанными проявлениями депрессии и деменции. Не блокирует м-холинорецепторы. Применяется при депрессии легкой и средней степени тяжести, включая атипичные формы с соматической, панической и обсессивно-фобической симптоматикой, а также в комплексной терапии болезни Альцгеймера и других инволюционных нарушений психики.

Бефол, метралиндол и моклобемид обладают тимоаналептическими и психостимулирующими свойствами, показаны при депрессии с гипо- и анергическими расстройствами.

Обратимые ингибиторы МАО обычно хорошо переносятся больными, лишь в редких случаях пирлиндол вызывает головокружение, тремор, тахикардию, тошноту, потливость. Бефол и метралиндол могут вызывать колебания АД. Моклобемид слабо блокирует м-холинорецепторы. Антидепрессанты этой группы противопоказаны при острых

воспалительных заболеваниях печени, почек, болезнях кроветворной системы, эпилепсии, беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет. Метралиндол, бефол и моклобемид, кроме того, не назначают при ажитированной депрессии.

Комбинированное назначение неселективных ингибиторов нейронального захвата моноаминов и ингибиторов МАО недопустимо вследствие опасности симпатоадреналового криза (судороги, гипертермия, кома). Комбинированный прием СИОЗС и ингибиторов МАО приводит к серотониновому кризу, который проявляется диспепсическими расстройствами, нарушениями зрения, делирием, гипертермией, артериальной гипертензией, мышечной ригидностью, миоклонией, рабдомиолизом. Эти осложнения могут приводить к летальному исходу на фоне резкого повышения содержания катехоламинов и серотонина в головном мозге и периферических тканях. При переходе с лечения ингибиторами обратного захвата моноаминов на прием ингибиторов МАО необходим перерыв 3-7 сут, переход в обратном направлении требует соблюдения интервала 2 нед.

При комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать, что ингибиторы нейронального захвата моноаминов и ингибиторы МАО, снижая активность цитохрома Р-450, замедляют биотрансформацию других лекарственных средств.

#### АТИПИЧНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Атипичные антидепрессанты не блокируют нейрональный захват серотонина и норадреналина и не влияют на активность МАО. Тимоаналептическое действие средств этой группы обусловлено прямой активацией рецепторов. Кроме того, тианептин и миртазапин повышают выделение серотонина и норадреналина из пресинаптических депо.

Тразодон и его метаболит хлорфенилпиперазин проявляют свойства агонистов 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов. Для тразодона характерны тимоаналептический, противотревожный и седативный эффекты. Он купирует как психические (аффективную напряженность, раздражительность, страх, инсомнию), так и соматические (сердцебиение, головную и мышечную боль, учащенное мочеиспускание, потливость) проявления тревоги. При депрессии нормализует сон. Снижает патологическое влечение к алкоголю, смягчает течение абстинентного синдрома при отмене бензодиазепиновых анксиолитиков.

Тразодон хорошо всасывается из кишечника, его период полуэлиминации составляет 10-12 ч. Применяется при тревожно-депрессивном синдроме, хроническом алкоголизме, зависимости от бензодиазепинов. Побочные эффекты тразодона: головокружение, сонливость, аритмия, ортостатическая гипотензия, диспепсические расстройства, лейкопения.

Тианептин парадоксально активизирует нейрональный захват серотонина, но усиливает выделение этого медиатора из пресинаптических окончаний, тормозит поступление серотонина в глиальные клетки и инактивацию под влиянием МАО нейроглии. В итоге тианептин ускоряет кругооборот серотонина и повышает его концентрацию в области постсинаптических рецепторов, увеличивает их количество и чувствительность. Тианептин стимулирует продукцию нейротрофических факторов в префронтальной коре и лимбической системе, способствует нейрогенезу и новообразованию синапсов, угнетает выделение глутаминовой кислоты и снижает активность ее рецепторов. Этот антидепрессант подавляет образование цитокинов, выделение АКТГ и глюкокортикоидов.

Тианептин оказывает тимоаналептическое и противотревожное действие, повышает жизненный тонус, вызывает чувство бодрости и прилив энергии без симптомов возбуждения. Улучшает внимание, память, способность к обучению, так как повышает выделение ацетилхолина в гиппокампе и коре больших полушарий, стимулирует синтез нейротрофических факторов.

Тианептин нормализует сон, ослабляет соматические симптомы депрессии (головокружение, сердцебиение, ощущение жара, боль в мышцах и эпигастральной области).

Тианептин обладает высокой биодоступностью, в значительной степени (94%) связывается с белками плазмы, в печени подвергается N-деметилированию и β-окислению. Период полуэлиминации тианептина составляет 2,5-3,5 ч. Этот антидепрессант наиболее эффективен при депрессии с тревогой или адинамией, депрессии у больных хроническим алкоголизмом и пациентов, предъявляющих соматические жалобы со стороны органов пищеварения. Тианептин хорошо переносится, лишь изредка при его приеме появляются головокружение, головная боль,

сонливость или инсомния, кошмарные сновидения, тремор, анорексия, сухость во рту, запор, тахикардия, экстрасистолия.

Миртазапин обладает мультитаргетным действием. Этот тетрациклический антидепрессант, блокируя пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, стимулирует выделение норадреналина и серотонина. Действие серотонина реализуется через 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторы, так как миртазапин является антагонистом серотониновых рецепторов второго и третьего типа. Активация 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов вызывает тимоаналептический и противотревожный эффекты. С отсутствием активации 5-НТ<sub>2</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов связывают низкую токсичность миртазапина (терапия не сопровождается инсомнией, половой дисфункцией, тошнотой). Миртазапин блокирует Н<sub>1</sub>-рецепторы.

Биодоступность миртазапина - 50%, связь с белками плазмы - 85%. В печени миртазапин подвергается гидроксигированию при участии изоферментов 1A2 и 2D6, превращается в деметилированный и N-окисленный метаболиты при участии изофермента 3A4. Антидепрессивные свойства деметилмиртазапина в 10 раз слабее, чем у миртазапина. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Около 85% дозы элиминируется почками, 15% - выводится кишечником. Период полужизни - 20-40 ч. При заболеваниях печени и почек он удлиняется на 40%.

Миртазапин улучшает настроение уже на 1-й неделе терапии, уменьшает тревогу, нормализует психомоторную активность, мышление, аппетит, сон, циркадные биоритмы. Оказывает седативное действие. Рекомендован для лечения депрессии с нарушениями сна и тревогой. Побочные эффекты миртазапина: повышение аппетита и прибавка массы тела, сонливость, вялость, аллергические реакции. Редко возникают тремор, миоклонус, ортостатическая гипотензия, отеки, нарушается кровотокообразование.

В качестве антидепрессантов изучают агонисты рецепторов нейромедатора эпифиза мелатонина. Мелатонин выполняет функцию синхронизатора биологических ритмов, регулирует температуру тела, половое развитие, оказывает антистрессорное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Секретция мелатонина тесно связана с сезонностью и циклом «свет-темнота». При депрессии нарушаются циркадные ритмы, секретция мелатонина изменяется неоднозначно, но у большинства больных она снижается, пик секреции приходится на утренние часы, от рассвета до полудня вместо 2 ч ночи в норме. Синтетический аналог гормона эпифиза мелатонина агомелатин активирует М<sub>1</sub>- и М<sub>2</sub>-рецепторы мелатонина, блокирует 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторы. Агомелатин синхронизирует циркадные ритмы, улучшает сон, оказывает даже при тяжелой депрессии тимоаналептическое действие на 2-й неделе применения, ослабляет тревогу. Окисляется изоферментом 1A2. Хорошо переносится (изредка вызывает головокружение, сексуальные расстройства, в крови повышает активность аминотрансфераз).

#### РАСТИТЕЛЬНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Для поддерживающей терапии у больных легкой и среднетяжелой депрессией возможно применение препаратов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*). Это растение распространено на всех континентах, его эффективность при психических расстройствах описали Гиппократ, Гален, Парацельс.

Тимоаналептический эффект зверобоя обусловлен действием гиперфорина и гиперипина. Гиперфорин нарушает обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина, блокирует 5-НТ<sub>3</sub>- и 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы. Гиперипин снижает активность МАО типов А и В. Действие гиперипина развивается только при применении в больших дозах, поэтому механизм действия препаратов зверобоя связан преимущественно с ингибированием обратного захвата моноаминов под влиянием гиперфорина. Препараты зверобоя также угнетают нейрональный захват ГАМК и глицина, блокируют  $\beta$ -адренорецепторы.

Препараты зверобоя хорошо переносятся при длительном применении, в том числе при назначении детям и пожилым. В редких случаях (у 2-3% пациентов) они вызывают головную боль, усталость, беспокойство, желудочно-кишечные расстройства, фотодерматоз. Гиперфорин является индуктором цитохрома Р-450, ускоряет биотрансформацию лекарственных средств с метаболическим клиренсом.

## Лекция 29. НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СОЛИ ЛИТИЯ)

Соли лития для лечения маниакальных состояний стали применять с 1949 г. Только к 1970 г. были получены убедительные доказательства их высокой эффективности и разработаны методы профилактики многочисленных побочных эффектов. Альтернативой солям лития при биполярно-аффективном расстройстве могут служить противоэпилептические средства (карбамазепин, клоназепам, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат, габапентин), атипичные антипсихотические средства (оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем).

В XIX в. соли лития назначали больным подагрой, так как лития урат хорошо растворяется в воде и выводится почками. В начале XX в. лития бромид получил распространение как седативное и противосудорожное средство. Среди показаний к его применению были и маниакальные состояния. В 1940-х гг. кардиологи предложили заменять в пищевом рационе больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью часть поваренной соли лития хлоридом. У многих пациентов это вызвало тяжелую интоксикацию вплоть до летального исхода.

В 1949 г. австралийский ученый Джон Кейд, выделив из мочи психических больных токсичные нитрозосоединения, изучал их действие в эксперименте на морских свинках. Одновременно животные получали соли лития для повышения растворимости уратов. Лития карбонат вызывал у морских свинок летаргию.

Литий - самый легкий щелочной металл (группа Ia). Его химические свойства такие же, как у натрия и калия. В биологических жидкостях концентрацию лития определяют пламенной фотометрией или атомно-абсорбционной спектрофотометрией, в мозге - магнитно-резонансной спектроскопией. Следы лития обнаружены в тканях млекопитающих, хотя его физиологическая роль не установлена.

Ионизированный литий в терапевтической концентрации не оказывает психотропного действия у здоровых людей - не вызывает эйфории, седативного эффекта или депрессии. При биполярно-аффективном расстройстве литий проявляет антиманиакальные и нормотимические свойства - нормализует настроение при мании и депрессии.

Ионы лития, проникая в нейроны через быстрые натриевые каналы, могут вызывать одиночный потенциал действия. Однако литий не выводится из клеток  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазой, поэтому градиент концентрации  $\text{Li}^+$  между внеклеточной средой и цитоплазмой клеток постепенно сглаживается. Задержка ионов лития в клетках влияет на трансмембранный транспорт ионов натрия и калия. В результате нарушаются электрические процессы в мембране.

В ЦНС литий тормозит вызываемое деполяризацией и ионами кальция выделение дофамина и норадреналина, ускоряет нейрональный захват и пресинаптическое депонирование этих нейромедиаторов, не влияет на рецепторы дофамина и адренорецепторы. В гиппокампе под действием лития увеличивается выделение серотонина, активируется синтез ацетилхолина. Возможно, литий подавляет каталитическую активность инозитолмонофосфатазы, что уменьшает образование ИФ<sub>3</sub>. Литий также инактивирует G-белки, регулирующие активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы. Ингибирование ферментов сопровождается уменьшением продукции вторичных мессенджеров - цАМФ и цГМФ.

Литий уменьшает активность протеинкиназы С нейронов и ослабляет ее действие на специфический белок, связанный с миристиловой кислотой и богатый аланином. Этот белок регулирует рост нейронов и образование синапсов. Литий также повышает синтез регуляторного белка  $\beta$ -катенина.

Ионы лития быстро и почти полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, создавая пик концентрации в крови спустя 2-4 ч. Не связываются с белками плазмы. Медленно проникают через ГЭБ. Концентрация  $\text{Li}^+$  в головном мозге составляет 40-50% уровня в крови. Ионы лития накапливаются в стриатуме, гипоталамусе и гипофизе.

Примерно 95% однократно принятой дозы элиминируется с мочой (70% - за 6-12 ч, остальное количество - в течение 10-14 сут); 80% реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах. Период полуэлиминации составляет 20-24 ч. При повторном приеме экскреция

ионов лития ускоряется в первые 5-6 сут, затем наступает состояние равновесия, когда поступление в организм равно элиминации. У пожилых людей выведение ионов лития замедлено.

Около 1% ионов лития выводится кишечником, 4-5% - с потом. При повышенной потливости выведение ионов лития преобладает над удалением ионов натрия. Концентрация  $\text{Li}^+$  в слюне вдвое больше, чем в плазме, в слезах - такая же, как в плазме. Литий поступает в грудное молоко.

Объем распределения и клиренс  $\text{Li}^+$  изменяются при гипонатриемии (возникает при сопутствующих заболеваниях, уменьшении количества воды и электролитов в организме). Задержку  $\text{Li}^+$  вызывают фенилбутазон, индометацин и мочегонные средства группы тиазидов. Почечную экскрецию  $\text{Li}^+$  ускоряют аминафиллин, ацетазоламид, осмотические диуретики, триамтерен.

Показания к назначению препаратов лития: купирование острой мании и предупреждение рецидива биполярно-аффективного психоза. Терапию проводят только при достаточной концентрации  $\text{Na}^+$  в плазме и нормальной функции сердечно-сосудистой системы и почек. При остром приступе мании препараты лития уменьшают экспансивно-эйфорические нарушения настроения и чрезмерные побуждения. Лечебный эффект наступает медленно, через 8-10 сут. Профилактическое действие направлено на удлинение интервалов между фазами биполярно-аффективного расстройства, подавление как маниакальной, так депрессивной фазы. К терапии препаратами лития чувствительны только 60-80% больных.

Препараты лития имеют малую широту терапевтического действия, поэтому необходимо контролировать концентрацию  $\text{Li}^+$  в плазме (анализ проводят через 8-10 ч после приема). Для эффективной и безопасной терапии острой мании необходимо поддерживать концентрацию  $\text{Li}^+$  0,9-1,1 мэкв/л, для профилактики рецидива биполярно-аффективного психоза - 0,6-0,75 мэкв/л. Интоксикация может возникать при превышении терапевтической концентрации в 2-3 раза.

Первый раз концентрацию  $\text{Li}^+$  определяют на 5-е сутки после начала лечения, так как в этот период она становится стабильной. При повышении дозы исследование концентрации повторяют также спустя 5 сут. После установления оптимальной терапевтической дозы анализы проводят реже.

Прекращение поддерживающей терапии препаратами лития может сопровождаться рецидивом мании. Препараты лития используют также при повторных обострениях депрессии, шизоаффективных расстройствах, хроническом алкоголизме.

Препараты лития принимают внутрь в таблетках и капсулах. Наибольшую популярность имеет лития карбонат. Эта соль отличается низкой гигроскопичностью и слабым раздражающим действием на кишечник.

Побочные эффекты препаратов лития: тошнота, рвота, диарея, сонливость, периферические отеки, угреподобная сыпь, аллергические реакции (дерматит, васкулит). В редких случаях развивается доброкачественная диффузная гиперплазия щитовидной железы без значительного нарушения гормональной функции. Увеличиваются секреция тиреотропного гормона, поглощение йода щитовидной железой, умеренно уменьшается содержание йодсвязывающего белка и тироксина в крови. Предполагают, что литий нарушает йодирование тирозина. Литий может вызывать симптомы гиперфункции паращитовидных желез и нефрогенного несахарного диабета (снижается чувствительность аденилатциклазы почек к действию вазопрессина, появляются жажда, полиурия).

Длительная терапия препаратами лития создает опасность развития хронического интерстициального нефрита (почечная недостаточность, как правило, не возникает), нейтрофильного лейкоцитоза, половой дисфункции у мужчин. В редких случаях появляется инсулиноподобный эффект, уплощается зубец *T* на ЭКГ.

Легкая степень интоксикации литием, возникающая на пике терапевтической концентрации в крови, проявляется седативным эффектом, тремором, тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей. Для тяжелого отравления характерны спутанность сознания, гиперрефлексия, грубый тремор, дизартрия, атаксия, судороги, очаговые неврологические знаки, аритмия, артериальная гипотензия, альбуминурия, неукротимая рвота, профузная диарея. Возможно развитие комы с

летальным исходом. Наиболее эффективный способ лечения интоксикации литием - гемодиализ.

Прием препаратов лития во время беременности опасен для матери и плода, особенно при комбинированном приеме с мочегонными средствами и соблюдении бессолевой диеты. У новорожденных диагностируют обратимые функциональные нарушения: угнетение ЦНС, мышечную гипотонию, сердечные шумы. Лечение препаратами лития женщин на ранних сроках беременности сопровождается развитием у детей кардиоваскулярной аномалии Эбштейна (деформации трехстворчатого клапана, дефекта межпредсердной перегородки). Заболеваемость этой аномалией в популяции составляет 1 случай на 20 000 живых доношенных новорожденных, при терапии препаратами лития - 1 случай на 5000. Диагноз может быть поставлен перинатально с помощью ультразвукографии. Аномалия Эбштейна поддается хирургической коррекции. Кроме того, альтернативные средства (карбамазепин и вальпроевая кислота) обладают большим, чем препараты лития, фетотоксическим действием.

Препараты лития противопоказаны при заболеваниях сердечнососудистой системы, почек, печени, язвенной болезни, холецистите, дисфункции щитовидной железы, катаракте, повышенной чувствительности, беременности. На период лечения прекращают грудное вскармливание.

### Лекция 30. ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы повышают физическую и умственную работоспособность, восстанавливают функциональную активность при утомлении, апатии, психомоторной заторможенности, ипохондрии. Биологически активные вещества, способы и методы, применяемые спортсменами для искусственного повышения работоспособности, получили название «допинг» (от англ. *to dope* - «давать наркотики»)<sup>1</sup>.

Различают психомоторные стимуляторы и психостимуляторы-адаптогены.

Кустарники, в листьях которых содержатся психостимулирующие вещества (чай, кофе, мате), упоминаются в легендах разных народов. Согласно одной из них, Бодидарма, сын индийского раджи и проповедник буддизма, путешествовал по Китаю. Он подвергал себя лишениям, не спал долгое время, чтобы после смерти достигнуть нирваны. Однако через три года испытаний усталость поборола Бодидарму, и он неожиданно уснул. После пробуждения царевич в отчаянии отрезал себе веки. На месте, куда упали капли крови несчастного юноши, зазеленел чайный куст, листья которого придают бодрость.

Открывателем психостимулирующих свойств кофе, согласно одной из распространенных легенд, был настоятель монастыря в Аравии. Он узнал от местных пастухов, что козы, поедая плоды кофе, становятся очень возбужденными и убегают в пустыню. Настоятель приготовил из этих плодов напиток и стал давать его монахам для придания бодрости во время ночных богослужений. В 1819 г. немецкий химик Фридрих Фердинанд Рунге выделил кофеин, вскоре были получены теofilлин и теобромин.

Вещества группы фенилалкиламина содержатся в листьях катха. Родина этого кустарника - Эфиопия, Сомали, Аравия. Из катха бедуины готовят напиток (арабский чай), придающий бодрость и вызывающий прилив сил.

В 1887 г. немецкий химик Лазарь Эделеано синтезировал аналог алкалоида катина - амфетамин. Первоначально амфетамин нашел применение как сосудосуживающее средство при рините и артериальной гипотензии, затем было замечено его психостимулирующее действие. В годы Второй мировой войны амфетамин (фенамин\*) принимали разведчики для повышения работоспособности в экстремальных ситуациях.

#### ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Психомоторные стимуляторы повышают физическую и умственную работоспособность, ускоряя темп деятельности. Придают бодрость, уверенность в своих силах, живой интерес к окружающему, на 10-12 ч отодвигают потребность во сне. По субъективным оценкам, ускоряется течение мыслей, легче возникают ассоциации, облегчается выполнение умственных операций.

Животные реагируют на введение психостимуляторов увеличением исследовательской активности, пониженной утомляемостью, ускорением выработки условных рефлексов.

Действие на нейрофизиологические процессы

Повышение уровня бодрствования мозга

Психостимуляторы уменьшают выраженность утомления и сонливость, обостряют зрительное, слуховое, тактильное восприятие. Под влиянием психостимуляторов нейроны коры больших полушарий генерируют нервные импульсы с оптимальной частотой, обеспечивающей гибкое реагирование на афферентные сигналы. На ЭЭГ после введения психостимуляторов регистрируют десинхронизацию, клинически выявляют возбуждение, настороженность, нервное напряжение.

<sup>1</sup> После многочисленных осложнений и летальных случаев вследствие применения стимуляторов в спорте Международный олимпийский комитет в 1960-х гг. ввел запрет на применение ряда лекарственных средств и методов, искусственно повышающих работоспособность. В 1998 г. создано Всемирное независимое антидопинговое агентство.

Эти эффекты обусловлены активацией ретикулярной формации среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, что сопровождается усилением процессов возбуждения в коре больших полушарий.

Психостимуляторы подавляют быстрый сон, при этом компенсация возможна в период бодрствования в виде галлюцинаций и сновидений наяву.

Улучшение эмоционально-мотивационного реагирования

После приема психостимуляторов возникают прилив сил, чувство легкости и эффективности труда, повышается инициативность, появляется активное желание работать, улучшается настроение. Возможно развитие тревоги, внутреннего напряжения, излишней самоуверенности, эйфории, появляется грубость в общении. При психических заболеваниях психостимуляторы усиливают бредовые идеи, галлюцинации, манию, обостряют асоциальное поведение.

В основе улучшения эмоционально-мотивационного реагирования лежит активирующее действие психостимуляторов на лимбическую систему и гипоталамус.

Оживление движений

Психостимуляторы повышают двигательную активность, иногда вызывают моторную суетливость, сухожильную гиперрефлексию, экстрапирамидную мышечную ригидность. Нарушают кинестезию (от греч. *kineo* - «двигать», *aisthesis* - «ощущение, чувство») - контроль над предельно допустимой нагрузкой: человек, не чувствуя утомления, продолжает работу до изнеможения. Под влиянием психостимуляторов усиливается активирующее действие ретикулярной формации и ослабляется тормозящее влияние нигростриарной системы на спинной мозг.

Действие на психофизиологические процессы

Психостимуляторы повышают бдительность к аварийным ситуациям, улучшают кратковременную память, меньше влияют на долговременную память. Ускоряя поиск решений, они улучшают показатели стереотипной, автоматизированной умственной работы. При творческой работе, требующей логического анализа и решения сложных задач, психостимуляторы, наоборот, увеличивают количество ошибок, вызывают рассеяние внимания, скачку мыслей, нетерпеливость.

Таким образом, на фоне неглубокого утомления психостимуляторы мобилизуют оставшиеся функциональные и энергетические резервы, что позволяет продолжать интенсивную работу в течение непродолжительного срока. При выраженном утомлении они вызывают истощение. Это средства однократного или кратковременного использования в чрезвычайной обстановке, когда риск неблагоприятных последствий от невыполнения нагрузки в предельном темпе перевешивает риски от приема психостимуляторов, а также имеется возможность полноценного отдыха и питания для восстановления энергетического фонда.

Психостимуляторы не улучшают показатели работоспособности или даже ухудшают их при достаточной степени бодрствования, у людей с высоким уровнем запоминания и оперативных навыков, хорошо обученных животных.

Препараты психомоторных стимуляторов

Психомоторные стимуляторы по химическому строению и фармакологическим свойствам разделяют на 3 группы: производные сидномина, производные адамантана и производные ксантина. Производное фенилалкиламина амфетамин имеет токсикологическое значение.

#### Производные сидномина

Мезокарб представляет собой мезоионное соединение, формулу которого нельзя записать в виде привычных ковалентных связей с сохранением четырех валентностей углерода. В сидноминовой части молекулы находится незамещенная аминогруппа.

Мезокарб при курсовом применении через 2-3 дня оказывает мягкое психостимулирующее действие без начальной эйфории и последующего истощения. Является центральным адреномиметиком непрямого действия, потенцирует центральные эффекты норадреналина, вытесняя этот медиатор из гранул в синаптическую щель и увеличивая его концентрацию в области адренорецепторов. Не влияет на дофаминергические синапсы. Лишен анорексигенных свойств, слабо повышает АД.

Мезокарб применяют курсами по 2-3 нед при общей слабости, истощаемости, астении, затяжной депрессии, нарколепсии, энурезе, олигофрении в стадии дебильности, для коррекции нейролептического и абстинентного синдромов. Этот психостимулятор используют также однократно или на протяжении 2-3 сут для кратковременного повышения умственной деятельности и физической выносливости в чрезвычайных условиях. Мезокарб принимают в первой половине дня. Его использование должно сопровождаться полноценным отдыхом.

Мезокарб обычно хорошо переносится и только у отдельных пациентов вызывает повышенную раздражительность, беспокойство, умеренную артериальную гипертензию. Прием мезокарба на фоне психоза может приводить к обострению бредовой симптоматики и галлюцинаций. Этот психостимулятор противопоказан при возбуждении, тяжелых формах атеросклероза, артериальной гипертензии.

#### Производные адамантана

По механизму действия к мезокарбу близок ладастен\*. Это производное адамантана оказывает психостимулирующее действие: повышает умственную и физическую работоспособность, замедляет развитие утомления, улучшает запоминание и обучение. Ладастен\* угнетает нейрональный захват норадреналина и дофамина в ЦНС, но не вызывает истощения их ресурсов, так как стимулирует экспрессию гена тирозингидроксилазы и ускоряет синтез катехоламинов. Для ладастена\* характерен также противотревожный эффект, обусловленный снижением экспрессии транспортера ГАМК и активацией угнетенных при стрессе бензодиазепиновых рецепторов. Ладастен\* стимулирует иммунитет, обладает свойствами антиоксиданта. Применяется при астенических расстройствах.

#### Производные ксантина

Ксантин - это окисленный пурин, аналог мочевой кислоты. В медицинской практике используют несколько производных ксантина.

- Кофеин - 1,3,7-триметилксантин, оказывает психостимулирующее и аналептическое действие.

- Теофиллин - 1,3-диметилксантин, оказывает аналептическое, миотропное спазмолитическое и мочегонное действие.

- Теобромин - 3,7-диметилксантин, оказывает миотропное спазмолитическое и мочегонное действие.

Таким образом, психомоторным стимулятором является только кофеин.

Ксантины содержатся в ряде природных источников.

- Лист чайного куста содержит 1,5% кофеина и следы теофиллина.

- Семена кофе, получившего название по стране происхождения (Каффа, Африка), содержат 2,0-2,5% кофеина.

- Семена шоколадного дерева содержат 2% теобромина и следы кофеина.

- Лист падуба парагвайского, из которого готовят напиток мате, содержит 2% кофеина.

- Орех кола содержит 2% кофеина.

- Семена бразильского кустарника гуарана содержат 4-6% кофеина.

Кофеин стимулирует умственную работоспособность, повышает двигательную активность и скорость реакций, уменьшает усталость. Людям со слабым типом высшей нервной

деятельности кофеин рекомендуется принимать в малых дозах, лицам с сильным типом требуются существенно большие дозы. Кофеин тонизирует дыхательный центр, повышая его чувствительность к углекислому газу и ацидозу. При увеличении дозы кофеин тонизирует сосудодвигательный центр и активирует центр блуждающего нерва.

Как известно, в центральной и периферической нервной системе функционируют пуринергические нейроны. Они выделяют либо аденозин (нуклеозид, состоящий из аденина и рибозы), либо АТФ. Эти медиаторы взаимодействуют со специфическими рецепторами на пост-синаптической мембране нейронов или эффекторных органов. Пуринергические волокна иннервируют сердце, кровеносные сосуды, почки, желудок, кишечник, жировую ткань. АТФ содержится также в окончаниях адренергических и холинергических волокон.

Идентифицировано несколько типов пуриновых рецепторов: пуриновые рецепторы первого типа (P1) или рецепторы аденозина (A) подразделяют на типы A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>.

A<sub>1</sub>-рецепторы связаны с G-белком и, ингибируя аденилатциклазу, замедляют синтез цАМФ. Они также блокируют кальциевые каналы и увеличивают проницаемость мембран для K<sup>+</sup>. A<sub>1</sub>-рецепторы уменьшают выделение нейромедиаторов - дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, глутаминовой кислоты.

Активация A<sub>1</sub>-рецепторов вызывает ряд эффектов.

- Угнетение ЦНС, что проявляется уменьшением спонтанной активности нейронов, двигательной активности, противотревожным и противосудорожным эффектами, центральной миорелаксацией, угнетением дыхания.

- Ослабление сердечной деятельности с уменьшением частоты и силы сердечных сокращений, ухудшением атриовентрикулярной проводимости.

- Сужение приносящей артериолы почечных клубочков, уменьшение скорости клубочковой фильтрации и образования первичной мочи.

- Угнетение выделения ренина и эритропоэтина в почках.

- Подавление липолиза в жировой ткани.

A<sub>2</sub>-рецепторы активируют аденилатциклазу и повышают синтез цАМФ. При активации A<sub>2</sub>-рецепторов расширяются сосуды (но суживается приносящая артериола почечных клубочков), возрастает продукция эритропоэтина, тормозится агрегация тромбоцитов.

Аденозин вызывает бронхоспазм у больных бронхиальной астмой; стимулирует выделение гистамина из тучных клеток; улучшает процессы всасывания в кишечнике, поскольку расширяет мезентериальные сосуды; подавляет перистальтику кишечника; модулирует секрецию желудочного сока и сока поджелудочной железы.

Пуриновые рецепторы второго типа (P2) реагируют на АТФ и в меньшей степени - на аденозин. Лигандсвязывающий участок P2X-рецептора расположен внеклеточно, два концевых фрагмента находятся внутри клеток. P2X-рецептор при участии трех субъединиц образует ионный канал для транспорта ионов натрия, калия и кальция. Подтипы этих рецепторов широко представлены не только в нервных клетках и гладких мышцах, но и в иммунных клетках, клетках крови и эпителии, контактируют с другими циторекцепторами и ионными каналами («*cross-talk*»).

P2Y-рецептор ассоциирован с G-белком, состоит из семи трансмембранных фрагментов и образует по три внутри- и внеклеточных петли, стимулирует синтез ИФ<sub>3</sub> и ДАГ. Подтипы P2N-рецепторов идентифицированы в нервных и иммунных клетках, тромбоцитах, эндотелии, эпителии, остеокластах. Они регулируют нервную передачу, сосудистый тонус, повышают агрегацию тромбоцитов.

Кофеин блокирует A<sub>1</sub>-рецепторы и повышает синтез цАМФ. В больших дозах кофеин также ингибирует изоферменты фосфодиэстеразы III, IV и V, что задерживает инактивацию цАМФ. В итоге под влиянием кофеина значительно увеличивается содержание цАМФ в ЦНС, сердце, гладких и скелетных мышцах, жировой ткани.

Кофеин стимулирует выделение нейромедиаторов. Усиление передачи в дофаминергических синапсах сопровождается психостимулирующим эффектом. Облегчение холинергической передачи в коре больших полушарий и гиппокампе улучшает умственную деятельность, а в продолговатом мозге - тонизирует дыхательный центр. Усиление передачи в

адренергических синапсах гипоталамуса и продолговатого мозга повышает тонус сосудодвигательного центра.

Кофеин при участии многочисленных механизмов влияет на функции сердечно-сосудистой системы. При этом действие на разные уровни регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса может быть антагонистическим, а интегральные показатели мало изменяются. Результат зависит от исходного баланса различных механизмов регуляции.

Кофеин обладает прямыми кардиостимулирующими свойствами, вызывая накопление цАМФ в кардиомиоцитах. Он усиливает сокращения миокарда в норме и при сердечной недостаточности, значительно повышает потребность сердца в кислороде. ЧСС под действием кофеина изменяется неоднозначно: возможна как тахикардия (вследствие повышения автоматизма синусного узла), так и брадикардия (из-за активации центра блуждающего нерва), а также возможно отсутствие изменений.

Кофеин суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости, находящиеся под контролем сосудодвигательного центра. Напротив, расширяет коронарные сосуды, сосуды легких и скелетных мышц, тонус которых регулируется при участии цАМФ. В итоге кофеин мало изменяет нормальное АД и повышает его при нетяжелой артериальной гипотензии.

У здоровых людей кофеин увеличивает потребность нейронов в кислороде и ухудшает мозговой кровоток, повышая сопротивление сосудов. Однако при спазме мозговых сосудов он может оказывать спазмолитическое действие и улучшать кровоснабжение мозга. Кофеин уменьшает головную боль при мигрени.

Среди других периферических эффектов кофеина имеют значение:

- расслабление гладких мышц бронхов и желчевыводящих путей;
- мочегонное действие (усиливает кровоток в почках, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, подавляет канальцевую реабсорбцию);
- стимуляция секреции желудочного сока (кофеин используют для дифференциальной диагностики функциональной и органической секреторной недостаточности желез желудка);
- усиление липолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза, повышение основного обмена на 10-25%.

Кофеин хорошо всасывается при приеме внутрь и создает максимальную концентрацию в крови через 30-60 мин. Быстро проникает через гистогематические барьеры. В печени подвергается деметилированию с образованием трех активных метаболитов - теобромина, теофиллина и параксантина. Метаболиты и неизмененный кофеин (10% принятой дозы) выводятся почками. Период полужизни составляет 3,5 ч, у детей первых месяцев жизни он увеличен вдвое.

Кофеин назначают для уменьшения сонливости, вялости, астении, умственной истощаемости; повышения умственной работоспособности у здоровых людей; тонизирования дыхательного центра и ликвидации артериальной гипотензии центрального генеза при травмах, интоксикациях, инфекционных болезнях; для улучшения мозгового кровообращения, если его расстройство вызвано неадекватным расширением сосудов мозга в ответ на падение АД. Кофеин в качестве психостимулятора принимают внутрь в первой половине дня. Кофеин как аналептик вводят подкожно.

Злоупотребление кофеином, а также крепким чаем и кофе может вызывать немотивированное беспокойство, инсомнию, ипохондрию, тремор, сухость слизистых оболочек, дискинезию глазных мышц, звон в ушах, тахикардию, аритмию, миокардит, нарушение кровообращения в конечностях, утяжеление течения ИБС, учащенное мочеиспускание, боль в животе, диарею. Развивается психическая зависимость (теизм).

Кофеин противопоказан при инсомнии, повышенной возбудимости, выраженном атеросклерозе и артериальной гипертензии, органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, глаукоме, в старческом возрасте.

Производное фенилалкиламина

Производное фенилалкиламина амфетамин (смесь D- и L-стерео-изомеров) как лекарственное средство в России не применяют. По структуре он близок к эфедрину, но лишен гидроксильных групп в ароматическом кольце и боковой цепи. Хорошо проникает в головной мозг.

Активирует лимбическую систему, стриатум, таламус, гипоталамус, ретикулярную формацию, так как способствует выделению дофамина и норадреналина, угнетает нейрональный захват этих нейромедиаторов, ингибирует МАО. Амфетамин стимулирует выброс адреналина из надпочечников.

Амфетамин является сильным психостимулятором. Уже через 3060 мин после его приема внутрь возникает всплеск работоспособности. Амфетамин способствует расходованию энергии макроэргов, усиливает гликогенолиз и липолиз, что увеличивает доставку к тканям и утилизацию глюкозы и свободных жирных кислот. Однако он разобщает окисление и фосфорилирование, увеличивает потребность органов в кислороде, нарушает синтез АТФ. На фоне действия амфетамина энергия расходуется неэкономно, рассеивается в виде тепла с повышением температуры тела. Быстро наступает отрицательное последствие (истощение), требующее отдыха и полноценного питания в течение нескольких дней. Работа на фоне истощения заканчивается смертью от паралича сердца.

Амфетамин вызывает также другие эффекты.

- Обладает сильным анорексигенным действием, поскольку подавляет центр голода и активирует центр насыщения в гипоталамусе.
- Тонизирует дыхательный центр.
- Расширяет зрачки, вызывает тахикардию, аритмию, повышает ударный и минутный объем крови, увеличивает АД.
- Увеличивает в крови концентрацию глюкозы, пирувата, лактата, жирных кислот, вызывает метаболический ацидоз.

У 10-15% людей прием амфетамина сопровождается парадоксальной реакцией: возникают сонливость, депрессия, аффект злобы, снижается работоспособность.

При остром отравлении амфетамином появляются тревога, перерастающая в панический страх, агрессивность и двигательное беспокойство с немотивированными действиями. Реже возникает острый психоз со слуховыми галлюцинациями, бредом и суицидальными попытками. Выражены адреномиметические симптомы: расширение зрачков, гипертермия, тахикардия, аритмия, загрудинная боль, артериальная гипертензия. В тяжелых случаях развиваются судороги и кома. Лечение отравления включает промывание желудка, использование седативных анксиолитиков или антипсихотических средств. Для стабилизации АД и сердечной деятельности назначают нифедипин или под язык нитроглицерин, вводят внутривенно  $\alpha$ -адреноблокаторы (тропидифен, фентоламин), клонидин или нитропруссид натрия. Острые нарушения мозгового кровообращения купируют с помощью ницерголина или нимодипина. При аритмии вливают в вену лидокаин и магния сульфат. Элиминацию амфетамина можно ускорить подкислением мочи (аскорбиновая кислота, аммония хлорид).

Амфетамин относят к классу галлюциногенов, вызывающих психическую зависимость. Симптомы амфетаминовой эйфории: прилив сил, потребность в активной и энергичной деятельности, обманчивое ощущение заметно повышенной работоспособности в сочетании со значительно менее выраженным улучшением объективных показателей деятельности или отсутствием такого улучшения. Психостимуляция длится несколько часов и сменяется подавленным настроением

В дальнейшем развивается галлюцинаторно-параноидный психоз с высказыванием бредовых идей, стереотипными зрительными, слуховыми и тактильными галлюцинациями (больные снимают с тела мнимых насекомых, червей). Амфетаминовый психоз без подробного анамнеза невозможно отличить от параноидной формы шизофрении.

Производное амфетамина метилендиоксиметамфетамин под названием «экстази» стал популярным благодаря идее, что он повышает интуицию и самосознание. Этот галлюциноген, подавляя функции серотонинергических нейронов ЦНС, вызывает возбуждение, галлюцинации, панику, гипертермию, стискивание зубов, тахикардию, мышечную боль.

#### ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ-АДАПТОГЕНЫ

Психостимуляторы-адаптогены - лекарственные средства природного происхождения, обладающие мягким психостимулирующим и адаптогенным влиянием. Они оптимизируют умственную и физическую работоспособность на фоне утомления, повышают энергопродукцию, более эффективны при длительном применении в малых дозах.

Адаптогенное действие психостимуляторов направлено на увеличение неспецифической устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов. Впервые идею об адаптогенном действии высказал отечественный фармаколог Николай Васильевич Лазарев (1895-1974). Он предложил термин «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости», при котором организм становится устойчивым к экстремальным воздействиям (холоду, гипоксии, перегреванию), токсинам, патогенным микроорганизмам. Это состояние напоминает стадию резистентности общего адаптационного синдрома по Г. Селье, но в отличие от нее характеризуется ростом иммунореактивности. В реализации адаптогенного эффекта участвуют ретикулярная формация, гипоталамус, лимбическая и нигростриарная системы. Адаптогены снижают секрецию АКТГ и глюкокортикоидов.

В медицинской практике используют психостимуляторы-адаптогены растительного происхождения: препараты аралии маньчжурской, женьшеня, лимонника китайского, элеутерококка колючего, родиолы розовой (золотой корень), левзеи сафлоровидной (маралий корень).

Действующими веществами растительных психостимуляторов являются:

- тритерпеновые тетрациклические (гинсенозиды женьшеня) и пентациклические (аралозиды аралии) сапонины;
- лигнаны (схизандрин лимонника, элеутерозиды элеутерококка);
- фенологликозиды (салидрозид родиолы розовой);
- фитоэкдистероиды левзеи.

Выпускают препараты веществ, выделенных из указанных растений: сапарал<sup>\*</sup> (сумма аммонийных солей аралозидов), экдистен<sup>\*</sup> (20-гидроксиэкдизон).

Психостимулятором животного происхождения является пантокрин<sup>\*</sup> - жидкий спиртоводный экстракт из неокостенелых рогов (пантов) марала, изюбря, пятнистого оленя.

Тритерпеновые сапонины и фитоэкдистероиды психостимуляторов-адаптогенов активируют на клеточной мембране рецепторы стероидных гормонов, в итоге повышают экспрессию стероидчувствительных генов, что сопровождается изменением синтеза белков.

Эффекты, механизм действия и применение адаптогенов

Психостимуляторы-адаптогены обладают рядом благоприятных свойств.

- Увеличивают не темп физической работы, а ее объем и предел, отодвигают наступление утомления, ускоряют восстановление после тяжелой работы, улучшают координацию движений и выносливость мышц при длительных нагрузках у спортсменов.

- Улучшают умственную деятельность, кратковременную и долговременную память, внимание, обучаемость, силу и подвижность процессов возбуждения и торможения (особенно на фоне утомления, у людей с возрастным ограничением памяти, при слабом типе нервной деятельности).

- Улучшают мозговое кровообращение, повышают остроту зрения и слуха, свето- и цветовосприятие.

- Оказывают центральное холиномиметическое действие, в стволе головного мозга повышают содержание дофамина, норадреналина и активность аденилатциклазы.

- Уменьшают в ЦНС содержание серотонина, восстанавливают баланс глутаминовой кислоты и ГАМК.

- Оказывают антиэксайтотоксическое нейропротективное действие, в нейронах коры больших полушарий и гиппокампа блокируют NMDA-рецепторы и препятствуют входящему току Ca<sup>2+</sup>.

- Препятствуют апоптозу нейронов в результате снижения экспрессии проапоптотических генов, активации антиапоптотических генов, повышения мембранного потенциала митохондрий, ингибирования каспазы-3.

- Стимулируют энергетический обмен, обогащают макроэргическими фосфатами головной мозг, сердце, печень, скелетные мышцы, так как усиливают гликолиз и окисление липидов; способствуют раннему включению аэробных процессов окисления, стабилизируют ультраструктуру митохондрий, увеличивают сопряженность окисления и фосфорилирования.

- Стимулируют синтез РНК, белка, мембранных фосфолипидов, нейротрофических факторов, усиливают нейрогенез и синаптогенез.

- Подавляют продукцию свободных радикалов, увеличивают активность антиоксидантных ферментов.

- Стимулируют продукцию гликогена в печени и скелетных мышцах.

- Тормозят в головном мозге воспалительные и аутоиммунные процессы при инсульте, черепно-мозговой травме, болезни Паркинсона, уменьшают токсическое действие  $\beta$ -амилоида при болезни Альцгеймера.

Психостимуляторы-адаптогены оказывают регулирующее действие: нормализуют функции независимо от исходного патологического фона, например, устраняют лейкоцитоз и лейкопению, эритроцитоз и анемию, повышают выживаемость животных при перегревании, охлаждении, повышенной мышечной нагрузке, гипокинезии, центробежном ускорении, гипоксии, ослабляют симптомы интоксикаций.

Препараты аралии, лимонника, элеутерококка и родиолы, увеличивая продукцию  $\beta$ -эндорфина, оказывают антиаритмическое и кардиопротективное действие. Активированные  $\beta$ -эндорфином опиоидные рецепторы сердца при участии  $G_i$ -белка ингибируют аденилатциклазу и уменьшают продукцию цАМФ. Таким образом, психостимуляторы-адаптогены уменьшают симпатикотоническое влияние на сердце на уровне внутриклеточных сигнальных систем. Гинсенозиды женьшеня оказывают антиаритмическое действие, увеличивают толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, в сердце блокируют потенциалозависимые кальциевые каналы L-типа, активируют АТФ-зависимые калиевые каналы и протеинкиназу C, в эндотелии повышают продукцию NO.

Гинсенозиды женьшеня нормализуют концентрацию глюкозы в крови при сахарном диабете 2-го типа. Механизм гипогликемического действия обусловлен активацией холинорецепторов островков поджелудочной железы, входом ионов кальция в  $\beta$ -клетки островков и стимуляцией секреции инсулина, уменьшением оксидативного стресса, воспаления и апоптоза  $\beta$ -клеток, торможением всасывания глюкозы в кишечнике и улучшением ее утилизации в печени и жировой ткани. Гинсенозиды тормозят липолиз в жировой ткани, активируют ядерные рецепторы PPAR $\gamma$  (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), повышают синтез липидов и белков.

Психостимуляторы-адаптогены повышают иммунологическую реактивность при иммунодефицитных состояниях и опухолевом росте. Они активируют Т-хелперы, естественные киллеры, фагоцитоз, продукцию интерферонов, уменьшают количество Т-супрессоров. В эксперименте препятствуют пролиферации опухолевых клеток, усиливают их апоптоз и дифференцировку, уменьшают метастазирование, вызывают регресс опухолей, ослабляют нежелательные эффекты лучевой терапии и химиотерапии. Механизм противоопухолевого эффекта обусловлен стимуляцией на клетках опухолей экспрессии адгезивных лигандов для эффекторов иммунитета с усилением цитолитического действия цитокинов, а также угнетением продукции сосудистых факторов роста и ослаблением ангиогенеза.

Психостимуляторы-адаптогены принимают в первой половине дня при апатии, астении, депрессии, хронической артериальной гипотензии. Их назначают также здоровым людям в период интенсивных тренировок и напряженной деятельности, если невозможен полноценный отдых.

Природные психостимуляторы как безвредные продукты являются компонентами безалкогольных тонизирующих напитков («Алтай», «Саяны»).

Прием психостимуляторов-адаптогенов ограничен при артериальной гипертензии, возбуждении, инсомнии, кровоточивости, лихорадке.

## Лекция 31. НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы, когнитивные усилители) оказывают мнемотропное действие (от греч. *mneme* - «память», *tropos* - «направление») и улучшают интегративные функции головного мозга - интеллект, внимание, кратковременную и долговременную память. Ноотропные средства облегчают воспроизведение информации и поиск инновационных решений, ускоряют обучение, сокращают число ошибок при решении задач. Под их влиянием ослабляется восприимчивость к стрессу, восстанавливаются интерес к

жизни, целевые установки, чувство уверенности в себе, оптимизм, жизненный тонус. Важным свойством ноотропных средств является также нейропротективное действие - повышение устойчивости головного мозга к нейродегенеративным процессам и нейротоксическим воздействиям.

Ноотропные средства действуют на кору больших полушарий и гиппокамп. Они облегчают межполушарную передачу нервных импульсов через мозолистое тело, усиливают контролирующее влияние коры на подкорковые структуры, активируют функции как нейронов, так и нейроглии, облегчают синаптическую передачу. Ноотропные средства способствуют лучшей организации ЭЭГ: под их влиянием уменьшается распространение волн низкочастотных ритмов ( $\delta$ ,  $\theta$ ) и увеличивается доля волн высокочастотного спектра ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), что свидетельствует о повышении уровня бодрствования.

Первое ноотропное средство - пирацетам - создали в 1980-х гг. К. Джурджеа и В. Скондиа, сотрудники фирмы «UCB Pharma» (Бельгия). Они же предложили термин «ноотропные средства».

Широкую известность получили следующие средства этой группы.

- Пирацетам - производное пирролидона (рацетам), циклическое производное ГАМК.
- Фонтурацетам (фенотропил<sup>▲</sup>) - фенильное производное пирацетама.
- Пикамилон<sup>▲</sup> - соединение ГАМК и никотиновой кислоты.
- Пиритинол - химический аналог пиридоксина (2 молекулы пиридоксина, соединенные дисульфидным мостиком), но без свойств витамина В<sub>6</sub>, может даже действовать как его антагонист.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

##### Улучшение биоэнергетики головного мозга

Ноотропные средства активируют метаболизм АТФ и цАМФ в головном мозге, ускоряют утилизацию глюкозы, интенсифицируют гликолиз и аэробное дыхание, способствуют увеличению активности аденилатциклазы и Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимой АТФазы. Как известно, для старения и нервно-психических заболеваний характерны дефицит энергии и снижение активности аденилатциклазы в нейронах. Ноотропные средства противостоят этим процессам.

Ноотропные средства, имеющие структуру ГАМК, оказывают противогипоксический эффект, модифицируя биохимические реакции ГАМК-шунта.

ГАМК-шунт представляет собой дополнительный путь преобразований двух последовательных метаболитов цикла трикарбоновых кислот -  $\alpha$ -кетоглутаровой и янтарной кислот. Часть  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, участвующей в цикле трикарбоновых кислот, не превращается в янтарную кислоту, а сначала подвергается восстановительному аминированию в глутаминовую кислоту. Затем глутаминовая кислота декарбоксилируется в ГАМК. ГАМК вступает в реакцию переаминирования с  $\alpha$ -кетоглутаратом, в результате чего образуются глутаминовая кислота и янтарный полуальдегид. Последний либо восстанавливается в ГОМК, либо окисляется в янтарную кислоту. Система «ГОМК-янтарный полуальдегид» в условиях дефицита кислорода служит дополнительным источником НАД<sup>+</sup>, необходимого для окисления лактата в пируват. Это уменьшает токсическое действие лактата, препятствует накоплению аммиака. Корреляция между противогипоксическим и мнемотропным действием ноотропных средств не доказана.

##### Улучшение метаболизма нейромедиаторов

Ноотропные средства активируют синтез, выделение и кругооборот дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ГАМК, ускоряют образование рецепторов нейромедиаторов. Фонтурацетам прямо активирует н-холинорецепторы. В механизме выделения нейромедиаторов имеет значение блокада калиевых каналов, вызывающая деполяризацию.

Большое значение имеет сбалансированное влияние ноотропных средств на функции глутаматергических синапсов, так как глутаминовая кислота, с одной стороны, является важным синаптическим медиатором, а с другой - ее чрезмерное накопление сопровождается симптомами нейротоксичности. Ноотропные средства активируют АМРА-рецепторы и усиливают глутаматергическую передачу, если она ослаблена, но как блокаторы NMDA-рецепторов уменьшают нейротоксичность глутаминовой кислоты.

Глутаминовая кислота через систему  $Ca^{2+}$ -кальмодулина повышает синтез белков, связывающихся с цАМФ-зависимым элементом (CREB). Белок CREB активирует экспрессию генов, ответственных за продукцию нейротрофических факторов и белков, препятствующих апоптозу нейронов.

Увеличение синтеза белка и усиление нейрогенеза

Ноотропные средства активируют геном нейронов, увеличивают синтез ДНК, РНК, информационных нейропептидов, интенсифицируют их обмен. Препараты этой группы, повышая продукцию нейротрофических факторов, усиливают регенерацию нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе.

Улучшение мозгового кровотока и реологии крови

Ноотропные средства расширяют мозговые сосуды, улучшают кровоток в зонах ишемии мозга (особенно во фронтальной коре и гиппокампе), препятствуют развитию его отека, агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, повышают эластичность эритроцитов и улучшают микроциркуляцию. Никотиновая кислота, входящая в состав пикамилаона<sup>\*</sup>, оказывает прямое сосудорасширяющее и противоатеросклеротическое влияние.

Антиоксидантное действие и увеличение синтеза мембранных фосфолипидов

Ноотропные средства, ингибируя свободнорадикальное перекисное окисление, защищают фосфолипиды мембран нейронов от деструкции, а также ускоряют синтез фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, повышают эластичность клеточной мембраны. В результате такого действия облегчается фиксация следов памяти.

Потенцирование мнемоторных эффектов нейропептидов памяти

Рацетамы пирацетам и фонтурацетам, пирролидоновое кольцо которых не раскрывается с образованием линейной молекулы ГАМК, являются агонистами рецепторов, воспринимающих сигналы от нейропептидов памяти (фрагментов АКТГ, вазопрессина, субстанции Р).

По химическому строению рацетамы близки к циклической форме концевой аминокислоты нейропептидов памяти - пироглутамату и действуют на рецепторы как экзогенные лиганды. Наибольшее значение для мнемоторного действия рацетамов имеет аллостерическая активация АМРА-рецепторов в коре больших полушарий и гиппокампе. Ноотропные средства можно отнести к классу ампакинов.

#### ПРИМЕНЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Показаниями к назначению ноотропных средств служат различные нарушения ЦНС.

- Олигофрения, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей, профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска.

- Атеросклероз мозговых сосудов, дисциркуляторная и гипертоническая энцефалопатия, острые нарушения мозгового кровообращения и их последствия.

- Мнестические нарушения при алкоголизме, наркомании, эпилепсии, нейроинфекциях.

- Посттравматические острые и хронические поражения головного мозга.

- Астения и депрессия при соматических, неврологических и психических заболеваниях.

- Тяжелый стресс с переутомлением, нарушением психической и социальной адаптации, синдром хронической усталости.

- Центральное, периферическое и постконтузионное головокружение.

- Кортикальная миоклония, нарушения равновесия.

- Кома сосудистой, токсической или травматической этиологии.

Таким образом, ноотропные средства применяют при нарушениях высших функций головного мозга, вызванных патологическими процессами или стрессовым воздействием физических, химических, биологических и социальных факторов. Иногда ноотропные средства принимают здоровые люди, когда в условиях экстремальной нагрузки необходимо повысить умственную работоспособность, концентрацию внимания, продуктивность работы, организованность, способность к планированию и принятию решений, скорость извлечения следа памяти и объем запоминаемого, провести коррекцию суточных биоритмов. Эффективность терапии зависит от возраста пациента: чем он моложе, тем лучше ответ на лечение.

Пирацетам оказывает мнемнотропное, стрессопротективное и противотревожное действие, поскольку связывается с активированными при страхе и тревоге бензодиазепиновыми рецепторами. Противотревожный эффект повышает эмоциональную реактивность в условиях конфликтной ситуации. Таким образом, пирацетам является дневным анксиолитиком. Его считают средством выбора при экзаменационном стрессе, когда имеют значение ноотропные свойства. Антиагрегантное действие пирацетама выражено не меньше, чем у ацетилсалициловой кислоты. При внутривенном или внутримышечном введении пирацетам уменьшает угнетение ЦНС у больных, находящихся в состоянии сопора и комы.

Пирацетам полностью всасывается при приеме внутрь, не взаимодействует с пищей, не связывается с белками плазмы, накапливается в коре больших полушарий, базальных ганглиях и мозжечке. Около 95% дозы выводится в неизменном виде почками в течение 30 ч.

Фонтурацетам по антиамнестическому и противогипоксическому действию в 20-25 раз превосходит пирацетам, оказывает тимоаналептическое, психостимулирующее, противотревожное, противосудорожное, анальгетическое, анорексигенное действие, повышает устойчивость к стрессу, тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает в крови концентрацию антител к белку миелина. Эффекты фонтурацетама развиваются быстрее, чем действие пирацетама. Фонтурацетам стабилизирует внутриглазное давление после его нормализации у больных открытоугольной глаукомой. Полностью всасывается из кишечника при приеме внутрь, элиминируется с мочой и желчью в неизменном виде. Фонтурацетам рекомендован космонавтам для повышения физической и умственной работоспособности.

Пикамилон<sup>\*</sup> уменьшает активность MAO и ацетилхолинэстеразы, активирует антиоксидантные системы головного мозга, отличается умеренным противотревожным действием со стимулирующим компонентом, значительно улучшает мозговое кровообращение, препятствует прогрессированию атеросклероза; как ингибитор ГАМК-аминотрансферазы повышает в головном мозге содержание ГАМК.

Пиритинол увеличивает проницаемость ГЭБ для глюкозы, жирных кислот, ацетата и аминокислот, стимулирует их окисление с образованием АТФ в нейронах, уменьшает концентрацию лактата, создает условия для протекания метаболических процессов без увеличения потребности в кислороде, а также стимулирует синтез белка и облегчает поступление ионов натрия в нейроны. Под влиянием пиритинола в головном мозге увеличиваются содержание ацетилхолина и дофамина, количество и чувствительность холинорецепторов, он препятствует гибели холинергических нейронов. Пиритинол также является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, ассоциированных с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами.

Пиритинол занимает промежуточное положение между ноотропными средствами и психостимуляторами. Он активирует идеаторную и моторную сферы деятельности, увеличивает физическую выносливость. Назначение этого ноотропного средства в геронтологической практике ограничено из-за выраженного психостимулирующего эффекта.

Гамма-аминомасляная кислота представляет собой ГАМК в чистом виде. Наряду с мнемнотропным действием уменьшает ЧСС и АД у больных артериальной гипертензией, ускоряет пробуждение при коме, нормализует концентрацию глюкозы в плазме при гипергликемии, оказывает умеренное противосудорожное действие при эпилепсии.

Фенильное производное ГАМК аминокислоты фенилмасляная кислота (фенибут<sup>\*</sup>) является агонистом ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, стимулирует выделение ГАМК и ингибирует ГАМК-аминотрансферазу. Оказывает выраженное мнемнотропное действие, проявляет свойства слабого анксиолитика с анальгетической, противосудорожной и миорелаксирующей активностью, потенцирует действие веществ, угнетающих ЦНС. Дополнительными показаниями к назначению аминокислоты служат операции и болезненные диагностические процедуры, заикание, тик, спастичность.

Меклофеноксат расщепляется в печени с образованием п-хлорфеноксисуксинной кислоты (синтетический аналог ауксина растений) и диметиламиноэтанола (активный антиоксидант). Меклофеноксат оказывает мнемнотропное, нейропротективное и психостимулирующее действие. Активирует транспорт глюкозы через ГЭБ и окислительное фосфорилирование с образованием АТФ в нейронах, стабилизирует мембраны митохондрий, облегчает

синаптическую передачу и увеличивает число холинорецепторов. В эксперименте способствует исчезновению гранул липофусцина (нейроны старых животных мало отличаются от нервных клеток молодых животных). Диметиламиноэтанол используют в качестве ноотропного и антиастенического средства под названием деанола ацеглумат.

Гопантенная кислота - кальциевая соль D-гомпантотеновой кислоты, у которой фрагмент β-аланина замещен на ГАМК. В норме содержание гомпантотеновой кислоты в головном мозге составляет 0,5-1% количества ГАМК. Она служит резервной формой ГАМК. Для гопантеновой кислоты характерны выраженные мнемоторные, противосудорожные и противотревожные свойства, способность уменьшать реакцию на болевое раздражение. Это ноотропное средство усиливает окисление жирных кислот, окислительное декарбоксилирование α-кетокислот в головном мозге, стимулирует реакции цикла трикарбоновых кислот, оказывает гипохолестеринемическое действие.

Семакс - фрагмент АКТГ 4-10 с введенной стабилизирующей группой (пролил-глицин-пролил), состоит из 7 аминокислот, не обладает гормональной активностью. Регулирует экспрессию генов нейротрофических факторов. Влияет на процессы, связанные с обучением и формированием памяти. Улучшает внимание при обучении и анализе информации, консолидацию следа памяти, адаптацию к гипоксии и церебральной ишемии. Вводят интраназально, 60-70% дозы всасывается со слизистой оболочки полости носа, быстро распределяется во все органы и ткани, проникает через ГЭБ, в крови быстро метаболизируется и выводится из организма.

Ноопепт\* представляет собой дипептид, структурно-конформационный аналог пирацетама и конечного фрагмента вазопрессина. Блокирует кальциевые и калиевые каналы нейронов, ослабляет нейротоксическое действие глутаминовой кислоты, оказывает мнемоторное, антиастеническое, мягкое психостимулирующее, антиоксидантное, тромболитическое и противовоспалительное действие.

Производное сукцината антиоксидант мексидол\* оказывает мнемоторное, нейропротективное, противотревожное, антистрессорное и противосудорожное действие, уменьшает гипоксию и дефицит функций ЦНС при старении. Мексидол прямо тормозит свободнорадикальные процессы и активирует фермент антиоксидантной защиты супероксиддисмутазу. Повышает в мембранах нейронов содержание полярных фракций липидов, ингибирует сфингомиелиназу и препятствует активации сфингомиелинового цикла, что сопровождается меньшим образованием церамида - индуктора апоптоза нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе. Нормализует функционирование ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепинового комплекса, холинорецепторов, рецепторов серотонина, облегчают синаптическую передачу. Противогипоксический эффект мексидола обусловлен активацией энергосинтезирующей функции митохондрий.

Ноотропные средства хорошо переносятся больными. У отдельных пациентов, получающих пирацетам, пикамилон\*, пиритинол или меклофеноксат, возникают раздражительность, беспокойство, инсомния, тревога, диспепсические нарушения, аллергические реакции. Пирацетам иногда вызывает обострение стенокардии у людей пожилого возраста. Больным сахарным диабетом необходимо учитывать большое количество сахара в составе гранул пирацетама. Прием гамма-аминомасляной кислоты может сопровождаться рвотой, чувством жара, колебаниями АД. Меклофеноксат усиливает бред и галлюцинации у лиц с психическими заболеваниями, провоцирует аритмию (диметиламиноэтанол - антагонист холина в синтезе ацетилхолина). При лечении гопантеновой кислотой описан синдром, аналогичный синдрому Рейе (энцефалопатия и жировая дистрофия печени). Это тяжелое осложнение обусловлено нарушением метаболизма карнитина. Ноопепт\* повышает АД у больных артериальной гипертензией.

Пирацетам противопоказан при острой почечной недостаточности, сахарном диабете (в форме гранул), детям до одного года. Пикамилон\* не назначают на фоне острых и хронических заболеваний почек, пиритинол и меклофеноксат - при психическом возбуждении, нейроинфекциях, эпилепсии и других судорожных состояниях.

Терапия ноотропными средствами нецелесообразна при стойком и значительном нарушении психической деятельности и интеллекта.

## Лекция 32. АНАЛЕПТИКИ (ТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Аналептики (от греч. *ana* - «движение вверх», *lepticos* - «способный воспринимать») тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. Тонизирование - более широкое понятие, отражающее способность любых лекарственных средств нормализовать угнетенные функции.

В современной практике analeптики применяют редко, так как они неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде, усугубляют гипоксию нейронов, при длительном применении истощают их функциональные резервы, в больших дозах могут вызывать судороги.

Применение analeптиков с осторожностью возможно при асфиксии новорожденных, утоплении, гипотензивных состояниях центрального генеза, в посленаркозном периоде. Аналептики применяют также при динамических расстройствах мозгового кровообращения (обмороке), нарушении сердечной деятельности.

Механизм действия analeптиков изучен недостаточно. Лекарственные средства этой группы:

- облегчают деполяризацию нейронов, повышая проницаемость натриевых и кальциевых каналов;
- увеличивают лабильность нервных центров и частоту разрядов последствия;
- укорачивают латентный период рефлексов;
- проявляют антагонизм с тормозящими медиаторами ЦНС: бемеград и пикротоксин<sup>▲</sup> ослабляют действие ГАМК, кофеин - аденозина, стрихнин и секуринин - глицина.

Аналептики учащают и углубляют дыхание, побуждая угнетенный дыхательный центр к работе. Они повышают чувствительность нейронов дыхательного центра к углекислому газу, ионам водорода, а также к рефлекторным стимулам от каротидных клубочков, хеморецепторов сосудов и болевых окончаний кожи.

Аналептики классифицируют согласно механизму тонизирующего действия на дыхательный центр.

- Аналептики - прямые стимуляторы нейронов дыхательного центра: бемеград, кофеин, этимизол<sup>▲</sup>.
- Аналептики рефлекторного действия - н-холиномиметики: лобелин, цитизин.
- Аналептики прямого и рефлекторного действия: камфора, никетамид.

Аналептики кратковременно (минуты, часы) тонизируют дыхательный центр, при их повторном введении дыхательный центр истощается, возникают судороги. Наибольшую практическую ценность имеют analeптики с несильным, но относительно длительным эффектом и достаточной терапевтической шириной (кофеин, этимизол<sup>▲</sup>, камфора, никетамид).

Аналептики, тонизируя сосудодвигательный центр, повышают тонус резистивных артериол и емкостных венул, увеличивают венозный возврат крови к сердцу, вторично повышают сердечный выброс. Кофеин и камфора прямо активируют сердечную деятельность.

Бемеград, кофеин, камфора и никетамид оказывают пробуждающее антинаркотическое действие. Они уменьшают степень угнетения ЦНС, способствуют прояснению сознания, улучшают координацию движений. Пробуждающий эффект развивается только в тех случаях, когда депрессия ЦНС не достигает уровня наркоза, сознание полностью не выключено (нетяжелые отравления снотворными средствами, анксиолитиками, этанолом, опиоидными анальгетиками).

Остановимся подробнее на фармакологическом действии и клиническом применении некоторых analeптиков. Кофеин был рассмотрен ранее как психостимулятор со свойствами analeптика (см. главу 30).

### КАМФОРА

Камфора является кетоном терпенового ряда (триметилбициклопентанон). Ее тонизирующий эффект обусловлен наличием оксогруппы. Предшественник L-камфоры борнеол, имеющий вместо оксогруппы гидроксил-радикал, оказывает седативное и снотворное действие.

В молекуле камфоры присутствуют 2 асимметричных атома углерода в местах разветвления колец, поэтому она имеет 2 оптически активных изомера: природный правовращающий D-стереоизомер и полусинтетический левовращающий L-изомер. Источниками D-камфоры служат растения-камфороносы: камфорный лавр (*Cinnamomum camphora*, 92% деревьев культивируются на острове Тайвань) и камфорный базилик (*Ocimum menthaefolium*), произрастающий в Северо-Восточной Африке и на юге Аравии.

Природная камфора известна многие столетия благодаря своим ценным лечебным свойствам и легкости выделения. Впервые о камфоре упоминает Аэций из Амиды в IV в., сведения о терапевтических эффектах камфоры содержатся в арабских рукописях VI в. Название камфора происходит от слова из классического индийского языка санскрит *kamapur*, что значит «белая».

В медицинской практике применялась природная D-камфора. Ее монополю производила Япония, которая в 1895 г. после войны с Китаем захватила остров Тайвань. В 1870-х гг. был открыт первый пластический материал - целлулоид, состоящий из камфоры и целлюлозы. Камфору стали применять в качестве стабилизатора при производстве бездымного пороха. Япония, воспользовавшись повышенным спросом, резко подняла цену на природную камфору. Это привело к созданию оригинальных способов получения и организации производства полусинтетической камфоры в России, странах Западной Европы и США.

Первый способ получения L-камфоры из лапок пихты сибирской (*Abies sibirica*) предложил в 1903-1907 гг. петербургский врач П.Г. Голубев - ученик С.П. Боткина. По методу Голубева борнилацетат (эфирное пихтовое масло) с помощью едкого натра превращают в борнеол (R-OH), а затем борнеол окисляют азотной кислотой в L-камфору (R=O). Такой препарат загрязнен окислами азота и пригоден только для применения в технике, но не в качестве лекарственного средства. В начале 1930-х гг. ученые-химики г. Новосибирска разработали оригинальный способ получения высокоочищенной L-камфоры из эфирного масла пихты сибирской. По этому способу борнеол окисляют в L-камфору методом каталитического дегидрирования с использованием в качестве катализаторов углекислых солей никеля и меди. С 1934 г. выпускается высокоочищенная L-камфора для парентерального введения.

Заведующий кафедрой фармакологии в Томском медицинском институте академик АМН СССР Н.В. Вершинин и его ученики (профессора Шадурский К.С., Думенова Е.М., Саратиков А.С.) установили механизм действия камфоры, доказали в 3-4 раза большую терапевтическую активность L-камфоры по сравнению с действием D-изомера и внедрили L-камфору в медицинскую практику.

Фармакологические свойства камфоры

Камфора оказывает местное, рефлекторное и резорбтивное действие.

При местном применении камфора проявляет раздражающие, анальгетические, противомикробные (подавляет размножение пневмококка) и инсектицидные (репеллент против вшей, блох, моли) свойства.

Камфора, раздражая нервные окончания кожи и слизистых оболочек, вызывает сегментарные (трофические) и отвлекающе-обезболивающий рефлекс. Масляный и спиртовой 10% растворы камфоры и камфорную мазь применяют для втирания в кожу при бронхите, радикулите, невралгии, ревматизме.

После подкожного введения камфоры в масляном растворе максимальная концентрация в крови достигается через 20-30 мин. Лучшие растворители камфоры - персиковое и абрикосовое масла. На месте инъекции возможно развитие асептического воспаления - олеомы (для профилактики место введения масляных растворов согревают с помощью грелки). Частично камфора выделяется из организма в неизменном виде бронхиальными железами, оказывая раздражающее отхаркивающее действие. Большая часть введенной дозы окисляется цитохромом P-450 и в виде глюкуроноидов элиминируется с мочой. Камфора не кумулирует, инъекции ее масляных растворов можно проводить 5-6 раз в сутки.

Камфора повышает чувствительность дыхательного центра к углекислому газу, ионам водорода и рефлекторным воздействиям с хемо-рецепторов сосудов и болевых окончаний кожи. Слабее активизирует сосудодвигательный центр. В токсических дозах вызывает клонико-тонические судороги, возбуждая моторные зоны коры больших полушарий и центров среднего

мозга; неадекватно увеличивает потребность нейронов в кислороде, вызывает гипоксию головного мозга.

Камфора оказывает антиаритмическое и кардиотоническое действие, блокирует холинорецепторы сердца. Антиаритмический эффект обусловлен повышением автоматизма синусного узла. Потенциалы действия синусного узла подавляют эктопические очаги возбуждения в проводящей системе сердца и сократительном миокарде.

Кардиотоническое действие камфоры направлено на усиление сердечных сокращений при декомпенсации миокарда. Камфора сенсibiliзирует  $\beta$ -адренорецепторы сердца к действию норадреналина и адреналина, а также препятствует окислению катехоламинов, повышая выделение из эритроцитов аминокислот с антиоксидантными свойствами.

Камфора стимулирует гликолиз и аэробное окисление, повышает сопряженность окисления и фосфорилирования, увеличивает синтез АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце. Умеренно повышает потребность сердца в кислороде, но обеспечивает адекватную доставку кислорода, расширяя коронарные сосуды.

Камфора суживает расширенные сосуды органов брюшной полости, так как активирует сосудодвигательный центр, но расширяет мозговые и коронарные сосуды за счет миотропного спазмолитического действия.

В настоящее время применяют препараты оптически неактивной камфоры (рацемической смеси D- и L-стереоизомеров), не уступающей по терапевтической эффективности L-изомеру. Рацемическую камфору получают из соснового скипидара.

Резорбтивные эффекты камфоры используют в комплексной терапии острой и хронической сердечной недостаточности, сосудистого коллапса, интоксикаций депрессантами ЦНС, инфекционных заболеваний. Камфора противопоказана при эпилепсии и склонности к судорожным реакциям.

Сульфокамфокаин<sup>▲</sup> - комплексный препарат сульфокамфорной кислоты и прокаина, хорошо растворим в воде, используют для подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций. При применении сульфокамфокаина<sup>▲</sup> необходимо учитывать нежелательные эффекты прокаина (аллергические реакции, гипотензивное действие).

#### ЭТИМИЗОЛ<sup>▲</sup>

Этимизол, созданный ленинградским фармакологом академиком АМН СССР Сергеем Викторовичем Аничковым (1892-1981), представляет собой молекулу кофеина с разомкнутым пиримидиновым кольцом (антифеин). Он обладает уникальными свойствами: сочетает седативное влияние на кору больших полушарий с мягким тонизирующим действием на дыхательный центр без последующего истощения его функции. Этимизол<sup>▲</sup> улучшает долговременную память и настроение, не влияет на сосудодвигательный центр, редко провоцирует судороги.

В нейронах этимизол<sup>▲</sup> улучшает биоэнергетику, повышает синтез ДНК, РНК и белка. Рецептором этимизола<sup>▲</sup> является многофункциональная протеинкиназа СК2 (казеинкиназа II), локализованная в ядре и способная к миграции в цитоплазму. Активированная этимизолом<sup>▲</sup> ядерная протеинкиназа СК2 катализирует АТФ- и ГТФ-зависимое фосфорилирование транскрипционного комплекса и факторов сборки/ ремоделирования хроматина. Этимизол<sup>▲</sup> «открывает» хроматин и увеличивает его доступность для активаторов транскрипции. «Открытое» состояние хроматина облегчает экспрессию генов при обучении и способствует консолидации долговременной памяти. Противогипоксический и энерготропный эффекты этимизола<sup>▲</sup> обусловлены активацией гликогенсинтазы с последующим усилением гликолиза.

Негеномное действие этимизола<sup>▲</sup> направлено на цитозольные формы протеинкиназы СК2. Их активация приводит к фосфорилированию ионных каналов, рецепторов гормонов, сигнальных молекул, молекул клеточной адгезии. Под влиянием этимизола<sup>▲</sup> увеличивается входящий ток  $Ca^{2+}$  по ионным каналам, активируемым NMDA-рецепторами. Ионы кальция вызывают выделение норадреналина из пресинаптических окончаний. Этимизол<sup>▲</sup> также активирует холинацетилтрансферазу нейронов и повышает синтез ацетилхолина.

Этимизол<sup>▲</sup>, стимулируя секрецию гипоталамусом кортикотропин-релизинг-гормона, ослабляет синдром отмены глюкокортикоидов, подавляет аллергические реакции, нормализует

синтез сурфактанта в легких. При язвенной болезни этимизол\* активирует синтез белка и процессы регенерации в слизистой оболочке желудка.

Показания к применению этимизола\*: дыхательные расстройства у новорожденных (профилактически вводят женщинам с преждевременно начавшимися родами), нарушения дыхания при инфекционных заболеваниях, посленаркозное угнетение ЦНС, синдром отмены глюкокортикоидов.

Этимизол\* хорошо переносится, лишь в редких случаях вызывает тошноту и другие симптомы диспепсии, головокружение, беспокойство, инсомнию. Противопоказан при психомоторном возбуждении.

#### ОТРАВЛЕНИЕ СТРИХНИНОМ

Стрихнин - алкалоид чилибухи (рвотный орех, *Strychnos nux-vomi-ca*), произрастающей в Юго-Восточной Азии. Стрихнин состоит из пиперазинового, пирролидинового и индольного колец. Наряду со стрихнином в чилибухе присутствует бруцин. Содержание обоих веществ составляет примерно 2,5%. В XVI в. стрихнин появился в Германии и был популярен как яд для крыс, в медицине его начали применять два века спустя. В настоящее время стрихнин имеет только токсикологическое значение.

Стрихнин возбуждает все отделы ЦНС, в наибольшей степени - спинной мозг. Он выступает в роли конкурентного антагониста тормозящего медиатора глицина и блокирует постсинаптические глициновые рецепторы в спинном и головном мозге. В спинном мозге глицин выделяется клетками Реншо. Эти вставочные нейроны получают возбуждающий сигнал от холинергических коллатералей мотонейронов и осуществляют реципрокное торможение. Блокада тормозящих синапсов, усиливая поток нервных импульсов в различных афферентных путях, стимулирует рефлекторные ответы.

В малых дозах стрихнин активирует рефлекторные реакции спинного мозга, усиливает и уравнивает процессы торможения и возбуждения в коре больших полушарий, тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, увеличивает мышечный тонус и двигательные функции, улучшает деятельность тазовых органов. Кроме того, стрихнин повышает остроту зрения и слуха (улучшает реагирование центральных звеньев анализаторов на слабые стимулы), повышает общий жизненный тонус, увеличивает тонус гладких мышц, аппетит, секреторную активность пищеварительных желез, половую потенцию.

Стрихнин, активируя центр блуждающего нерва, вызывает брадикардию и снижает атриовентрикулярную проводимость. Он суживает сосуды брюшной полости и кожи, повышает АД.

Стрихнин хорошо всасывается из кишечника и подкожной жировой клетчатки. Выводится с мочой в неизменном виде (20%) и в виде окисленных метаболитов. Подвергается материальной кумуляции.

В токсических дозах стрихнин полностью подавляет процессы торможения в спинном мозге, вызывает «разлитое» возбуждение в его сегментах, что приводит к возникновению тонических судорог в ответ на любые афферентные сигналы, причем мышцы-антагонисты (сгибатели и разгибатели) сокращаются одновременно.

В картине отравления стрихнином различают досудорожную и судорожную стадии. В досудорожной стадии повышаются рефлекторная возбудимость спинного мозга и напряжение скелетной мускулатуры.

В тонических судороги последовательно вовлекаются мимические мышцы (сардоническая улыбка), жевательные мышцы (тризм), мышцы конечностей, межреберные мышцы и в последнюю очередь - диафрагма. У человека мышцы-разгибатели более мощные, поэтому при тетанусе (генерализованных тонических судорогах) тело выгнуто дугой. Эта поза получила название «опистотонус» (от греч. *opisthen* - «назад», *tonos* - «напряжение»). Судорожный приступ сопровождается остановкой дыхания и сильной мышечной болью.

Остановка дыхания приводит к дефициту энергии в двигательных центрах ЦНС с последующим прекращением судорог и возобновлением дыхательных движений. В дальнейшем припадки становятся продолжительнее, а межприступный период - короче. Смерть наступает после 2-5 приступов тетануса. Летальная доза стрихнина для взрослых составляет 50-100 мг.

Терапия отравления стрихнином направлена на прекращение судорог и поддержание дыхания. Больному создают полный сенсорный покой. Тетанус купируют с помощью ингаляционного наркоза, затем вводят внутривенно бензодиазепиновые анксиолитики диазепам или феназепам\*. Они усиливают ГАМК-ергическое торможение, которое компенсирует дефицит глицинергического торможения (физиологический прямой неконкурентный антагонизм). После прекращения судорог промывают желудок с активированным углем и калия перманганатом.

## **Раздел V. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

### **Лекция 33. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ. НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

#### **СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ**

Сердечные гликозиды (от греч. *glykys* - «сладкий») - безазотистые соединения растительного происхождения, обладающие кардиотоническим действием. Благодаря этому эффекту их применяют для лечения ХСН.

ХСН - группа различных по механизму развития патологических состояний, при которых сердце постепенно утрачивает способность обеспечивать необходимый уровень кровоснабжения органов и тканей. Самая распространенная форма - сердечная недостаточность, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка. При этом уменьшается сердечный выброс, возрастают преднагрузка, ЧСС, ОЦК, возникают артериальная вазоконстрикция, гипертрофия и ремоделирование миокарда. Для ХСН характерен дисбаланс нейрогуморальных факторов: повышается секреция вазопрессина (АДГ), норадреналина, адреналина, эндотелинов, ренина, цитокинов, уменьшается секреция NO, простаглицина и эндотелиального гиперполяризующего фактора. Компенсированное состояние больных с начальными проявлениями ХСН поддерживают натрийуретические пептиды. По мере прогрессирования заболевания их концентрация в крови увеличивается (преимущественно мозгового натрийуретического пептида), что оценивают как неблагоприятный прогностический признак, указывающий на опасность острой сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Сердечные гликозиды в настоящее время получают из следующих лекарственных растений: наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*, Западная Европа), наперстянки крупноцветковой (*Digitalis grandiflora*, европейская часть России, Северный Кавказ, Урал), наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*, Балканский полуостров, Молдавия, Приднестровье), строфанта Комбе (*Strophanthus kombe*, древовидная лиана Восточной Африки).

Лечебные свойства растений, содержащих сердечные гликозиды, были известны в Древнем Египте. За 1600 лет до н.э. морской лук (*Urginea maritima*, Средиземноморье) использовали как рвотное, слабительное, противовоспалительное и мочегонное средство.

Применение сердечных гликозидов в научной медицине началось в конце XVIII в. В 1785 г. издана монография английского врача Уильяма Уитеринга (1741-1799) «Сообщение о наперстянке и некоторых лечебных сторонах ее действия: заметки из практики при лечении отеков и некоторых других заболеваний». Сведения о лечебном действии листьев наперстянки Уитеринг почерпнул из списка трав, которые применяла знахарка из графства Шропшир. Уитеринг назначал порошок или настой листьев наперстянки пурпуровой 163 пациентам, страдавшим «водяжкой». Он впервые описал правила сбора наперстянки и приготовления лекарственных форм, указал дозу порошка листьев наперстянки (0,12-0,36 г 2 раза в сутки) и схему применения («назначать до появления признаков интоксикации, а затем отменять на некоторое время»). В книге также перечислены симптомы дигиталисной интоксикации (рвота, возбуждение, нарушение цветового зрения, недержание мочи, брадикардия, судороги), поставлен вопрос о необходимости индивидуального подхода к лечению. Уитеринг установил, что наперстянка усиливает сердечные сокращения, а ее мочегонный эффект при «водяжке» является вторичным. В 1875 г. Освальд Шмидеберг выделил гликозид наперстянки -

дигитоксин. Длительное время препараты наперстянки применяли при отеках сердечного и внесердечного происхождения, даже для лечения туберкулеза и плеврита. В начале XX в. препараты наперстянки стали назначать больным с фибрилляцией предсердий. В России изучение наперстянки как сердечного средства начал в 1785 г. хирург С.А. Рейх.

Освоение географических ареалов растительного мира способствовало открытию новых гликозидсодержащих растений. В 1865 г. Дэвид Ливингстон и Дэвид Кирк описали брадикардическое действие африканского стрельного яда из семян строфанта гладкого. Врач экспедиции, Кирк, обратил внимание на изменение работы своего сердца каждый раз, когда чистил зубы зубной щеткой, лежавшей в сумке рядом с образцами яда из строфанта. В этом же году профессор Петербургской медико-хирургической академии Евгений Венцеславович Пеликан представил доказательства специфического действия на сердце строфанта, а год спустя - олеандра. В 1885-1890 гг. английский ученый Томас Фрезер выделил строфантин-К.

В конце XIX в. крупнейшим центром изучения сердечных гликозидов стала клиника Сергея Петровича Боткина, в которой экспериментальную лабораторию возглавлял Иван Петрович Павлов. Ученики Боткина и Павлова установили благоприятное влияние на кровообращение горицвета (Бубнов Н.А.), морозника (Чистович Н.Я.) и кендыря (Соколов Д.А.).

В 1896 г. основатель кафедры фармакологии Томского университета Павел Васильевич Буржинский установил, что гликозид периплоцин, выделенный химиком Э.А. Леманом из корня обвойника греческого, действует на сердце подобно гликозидам наперстянки, описал переходную и токсическую фазы интоксикации сердечными гликозидами.

В 1920-е гг. заведующий кафедрой фармакологии Томского университета и затем Томского медицинского института Николай Васильевич Вершинин предложил заменить западноевропейскую наперстянку пурпуровую отечественной наперстянкой крупноцветковой. Во время Великой Отечественной войны ученые Томского медицинского института - фармакологи Н.В. Вершинин, Евгения Михайловна Думенова и терапевт Дмитрий Дмитриевич Яблоков - ввели в медицинскую практику препараты желтушника, оказывающие, подобно строфантину-К, лечебное действие при острой сердечной недостаточности.

Молекулы сердечных гликозидов состоят из двух частей - сахаристой (гликон) и несакхаристой (агликон), соединенных эфирной связью.

Гликоны влияют преимущественно на фармакокинетику сердечных гликозидов. Они представлены сахарами, широко распространенными в природе (D-глюкозой, D-фруктозой, D-ксилозой, L-рамнозой), а также сахарами, входящими в состав только сердечных гликозидов (D-дигитоксозой, D-цимарозой, D-олеандрозой). Сердечные гликозиды со специфическими сахарами медленнее метаболизируются в печени, поэтому действуют дольше. У гликозидов наперстянки крупноцветковой, шерстистой и олеандра к сахарам присоединены остатки уксусной кислоты.

Сердечные гликозиды, содержащиеся в растениях, называют первичными (генуинными). В процессе сушки и хранения растений от сердечных гликозидов отщепляется одна молекула глюкозы, при этом образуются вторичные сердечные гликозиды (рис. 33-1-33-3).



Рис. 33-1. Химический состав гликозидов наперстянки пурпуровой



Рис. 33-2. Химический состав гликозидов наперстянки крупноцветковой и наперстянки шерстистой

## Гликозиды строфанта Комбе



Рис. 33-3. Химический состав гликозидов строфанта Комбе

Агликоны сердечных гликозидов определяют в основном биологическую активность, но также влияют на фармакокинетику. Так, от количества гидроксильных групп в агликонах зависит их полярность и, соответственно, растворимость в липидах и воде. Агликоны имеют стероидную структуру с цисконфигурацией колец. Метильные и альдегидные группы в стероидном кольце усиливают кардиотоническое действие.

Важное значение для фармакодинамики сердечных гликозидов имеет ненасыщенное лактоновое кольцо, присоединенное в положении C<sub>17</sub> стероидного ядра. Сердечные гликозиды с пятичленным лактоновым кольцом получили название «карденолиды». Вещества, включающие шестичленное лактоновое кольцо, относят к классу буфаденолидов. Карденолидами являются большинство сердечных гликозидов. Буфаденолиды обнаружены в морском луке, морознике и секрете кожных желез лягушек и жаб (*Bufo* - род жаб). Амфибии в эволюции стали синтезировать сердечные гликозиды как средства защиты от хищников и для регуляции водно-солевого обмена через кожу. Буфаденолиды в большом количестве синтезируются в организме

амфибий, мигрирующих между ареалами с различным содержанием натрия хлорида в воде, из засушливых мест обитания в районы с высокой влажностью.

Эндогенные кардиотонические стероиды - карденолид убаин и буфадиенолиды маринобуфагенин и его предшественник телоцинобуфагин - идентифицированы в крови и моче млекопитающих и человека. Эти вещества, блокируя  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу сердца, почек и гладких мышц, усиливают сердечные сокращения, поддерживают гомеостаз ионов натрия и натрийурез, суживают сосуды. Они также активируют путь клеточной сигнализации, ответственный за развитие гипертрофии и фиброза миокарда. Убаин является нейрогормоном, активирует центральную РАС, что сопровождается повышением функций симпато-адреналовой системы. Убаин при участии РАС увеличивает выделение маринобуфагенина. Разрабатываются методы купирования преэклампсии и гипертонического криза с помощью высокоочищенных антител к маринобуфагенину.

Фармакодинамика

Действие на миокард

Сердечные гликозиды оказывают положительное ино- и тонотропное действие и отрицательное хроно- и дромотропное действие.

*Положительное инотропное (кардиотоническое, систолическое) действие*

При отсутствии сердечной недостаточности сердечные гликозиды одновременно с увеличением сократительной функции миокарда вызывают брадикардию и спазм периферических артерий, поэтому минутный объем крови снижается, а усиление сердечной деятельности направлено на преодоление повышенного сосудистого сопротивления и не сопровождается улучшением кровоснабжения органов.

При ХСН сердечные гликозиды нормализуют увеличенный симпатический тонус, препятствуют избыточному образованию ренина, ангиотензина II и катехоламинов, благодаря чему снижают ЧСС, способствуют расширению артерий с уменьшением их сопротивления. В итоге усиление сокращений декомпенсированного миокарда улучшает кровоснабжение органов.

Под влиянием сердечных гликозидов систола становится более энергичной и короткой, кривая Франка-Старлинга (зависимость силы сокращений сердца от давления или объема крови в полости желудочков) сдвигается вверх и влево. Таким образом, при лечении ХСН увеличение фракции выброса обусловлено не повышенным растяжением мышечных волокон (тоногенной дилатацией), а увеличением сократимости миокарда. Это имеет терапевтическое значение, так как при выраженной дилатации левого желудочка (конечный диастолический объем - более 260 мл) или повышении конечного диастолического давления в его полости свыше 18-20 мм рт.ст. механизм Франка-Старлинга перестает действовать. Дальнейшее переполнение желудочков кровью вызывает уменьшение сердечного выброса, митральную регургитацию, увеличивает потребность сердца в кислороде.

Сердечные гликозиды усиливают сокращения изолированных папиллярных мышц, верхушки миокарда, сердца эмбриона, когда еще не сформировались проводящая система и нервный аппарат.

Основное значение в механизме кардиотонического действия сердечных гликозидов имеет изменение электролитного обмена миокарда (рис. 33-4).

Сердечные гликозиды повышают в кардиомиоцитах содержание свободных ионов кальция. Как известно,  $\text{Ca}^{2+}$  поступает в кардиомиоциты по потенциалозависимым каналам L-типа при деполяризации сарколеммы во время систолы. Поступившие в саркоплазму ионы высвобождают ионы кальция из саркоплазматического ретикулума (депо, в котором  $\text{Ca}^{2+}$  связан с белком кальсеквестрином). При достижении концентрации ионов кальция в саркоплазме более  $10^{-6}$  М активируются образование актомиозина в миофибриллах и АТФаза миозина.

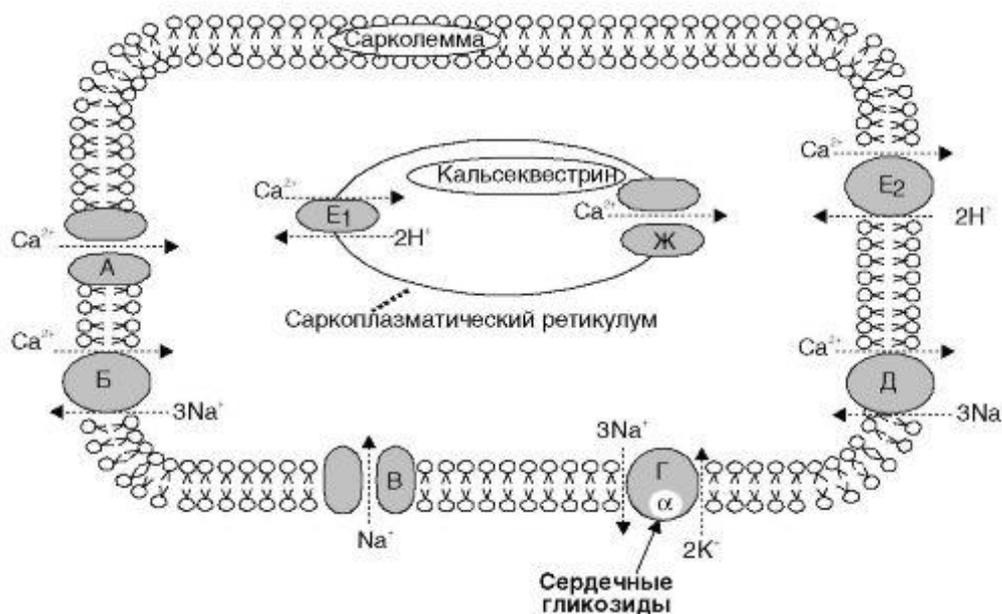


Рис. 33-4. Влияние сердечных гликозидов на обмен электролитов в миокарде: А - кальциевый канал L-типа в сарколемме; Б -  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (во время деполяризации); В - натриевый канал; Г -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимая АТФаза; Д -  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (во время потенциала покоя); Е<sub>1</sub>, Е<sub>2</sub> -  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая АТФаза; Ж - кальциевый канал саркоплазматического ретикулама

Реполаризацию сарколеммы (восстановление потенциала покоя) осуществляет  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимая АТФаза. Этот фермент удаляет из кардиомиоцитов три иона натрия, вошедших при деполяризации, в обмен на возврат в саркоплазму двух ионов калия. Транспорт ионов происходит активно, против электрохимического градиента с использованием энергии АТФ.

Во время реполяризации ионы кальция возвращаются в саркоплазматический ретикулум и удаляются во внеклеточную среду при участии  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы.

Дополнительным механизмом регуляции концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах служит работа  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Во время деполяризации он удаляет из кардиомиоцитов три вошедших иона натрия и пропускает в цитоплазму ион кальция. Во время реполяризации другой  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник способствует поступлению в кардиомиоциты трех ионов натрия и выводит ион кальция. Транспорт ионов натрия происходит по электрохимическому градиенту.

В терапевтических дозах сердечные гликозиды обратимо и частично (примерно на 35%) блокируют фосфорилированную форму  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы, связываясь лактоновым кольцом с сульфгидрильными группами  $\alpha$ -субъединицы фермента на внешней поверхности сарколеммы. Ионы калия дефосфорилируют  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу, что ослабляет блокирующий эффект сердечных гликозидов.

Блокада  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы сердечными гликозидами сопровождается накоплением ионов натрия в кардиомиоцитах. Вследствие этого во время реполяризации нарушается функционирование  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, так как снижается электрохимический градиент для ионов натрия. Ионы кальция задерживаются в кардиомиоцитах, компенсаторно увеличивается их вход в саркоплазматический ретикулум. При последующей деполяризации этот дополнительный фонд  $\text{Ca}^{2+}$  поступает из саркоплазматического ретикулама в саркоплазму и повышает образование актомиозина.  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая АТФаза резистентна к действию сердечных гликозидов в терапевтических дозах.

Сердечные гликозиды устраняют дефицит ионов калия в кардиомиоцитах, вызванный избыточной при ХСН секрецией минералокортикоида альдостерона. Сердечные гликозиды ликвидируют гиперальдостеронизм:

- уменьшают секрецию ренина - стимулятора РАС;
- улучшают кровоснабжение печени, что способствует ускорению инактивации альдостерона;
- подавляют синтез альдостерона в надпочечниках по принципу отрицательной обратной связи (имеют структурное сходство с гормоном).

Только при интоксикации сердечными гликозидами возникает дефицит ионов калия в миокарде (гипокалигемия), так как нарушается возврат этих ионов в кардиомиоциты из-за выраженной блокады  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы.

У большинства больных ХСН сердечные гликозиды не повышают кислородный запрос миокарда, так как уменьшают тахикардию и растяжение левого желудочка остаточным объемом крови, улучшают утилизацию глюкозы, лактата, пирувата, повышают сопряженность окисления и фосфорилирования, облегчают синтез макроэргов и гликогена. Только при внутривенном введении в больших дозах больным нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда с распространенным атеросклерозом аорты и ее крупных ветвей сердечные гликозиды вызывают спазм периферических и коронарных сосудов, ухудшают кровоснабжение миокарда и повышают потребность сердца в кислороде. *Положительное тонотропное действие*

Сердечные гликозиды препятствуют миогенной дилатации желудочков при ХСН. При их применении утрачивается значение тоногенной дилатации в обеспечении адекватного сердечного выброса, улучшаются биоэнергетика и синтез гликогена в миокарде.

*Отрицательное хронотропное (диастолическое) действие*

Сердечные гликозиды в терапевтических дозах нормализуют ЧСС, устраняя тахикардию.

При ХСН тахикардия является вторым после тоногенной дилатации адаптационным механизмом, направленным на поддержание минутного объема крови. Однако укорочение диастолы при тахикардии ухудшает кровоснабжение сердца и истощает его энергетические ресурсы.

Тахикардия у больных ХСН развивается на фоне снижения парасимпатического и увеличения симпатического тонуса. Низкий сердечный выброс сопровождается ослаблением артериального барорефлекса (баро-рецепторы аорты и каротидного синуса поддерживают нормальный тонус блуждающего нерва и подавляют симпатическую активность). Симпатическую активацию вызывает раздражение барорецепторов правого предсердия и вен застойным объемом крови (рефлекс Бейнбриджа). В крови больных ХСН увеличены концентрация вазопрессина (АДГ), адреналина, норадреналина, активность ренина и ангиотензина II.

Сердечные гликозиды при ХСН восстанавливают нормальное соотношение парасимпатического и симпатического влияний на сердце: повышают парасимпатический тонус и снижают симпатический. Кардиотонический эффект сердечных гликозидов, создавая мощную пульсовую волну крови в период систолы левого желудочка, усиливает артериальный барорефлекс. Нервные импульсы от артериальных барорецепторов повышают тонус блуждающего нерва. Кроме того, сердечные гликозиды сенситизируют барорецепторный механизм в каротидном синусе, увеличивают выделение ацетилхолина из холинергических окончаний в сердце. Они также устраняют рефлекс Бейнбриджа, увеличивая венозный возврат.

Сердечные гликозиды в эквивалентных дозах обладают примерно одинаковым кардиотоническим действием, но отличаются по выраженности отрицательного хронотропного эффекта. В наибольшей степени ЧСС снижается под влиянием гликозидов наперстянки - дигитоксина, дигоксина и ланатозида Ц.

При тахикардии на фоне тампонады сердца и перикардита, когда отсутствует систолическая дисфункция, сердечные гликозиды не влияют на ЧСС.

*Отрицательное дромотропное действие*

Сердечные гликозиды замедляют проведение потенциалов действия в атриовентрикулярном узле, так как повышают влияние блуждающего нерва и прямо удлиняют рефрактерный период. Напротив, они укорачивают рефрактерный период кардиомиоцитов предсердий и волокон Пуркинье в желудочках.

При фибрилляции предсердий сердечные гликозиды вызывают «дробление» волн мерцания, что увеличивает поток потенциалов действия через атриовентрикулярный узел с последующим снижением проводимости.

*Действие на гемодинамику*

Сердечные гликозиды оказывают благоприятное влияние на гемодинамику у больных ХСН.

- Увеличивают минутный объем крови благодаря усилению сердечных сокращений и несмотря на ликвидацию тахикардии.
- Нормализуют АД.
- Вызывают разгрузку венозной части большого круга кровообращения, снижают венозное давление.
- Уменьшают остаточный объем крови, диастолическое давление в левом желудочке и напряжение его стенки.
- Снижают давление в сосудах малого круга кровообращения, что уменьшает риск отека легких, улучшает газообмен и увеличивает насыщение крови кислородом (становятся менее выраженными цианоз, одышка, гипоксия тканей, метаболический ацидоз).

- Ускоряют кровоток.

Мочегонное действие

Сердечные гликозиды уменьшают ОЦК и ликвидируют отеки у больных ХСН, увеличивая объемный кровоток в почках и ускоряя фильтрацию. Они также подавляют секрецию альдостерона и вазопрессина (АДГ), вследствие чего ослабляют реабсорбцию ионов натрия и воды, сохраняют в организме ионы калия.

Сердечные гликозиды не оказывают мочегонного действия при отеках, не связанных с ХСН.

Фармакокинетика

Фармакокинетика сердечных гликозидов зависит от их физико-химических свойств. Неполярные сердечные гликозиды хорошо растворяются в липидах и легко преодолевают клеточные мембраны, полярные сердечные гликозиды растворяются в воде и имеют низкую способность к проникновению через мембраны.

Сердечные гликозиды накапливаются в скелетной мускулатуре, в миокард поступает не более 1% введенной дозы. У истощенных больных с плохо развитой мускулатурой и у детей концентрация сердечных гликозидов в крови относительно выше.

В крови сердечные гликозиды депонированы в связи с белками. При тиреотоксикозе связывание сердечных гликозидов возрастает, напротив, при гипотиреозе оно снижается. Соответственно концентрация свободной фракции в крови людей, страдающих патологией щитовидной железы, ниже или выше, чем у здоровых лиц. Дигоксин проникает через плаценту.

Элиминация сердечных гликозидов происходит путем биотрансформации и экскреции неизмененных веществ или их метаболитов с мочой или желчью.

По фармакокинетическим параметрам сердечные гликозиды можно разделить на 3 группы.

Неполярные липофильные сердечные гликозиды

Дигитоксин содержит только одну гидроксильную группу в стероидном ядре.

При приеме внутрь в кровь всасывается 95-97% дозы дигитоксина. С белками плазмы прочно связано 95-97% молекул, поэтому проникновение в миокард происходит медленно. Низкое содержание белков в крови детей и больных гепатитом или нефрозом уменьшает связанную фракцию дигитоксина, что сказывается на эффективности препарата и скорости элиминации. Снижение доли связанной фракции всего на 1% увеличивает активную свободную фракцию почти вдвое.

Дигитоксин полностью реабсорбируется в почечных канальцах и подвергается энтерогепатической циркуляции, обладает выраженной способностью к материальной кумуляции. Коэффициент элиминации (часть дозы, элиминируемая за сутки) составляет всего 7%. Для удаления из организма дигитоксин окисляется в печени в более полярный дигоксин.

Дигитоксин назначают внутрь. Его кардиотонический эффект наступает через 1,5-2 ч, однократно введенная доза покидает организм только спустя 14-21 сут.

Сердечные гликозиды промежуточной полярности и липофильности

Дигоксин содержит два гидроксила в стероидном ядре.

Биодоступность дигоксина составляет 70-80%, с белками плазмы связано 20-40% молекул, проникновение в миокард более быстрое, чем у дигитоксина.

У 10% людей в кишечнике присутствует бактерия *Eubacterium lentum*, превращающая дигоксин в неактивное соединение. Это может стать причиной толерантности. Всасывание

дигоксина в кишечнике ограничивается его интенсивным удалением из эпителия в просвет кишечника гликопротеином Р.

Дигоксин выводится с мочой в неизменном виде, умеренно кумулирует, коэффициент его элиминации равен 20%.

Лекарственные средства дигоксин и ланатозид Ц принимают внутрь (начало действия - через 40-60 мин) или вводят внутривенно (начало действия - через 10-20 мин). Полная терапевтическая доза элиминируется в течение 5-7 сут.

Дигоксин является наиболее широко применяемым препаратом сердечных гликозидов благодаря проведению широкомасштабных контролируемых клинических исследований его эффективности, «удобной» фармакокинетики и доступной методике определения концентрации в крови. Ланатозид Ц обладает меньшей биодоступностью (40-60%) и слабым кардиотоническим эффектом.

Полярные водорастворимые сердечные гликозиды

Строфантин-К содержит 2 гидроксила и альдегидную группировку в агликоне. При приеме внутрь строфантин-К практически не всасывается (биодоступность - 3-8%). В крови он незначительно связывается с белками. Быстро проникает в миокард. Выводится в неизменном виде с мочой и желчью, слабо кумулирует. Коэффициент элиминации строфантина-К - 40%.

Строфантин-К вводят внутривенно. Его кардиотоническое действие наступает через 3-10 мин. Полная терапевтическая доза элиминируется в течение 2-3 сут.

Параметры фармакокинетики, начало и продолжительность действия сердечных гликозидов приведены в табл. 33-1, 33-2.

Пути введения

При назначении сердечных гликозидов внутрь необходимо учитывать их раздражающее действие и инактивацию кишечной микрофлорой и пищей (рекомендуют прием через 1,5 ч после еды). У больных с застоем крови в системе воротной вены всасывание сердечных гликозидов в кишечнике существенно замедляется, однако по мере ликвидации застойных явлений биодоступность возрастает, что потребует коррекции дозы.

Таблица 33-1. Фармакокинетические параметры препаратов сердечных гликозидов

препарат	биодоступность, %	печеночная элиминация, %	вязь с белками, %	коэффициент элиминации, %	период элиминации, ч	кумуляция
дигитокс	5-97	16	5-97		68-192	++
дигокси	0-80	8	0-40	0	0-40	+
ланатози	0-60	7	0-25	0	8-36	+
строфан	8		0	0	0-24	

Таблица 33-2. Начало, максимум и продолжительность действия препаратов сердечных гликозидов

препарат	пути введения	начало действия, мин	максимум действия, ч	продолжительность присутствия в организме кратно введенной дозы, сут
дигитокс	внутрь	0-120	12	4-21
дигоксин	внутрь внутривенно	5-60 10-20	5-2 0,75-2	6 5-6
ланатози	внутрь внутривенно	0-60 15-20	5-4,5 1-2	7 5-7
строфант	внутривенно	10	5-1,5	3

Сердечные гликозиды редко вводят внутривенно, только в неотложных случаях. При внутривенном вливании следует помнить о быстром создании в крови высоких концентраций сердечных гликозидов. Это увеличивает опасность передозировки и интоксикации. Для равномерного распределения в организме сердечные гликозиды вводят медленно, в течение 3-5 мин, в 10-20 мл 5% раствора глюкозы\*.

Сердечные гликозиды не вводят внутримышечно из-за опасности некроза.

Применение сердечных гликозидов

Показания к применению и критерии эффективности

В настоящее время единственным сердечным гликозидом для лечения ХСН является дигоксин. Его назначают внутрь или реже внутривенно следующим категориям больных.

- Больным ХСН в сочетании с постоянной тахисистолической формой фибрилляции предсердий.

- Больным ХСН III-IV функционального класса, вызванной систолической дисфункцией левого желудочка, если малоэффективна терапия ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторами или мочегонными средствами.

Эффективность терапии дигоксином оценивают согласно следующим критериям.

- Уменьшается выраженность клинических симптомов ХСН - одышки, цианоза, периферических отеков.

- Снижается ЧСС до 60-70 в минуту (в покое).

- Повышается толерантность к физической нагрузке (сердечный ритм учащается до 120 в минуту на фоне умеренной физической нагрузки).

- На ЭКГ удлиняется до нормы интервал *P-P*, умеренно удлиняется интервал *P-Q*, сокращается комплекс *QRS*, снижается сегмент *ST*.

- Улучшается внутрисердечная и системная гемодинамика.

- Терапевтическая концентрация в плазме, определенная радиоиммунным методом, составляет 1-2 нг/мл (токсическая концентрация - 2,0-2,5 нг/мл).

Обычно начальная и поддерживающая дозы дигоксина составляют 0,125-0,25 мг/сут. Больным старше 70 лет, пациентам с заболеваниями почек или низкой массой тела назначают 0,125 мг в сутки или через сутки.

Противопоказания к применению

Абсолютные противопоказания:

- отравление сердечными гликозидами или подозрение на него;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- аллергические реакции (бывают редко). Относительные противопоказания:
- выраженная синусовая брадикардия (пульс менее 50 в минуту);
- фибрилляция предсердий с редким ритмом (мерцательная бради-аритмия);
- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (потенциалы действия из-за сниженной атриовентрикулярной проводимости распространяются по дополнительному пути, создавая опасность пароксизмальной тахикардии);

- атриовентрикулярная блокада I степени;

- желудочковые аритмии;

- синдром гиперчувствительности барорецепторов аорты и каротидного синуса;

- ХСН с фракцией выброса более 45%;

- хроническая недостаточность правого желудочка;

- диастолическая сердечная недостаточность;

- ИБС (особенно нестабильная стенокардия и состояние после инфаркта миокарда);

- обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии;

- гипокалиемия;

- гиперкальциемия;

- почечная недостаточность;

- тяжелые заболевания легких (дыхательная недостаточность II-III степени).

Гликозидная интоксикация

Интоксикация сердечными гликозидами различной степени тяжести возникает у 5-15% больных, принимающих эти препараты. Сердечные гликозиды обладают малой широтой

терапевтического действия. Симптомы интоксикации условно делят на кардиальные и внекардиальные.

Кардиальные симптомы. Нарушения со стороны сердца возникают в 51-90% случаях интоксикации сердечными гликозидами и характеризуются сменой двух стадий - переходной и токсической.

В переходной стадии возникает брадикардия, замедляется атриовентрикулярное проведение. Эти нарушения обусловлены рефлекторным повышением тонуса блуждающего нерва. Увеличивается пульсовое давление.

В токсической стадии возвращаются симптомы сердечной недостаточности, появляются коронарная недостаточность и аритмия:

- желудочковая экстрасистолия по типу би- и тригеминии;
- желудочковая аритмия типа «пируэта»;
- непароксизмальная тахикардия из атриовентрикулярного узла;
- пароксизмальная предсердная тахикардия в сочетании с атриовентрикулярной блокадой;
- остановка синусного узла с замещающим ритмом из атриовентрикулярного узла;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени.

В токсической дозе сердечные гликозиды, блокируя  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу на 60% и более, вызывают гипокалигистию - дефицит ионов калия в кардиомиоцитах. Гипокалигистия в сочетании с задержкой ионов натрия в клетках уменьшает поляризацию сарколеммы и отрицательный потенциал покоя. Это нарушает последующую деполяризацию и ослабляет сокращение миофибрилл.

Гипокалигистия отрицательно сказывается на синтезе макроэргов, гликогена, белка, способствует развитию внутриклеточного ацидоза и внеклеточного алкалоза.

В области миофибрилл значительно увеличивается содержание ионов кальция, поскольку нарушаются функционирование  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника во время реполяризации и удаление ионов кальция из-за блокады  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы.

Мембранная  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимая АТФаза разных отделов сердца проявляет неодинаковую чувствительность к сердечным гликозидам. Они в 2,5 раза сильнее блокируют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу проводящей системы, чем соответствующий фермент сократительного миокарда. По этой причине в картине интоксикации ведущую роль играют нарушения сердечного ритма. Избыточное поступление в клетки проводящей системы ионов кальция, а также выделение под их влиянием норадреналина из симпатических окончаний сопровождается появлением эктопических очагов автоматизма, способных к спонтанной деполяризации.

Ионы кальция препятствуют развитию диастолы (возникает гиподиастолия), повреждают лизосомы и высвобождают ферменты, вызывающие некроз миокарда.

Ослабление систолы и неполноценная диастола ухудшают изгнание крови из полостей желудочков, что затрудняет субэндокардиальный кровоток и усугубляет ишемию миокарда.

Сердечные гликозиды в токсических дозах увеличивают тонус вен и артерий. Рост пред- и постнагрузки на сердце ускоряет развитие декомпенсации.

Внекардиальные симптомы. Внекардиальные симптомы интоксикации сердечными гликозидами: диспепсические (у 75-90% больных), неврологические (30-90%), смешанные (37%) и редко встречаемые (тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм).

Диспепсические нарушения возможны в нескольких вариантах.

- Анорексия в результате накопления норадреналина в пищевом центре гипоталамуса.
- Тошнота и рвота, вызванные действием избытка дофамина на триггерную зону рвотного центра и ядро солитарного тракта.
- Спастическая боль в животе и диарея на фоне повышенного тонуса блуждающего нерва.
- Некроз кишечника из-за спазма сосудов брыжейки.

Неврологические проявления интоксикации обусловлены блокадой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы нейронов центральной и периферической нервной системы. При этом нарушаются выделение и кругооборот нейромедиаторов. У пострадавших появляются:

- утомление, головная боль, мышечная слабость;
- страх, бред, галлюцинации, судороги;

- микро- и макropsия, ксантопсия (предметы кажутся окрашенными в желтый или зеленый цвет), выпадение полей зрения.

Лечение гликозидной интоксикации. Прежде всего необходимо отменить препарат сердечного гликозида и другие лекарственные средства, повышающие концентрацию сердечных гликозидов в крови и чувствительность к ним (хинидин, амиодарон). Для успешной терапии определяют концентрацию электролитов в крови и проводят мониторинг ЭКГ. Назначают 50-100 г активированного угля (физический антагонист), в том числе при введении сердечных гликозидов внутривенно, так как они подвергаются энтерогепатической циркуляции.

Наибольшую сложность представляет купирование аритмий, вызванных сердечными гликозидами в токсических дозах. Антиаритмическая терапия включает следующие мероприятия:

- ликвидацию гипокалиемии и уменьшение связывания сердечных гликозидов с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазой [при концентрации ионов калия в плазме ниже 4 мэкв/л вводят внутривенно препараты калия одновременно с его проводниками через мембраны, например, калия и магния аспарагинат (аспаркам<sup>®</sup>, панангин<sup>®</sup>) или поляризирующую смесь<sup>1</sup>];

- связывание ионов кальция в крови, чтобы уменьшить их поступление в кардиомиоциты (внутривенно натрия цитрат);

- назначение антиаритмических средств, не снижающих атриовентрикулярную проводимость и сократительную функцию сердца (внутривенно лидокаин, фенитоин);

- уменьшение аритмогенного действия норадреналина (при тахикардии вводят внутривенно  $\beta$ -адреноблокаторы);

- химическую инактивацию сердечных гликозидов в крови с помощью внутримышечного введения донатора сульфгидрильных групп димеркаптопропансульфоната натрия (унитиол<sup>®</sup>) или внутривенного вливания Fab-фрагментов специфических антител к дигоксину и дигитоксину;

- электроимпульсную терапию при неэффективности медикаментозного лечения.

#### НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нестероидное кардиотоническое средство производное пиридазинона левосимендан усиливает сердечные сокращения. Он блокирует фосфодиэстеразу III и вызывает накопление в миокарде цАМФ, а также является сенситизатором кальция. В начале систолы левосимендан связывается с тропонином и повышает его сродство к ионам кальция. Связывание с  $\text{Ca}^{2+}$  изменяет конформацию тропонина. Этот белок отодвигает нить тропомиозина с освобождением головки миозина для взаимодействия с актином. Во время диастолы снижение концентрации ионов кальция способствует разрыву связи левосимендана с тропонином. Левосимендан оказывает противовоспалительное действие в миокарде, препятствует апоптозу кардиомиоцитов.

<sup>1</sup> Поляризирующая смесь представляет собой раствор калия хлорида в 5% растворе глюкозы<sup>®</sup> с добавлением препаратов инсулина и аскорбиновой кислоты.

Левосимендан увеличивает ударный и минутный объем сердца, умеренно повышает ЧСС. Расширяет коронарные и периферические артерии, так как активирует АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц и тормозит выделение эндотелина-1. Уменьшает АД, преднагрузку, постнагрузку и давление в малом круге кровообращения, повышает доставку кислорода к миокарду, усиливает почечный кровоток.

Для левосимендана характерна линейная фармакокинетика. Его биодоступность составляет 85%, связь с белками плазмы - 98%. Левосимендан конъюгирует в печени с глутатионом с образованием неактивного метаболита, который выводится с мочой и желчью. Период полуэлиминации левосимендана - 1 ч. Через 24 ч постоянной внутривенной инфузии 5% введенной дозы левосимендана трансформируется в активный метаболит OR-1896. Концентрация этого вещества нарастает в течение 4 сут. OR-1896 выводится в неизменном виде с периодом полуэлиминации 75-80 ч. В итоге после внутривенного введения левосимендан оказывает действие в течение 6-24 ч.

При внутривенном введении левосимендан замедляет прогрессирование левожелудочковой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда, улучшает гемодинамику при острой сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом. Условием к применению

левосимендана служит отсутствие тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД выше 85 мм рт.ст.).

Побочные эффекты левосимендана отмечаются у 2-6% пациентов. Особенно они выражены в первые 3 дня применения. Левосимендан может вызывать головную боль, головокружение, тошноту, артериальную гипотензию, тахикардию, трепетание и фибрилляцию предсердий, экстрасистолию, гипокалиемию. Привыкание и синдром отдачи не характерны.

При ХСН применяют также антагонисты цитокинов в связи с доказанным участием цитокинов в патогенезе этого заболевания. Установлено, что в крови больных ХСН III-IV функционального класса содержание фактора некроза опухоли- $\alpha$  возрастает в 12 раз по сравнению с его концентрацией у здоровых людей. В наибольшей степени содержание этого цитокина увеличивается у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями декомпенсации, выраженной кахексией и повышенной активностью РАС. При ХСН интенсивно образуются также другие провоспалительные цитокины - интерлейкины-1 и -6.

Провоспалительные цитокины синтезируются в кардиомиоцитах при увеличении конечнодиастолического давления в левом желудочке, а также в скелетных мышцах в ответ на гипоксию и перекисное окисление, вызванные снижением сердечного выброса. Третьим источником цитокинов служат иммунокомпетентные клетки, несущие рецепторы CD4. В них цитокины образуются под влиянием бактериальных эндотоксинов, поступающих в системный кровоток через поврежденную в результате венозного застоя стенку кишечника.

Цитокины оказывают отрицательное инотропное действие и нарушают эндотелийзависимое расширение артериол. Еще более опасны их долговременные необратимые эффекты: разрушение внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, ремоделирование сердца (необратимая дилатация желудочков, гипертрофия), усиление апоптоза кардиомиоцитов и скелетной мускулатуры.

Имеются первые сообщения о клинических исследованиях при тяжелой ХСН у пациентов с кахексией ингибитора синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  пентоксифиллина и ингибитора активности этого цитокина этанерцепта.

## Лекция 34. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антиаритмические средства применяют для ликвидации или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений различной этиологии. Их подразделяют на лекарственные средства, устраняющие тахиаритмии, и средства, эффективные при брадиаритмиях. Нарушения сердечного ритма нередко служат жизненным показанием к неотложной терапии с помощью антиаритмических средств. В последние годы был установлен парадоксальный факт, что антиаритмические средства могут вызывать опасные аритмии. Это ограничивает их применение при аритмиях с минимальными клиническими проявлениями.

В 1749 г. было предложено принимать хинин при «упорных сердцебиениях». В 1912 г. к Карлу Фридриху Венкебаху (1864-1940), известному немецкому кардиологу, описавшему блокаду Венкебаха, обратился купец по поводу приступа сердцебиения. Венкебах поставил диагноз фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), но объяснил больному, что ее купирование лекарственными средствами не представляется возможным. Купец выразил сомнение в медицинской компетентности кардиологов и решил лечиться самостоятельно. Он принял 1 г порошка хинина, который в те времена имел репутацию средства от всех болезней. Через 25 мин ритм сокращений сердца нормализовался. С 1918 г. правовращающий изомер хинина - хинидин - по рекомендации Венкебаха введен в медицинскую практику.

В нормальных условиях функцию водителя сердечного ритма выполняют Р-клетки (от первой буквы англ. словосочетания *Pace maker* - «водитель ритма») синусного узла, обладающие автоматизмом - способностью спонтанно генерировать потенциалы действия. Мембранный потенциал Р-клетки постоянно меняется и проходит 4 фазы.

- Фаза 4 - медленная спонтанная диастолическая деполяризация в результате ионных токов: входа ионов кальция, входа ионов натрия по f-каналам (от англ. *funny* - «странные»),  $Na^+/Ca^{2+}$ -обмена.

- Фаза 0 - положительный потенциал действия 20-30 мВ после достижения пороговой деполяризации в фазе 4.
- Фаза 1 - ранняя быстрая реполяризация: кратковременный выходящий калиевый ток, вход анионов хлора.
- Фаза 2 - плато реполяризации: сначала входящий деполяризующий кальциевый ток уравновешивается выходящим реполяризующим калиевым током задержанного выпрямления, затем кальциевые каналы быстро инактивируются и сохраняется только выход ионов калия.
- Фаза 3 - завершающая реполяризация, обусловленная выходом ионов калия.

В реполяризации участвуют АТФазы.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимая АТФаза выводит во внеклеточную среду три иона натрия и возвращает в клетки два иона калия.  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая АТФаза удаляет ионы кальция во внеклеточную среду и вызывает их депонирование в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях.

Во время потенциала покоя быстрые натриевые и медленные кальциевые каналы закрыты (закрыты наружные активационные и внутренние инактивационные ворота), при деполяризации каналы открываются (открыты оба типа ворот), в период реполяризации ионные каналы находятся в инактивированном состоянии (наружные ворота открыты, внутренние - закрыты).

Потенциалы действия от Р-клеток распространяются по проводящей системе предсердий, атриовентрикулярному узлу и внутрижелудочковой системе волокон Гиса-Пуркинье (в направлении от эндокарда к эпикарду). В проводящей системе сердца клетки длинные и тонкие, имеют редкие латеральные связи. Потенциалы действия проводятся в 2-3 раза быстрее вдоль клеток, чем в поперечном направлении. Скорость проведения потенциалов действия в предсердиях составляет 1 м/с, в желудочках - 0,75-4,0 м/с.

В проводящей системе здорового сердца дистальнее синусного узла, спонтанная деполяризация протекает значительно медленнее, чем в синусном узле, и не сопровождается возникновением потенциалов действия. В сократительном миокарде спонтанная деполяризация не развивается. Клетки проводящей системы и сократительного миокарда возбуждаются потенциалами действия наиболее быстрого центра автоматизма - синусного узла.

В атриовентрикулярном узле потенциалы действия обусловлены медленным входом ионов кальция и быстрым входом ионов натрия, в системе Гиса-Пуркинье желудочков - быстрым входом ионов натрия.

Скорость спонтанной деполяризации (фаза 4) зависит от тонуса вегетативной нервной системы. При усилении симпатических влияний повышается вход ионов кальция и натрия в клетки, что ускоряет спонтанную деполяризацию. Проводимость  $\text{I}$ -каналов повышается под влиянием цАМФ, образование которого стимулирует норадреналин. При увеличении парасимпатической активности интенсивнее выходят ионы калия. Это смещает в отрицательную сторону максимальный диастолический потенциал с замедлением спонтанной деполяризации.

Во время потенциала действия миокард находится в состоянии рефрактерности к раздражению. При абсолютной рефрактерности сердце неспособно к возбуждению и сокращению независимо от силы раздражения (фазы 0-2). Относительный рефрактерный период соответствует фазе 3 мембранного потенциала. В его начале сердце генерирует потенциалы действия в ответ на сильный стимул, в конце - потенциалы действия сопровождаются сокращением.

Для характеристики электрофизиологических свойств сердца и действия антиаритмических средств используют понятие эффективного рефрактерного периода (ЭРП). В течение ЭРП сердце возбуждается, но потенциалы действия не распространяются по проводящей системе.

### ПАТОГЕНЕЗ АРИТМИЙ

Тахиаритмии возникают вследствие нарушений генерации потенциалов действия или циркуляции круговой волны возбуждения.

Нарушение генерации потенциалов действия

У больных аритмией в миокарде появляются эктопические водители ритма, обладающие большим, чем синусный узел, автоматизмом (рис. 34-1).

Потенциалы действия из эктопических очагов вызывают тахикардию и внеочередные сокращения сердца.

«Развязыванию» аномального автоматизма способствует ряд факторов.

- Возникновение или ускорение спонтанной деполяризации: облегчается вход ионов натрия и кальция под влиянием катехоламинов, гипокалиемии, растяжения сердечной мышцы, ишемии.

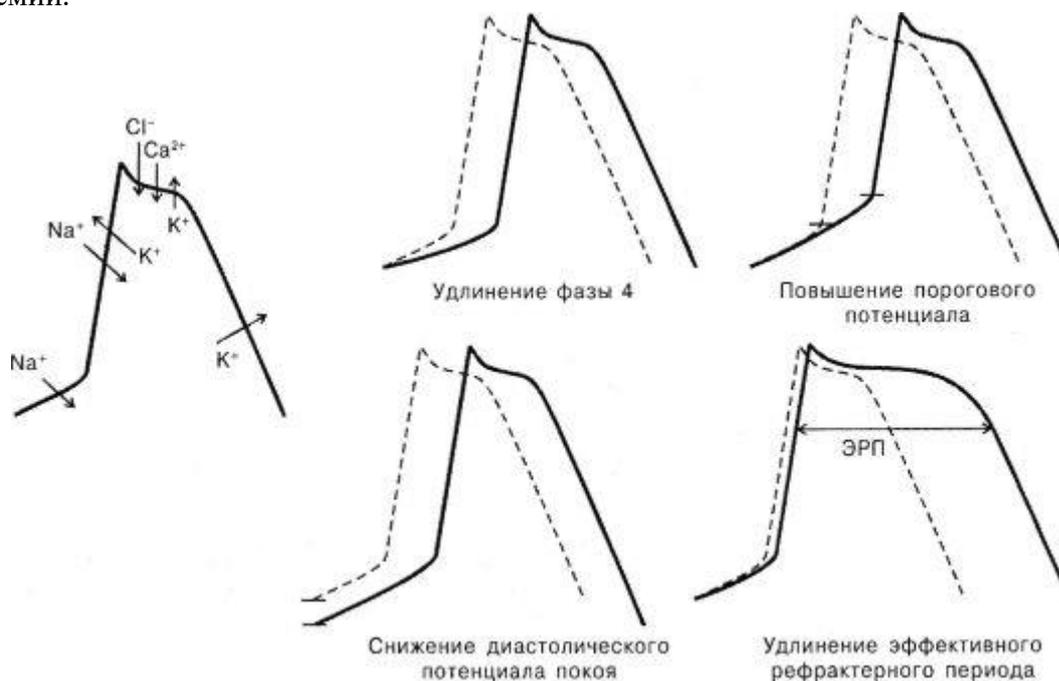


Рис. 34-1. Механизм подавления автоматизма эктопического очага в желудочках сердца под влиянием антиаритмических средств IA класса: пунктир - аритмия, сплошная линия - действие антиаритмических средств

- Уменьшение отрицательного диастолического потенциала покоя: клетки содержат избыток ионов натрия и кальция при гипоксии, блокаде  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазы.

- Укорочение ЭРП: повышается калиевая и кальциевая проводимость мембраны в фазе 2, ускоряется развитие следующего потенциала действия.

- Слабость синусного узла с редкой генерацией потенциалов действия.

- Освобождение проводящей системы из-под контроля синусного узла при блокаде проведения в зоне миокардита, гипертрофии миокарда, инфаркта, кардиосклероза.

Псевдоавтоматизм (триггерная активность) проявляется ранней или поздней следовой деполяризацией. Псевдоавтоматизм отличается от истинного тем, что деполяризация возникает не спонтанно, а вызывается предшествующим потенциалом действия. Ранняя следовая деполяризация, прерывающая фазу 3 трансмембранного потенциала, возникает при брадикардии, низком содержании ионов калия и магния во внеклеточной жидкости, активации  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Она обусловлена входом ионов кальция и натрия, создает опасность желудочковой тахикардии типа «пируэта» (*torsades de pointes*) с удлинённым интервалом  $Q$ - $T$ . Поздняя следовая деполяризация развивается в фазе 4. Этот вид псевдоавтоматизма обусловлен перегрузкой миокарда ионами кальция при тахикардии, ишемии миокарда, стрессе, гликозидной интоксикации.

#### Круговая волна возбуждения

Циркуляции волны возбуждения (от англ. *reentry* - «повторный вход») способствует гетерохронизм - несовпадение продолжительности рефрактерного периода разных участков миокарда. Круговая волна возбуждения, встречая рефрактерную деполяризованную ткань в основном пути проведения, направляется по дополнительному пути, но может вернуться в антидромном направлении по основному пути, если в нем закончился рефрактерный период. Пути для циркуляции возбуждения создаются в пограничной зоне между рубцовой тканью и неповрежденным миокардом. Основная круговая волна распадается на вторичные элементарные волны, которые возбуждают миокард независимо от потенциалов действия

синусного узла. Срок циркуляции волны перед затуханием определяет количество внеочередных сокращений.

Виды, патогенетические механизмы и принципы терапии аритмий представлены в табл. 34-1.

Таблица 34-1. Аритмии и методы их терапии

аритмии	атогенез	еотложная терапия*	оддерживающая терапия*
Фибрилляция предсердий (ательная аритмия)	циркуляция волн возбуждения по «аномальным» путям; абляция вентрикулярного узла → нерегулярные частые сокращения желудочков	Контроль частоты сокращений желудочков: снижение проводимости вентрикулярного узла*. Восстановление нормального ритма: электрическая коверсия***	Контроль частоты сокращений желудочков: снижение проводимости вентрикулярного узла. Поддержание нормального ритма: блокада АТ-каналов, блокада калиевых каналов с восстановлением >1 с
Трепетание предсердий	циркуляция волн возбуждения по «аномальным» путям в предсердиях; нерегулярные частые сокращения желудочков	такая же, как при фибрилляции предсердий	такая же, как при фибрилляции предсердий. Обычно показаны те же средства, влияющие на проводимость вентрикулярного узла). В тяжелых случаях - абляция предсердных путей проведения****
Предсердная пароксизмальная тахикардия	повышенный автоматизм, поздняя реполяризация, циркуляция волн возбуждения в предсердиях	такая же, как при фибрилляции предсердий	такая же, как при фибрилляции предсердий или абляция очага тахикардии
Тахикардия из вентрикулярного узла (пароксизмальная вентрикулярная тахикардия)	циркуляция волн возбуждения в вентрикулярном узле и циркуляция волн возбуждения по «аномальным» путям в циркулирующей его ткани	диаземид; денозина фосфат; снижение проводимости в вентрикулярном узле; повышение тонуса блуждающего нерва: син, фенилэфрин	снижение проводимости в вентрикулярном узле; фенол; абляция

Продолжение 34-1

аритмии	атогенез	еотложная терапия*	оддерживающая терапия*
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: пароксизмальная вентрикулярная тахикардия	циркуляция волн возбуждения по «аномальным» путям	такая же, как при фибрилляции предсердий	блокада калиевых каналов; блокада быстрых натриевых каналов с восстановлением >1 с; абляция
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: фибрилляция предсердий с нарушением проведения по дополнительным путям	очень частые сокращения высокой проводимости по дополнительным путям	электрическая коверсия; диаземид	абляция; блокада калиевых каналов; блокада быстрых натриевых каналов с восстановлением >1 с; применяют лекарственные средства, значительно влияющие на проводимость в вентрикулярном узле)

Селудочковая ардия в отдаленном еде после инфаркта арда	иркуляция волны ждения по краю инфаркта	идокаин, миодарон, рокаиамид; лектрическая ардиоверсия	локада калиевых каналов; локада быстрых натриевых ов; имплантация овертера-дефибриллятора
Селудочковая ардия у больных без ологических нарушений ще	оздня следовая яризация ствие высокого атического а	денозина фосфат, ерапамил, -адреноблока- оры; лектрическая оверсия	ерапамил, β- облокаторы
рибрилляция дочков	иркуляция волны ждения дочках	лектрическая ебрилляция; идокаин, миодарон, рокаиамид	мплантация кардиовертера- бриллятора; блокада вых каналов; локада быстрых натриевых ов

Окончание табл. 34-1

ритмии	атогенез	еотложная терапия*	оддерживающая ия*
рожденное удлинение вала Q-T -желудочковая ардия типа «пируэта»	анная ая яризация	лектрокардиостимуляция ия сульфат	-Адреноблокаторы; рокардиостимуляция

\* Для неотложной терапии антиаритмические средства вводят внутривенно, для поддерживающей терапии - назначают внутрь.

\*\* Проведение потенциалов действия в атриовентрикулярном узле подавляют β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, аденозина фосфат, дигоксин.

\*\*\* Кардиоверсия - воздействие на миокард разряда конденсатора высокого напряжения, что вызывает деполяризацию всего миокарда и прерывает циркуляцию волны возбуждения.

\*\*\*\* Абляция - деструкция очага тахикардии высокочастотными радиоволнами через катетер, введенный в сердце.

#### АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антиаритмические средства классифицируют согласно их влиянию на электрофизиологические свойства миокарда (табл. 34-2).

I класс - блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Антиаритмические средства этой группы блокируют открытые и инактивированные быстрые натриевые каналы, повышают или снижают проницаемость калиевых каналов. Препараты проникают к ионным каналам через поры (гидрофильный путь) или липидный бислой мембран (гидрофобный путь).

Средства I класса подавляют эктопические очаги и в меньшей степени влияют на функции синусного узла. Не влияют на закрытые натриевые каналы в период диастолического потенциала покоя, поэтому в большей степени тормозят деполяризацию в клетках с частыми потенциалами действия. Большая частота деполяризации возникает в зонах ишемии миокарда, на которые антиаритмические средства оказывают преимущественное действие.

Антиаритмические средства I класса (см. рис. 34-1):

- замедляют спонтанную деполяризацию (фаза 4);
- увеличивают отрицательный диастолический потенциал покоя;
- повышают пороговый потенциал, при котором возникает быстрая деполяризация;
- изменяют скорость нарастания потенциала действия (фаза 0);

Таблица 34-2. Антиаритмические средства

Антиаритмическое средство	локада Na <sup>+</sup> - ов		ло а <sup>2</sup> пов	лияние на ативную нервную особенности действия	астота оген- ого вия, %
	остоя а*	ремя ановления блока, с			

класс - блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)						
А - антиаритмические средства, удлиняющие ЭРП						
Лидокаин				блокада α-адренорецепторов, антиадренергическое влияние на сердце	блокирует Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> -зависимую ТФазу	5
Прокаинамид		8		блокада симпатических рецепторов	образует активный метаболит - N-ацетилпрокаинамид	
В - антиаритмические средства, укорачивающие ЭРП****						
Лидокаин	>0	1			местный анестетик	
Фенитоин		2		снижение центрального адренергического тонуса	противоэпилептическое средство	

Продолжение табл. 34-2

Антиаритмическое средство	блокада Na-каналов		ЭРП	α <sup>2</sup> -адренергическое влияние на нервную систему	особенности действия	частота тогенного действия, %	
	длительность действия*	время рефрактерности блока, с					
С - антиаритмические средства, оказывающие разнонаправленное влияние на ЭРП							
Морацизин	=И	0		антихолинергическое действие на сердце	расширяет коронарные и периферические сосуды		
Этацизин	=и	5		***		2	
Пропафенон	=и	1		↑**	блокада β-адренорецепторов	образует активный метаболит - диклопропафенон	5-0
класс - β-адреноблокаторы*****							
Пропранолол					блокада β-адренорецепторов	оказывает отрицательное инотропное действие	и3
I класс - блокаторы калиевых каналов, удлиняющие ЭРП							
Амиодарон		6			блокада α <sup>1</sup> -адренорецепторов	оказывает отрицательное инотропное действие, образует активный метаболит	

Окончание табл. 34-2

Антиаритмическое средство	блокада Na-каналов		ЭРП	α <sup>2</sup> -адренергическое влияние на нервную систему	особенности действия	частота тогенного действия, %
	длительность действия*	время рефрактерности блока, с				
Этотолол		4			блокада β-адренорецепторов	
Ибентан*					антихолинергическое влияние на сердце	
V класс - блокаторы кальциевых каналов*****						
Верапамил						оказывает отрицательное инотропное действие
Другие антиаритмические средства						
Денозина					агонист А <sub>1</sub>	оказывает наиболее

ат			торов	кое действие	
----	--	--	-------	--------------	--

\* Преимущественное влияние на натриевые каналы, находящиеся в открытом (О) или инактивированном (И) состоянии. \*\* ↑- удлинение ЭРП. \*\*\* ↓ - укорочение ЭРП.

\*\*\*\* Оказывают терапевтическое действие при желудочковых аритмиях.

\*\*\*\*\* Удлиняет рефрактерный период в предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье.

\*\*\*\*\* Укорачивает ЭРП в проводящих путях и удлиняет в сократительном миокарде.

\*\*\*\*\* Сведения о β-адреноблокаторах приведены в лекции 12.

\*\*\*\*\* Оказывают терапевтическое действие при суправентрикулярных аритмиях.

- изменяют продолжительность реполяризации и ЭРП;
- препятствуют ранней и поздней следовой деполяризации;
- прекращают циркуляцию круговой волны возбуждения.

Антиаритмические средства, тормозящие быструю деполяризацию в фазе 0, замедляют распространение потенциалов действия по проводящей системе сердца и ослабляют сердечные сокращения. Для влияния на проводимость также имеет значение срок восстановления натриевых каналов после блока. Средства, вызывающие кратковременный (менее 1 с) блок натриевых каналов, не снижают проводимости.

Необходимо учитывать антихолинергический, α-адреноблокирующий и ганглиоблокирующий эффекты антиаритмических средств.

Серьезную проблему представляет аритмогенное действие антиаритмических средств. Оно возникает у 2-15% больных. Например, при трепетании частота сокращений предсердий составляет 300 в минуту, что при атриовентрикулярном проведении 2:1 или 4:1 соответствует ЧСС 75-150 в минуту. Если антиаритмическое средство уменьшает частоту сокращений предсердий до 220 в минуту, атриовентрикулярное проведение доходит до соотношения 1:1, при этом ЧСС повышается до 220 в минуту. Особенно значительно увеличивает атриовентрикулярную проводимость хинидин, оказывающий антихолинергическое действие.

При блоке калиевых каналов удлиняются потенциал действия и ЭРП, что создает опасность ранней следовой деполяризации с развитием желудочковой тахикардии типа «пируэта». Замедление проведения по системе Гиса-Пуркинье желудочков облегчает циркуляцию волны возбуждения.

Грозным осложнением антиаритмической терапии является электромеханическая диссоциация. Она характеризуется клиническими симптомами остановки кровообращения при наличии на ЭКГ сохранной биоэлектрической деятельности миокарда. При этом появляются медленный синусовый или узловой ритм, фибрилляция предсердий с низкой ЧСС, переходящие в идиовентрикулярный ритм и асистолию. Патогенез электромеханической диссоциации обусловлен резким снижением сократимости миокарда, который перестает реагировать на потенциалы действия водителей ритма.

IA класс - блокаторы натриевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период

Антиаритмические средства IA класса при суправентрикулярных и желудочковых нарушениях сердечного ритма:

- замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют открытые натриевые каналы);
- подавляют нарастание потенциала действия в фазе 0;
- удлиняют ЭРП (в предсердиях - на 50%, в желудочках - на 10%), блокируя калиевые каналы в фазах 2 и 3 реполяризации;
- повышают порог ранней следовой деполяризации;
- прекращают циркуляцию волны возбуждения, удлиняя ЭРП в основном проводящем пути (круговая волна не возвращается в антидромном направлении).

Антиаритмические средства IA класса в различной степени снижают проводимость, сократимость миокарда и АД, особенно при парентеральном введении и сопутствующей сердечной недостаточности.

Несмотря на принципиальное сходство механизма действия, антиаритмические средства IA класса различаются по фармакодинамике, фармакокинетике и применению.

Хинидин - правовращающий стереоизомер хинина, алкалоид коры хинного дерева (род *Cinchona*). Применяется в виде сульфата.

Хинидин подавляет вход ионов натрия в фазе 0, ингибирует Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимую АТФазу, ослабляет сердечные сокращения. Проводимость натриевых каналов после блокады восстанавливается примерно через 3 с. Оказывает  $\alpha$ -адреноблокирующий и антихолинергический эффекты, может вызывать артериальную гипотензию и тахикардию. Повышение ЧСС обусловлено уменьшением тормозящего влияния блуждающего нерва на синусный узел. Непостоянно влияет на атриовентрикулярную проводимость, так как вызываемое хинидином прямое удлинение ЭРП атриовентрикулярного узла частично нивелируется антихолинергическим эффектом.

Хинидин хорошо всасывается из кишечника. При приеме внутрь за 30 мин до еды максимальная концентрация в крови достигается спустя 1-3 ч, при приеме через 15 мин после еды - спустя 3-6 ч. Около 80% молекул хинидина связано с кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином. Содержание хинидина в желудочках в 20 раз, а в предсердиях - в 10 раз выше, чем в плазме. Хинидин подвергается интенсивной биотрансформации в печени (один из метаболитов обладает антиаритмическими свойствами), ингибирует изоферменты 2D6 и 3A4. Около 20-30% дозы выводится почками в неизменном виде. Почечная недостаточность способствует кумуляции хинидина (особенно при щелочной реакции мочи). Период полуэлиминации и длительность действия составляют 5-7 ч. Применяют препарат хинидина пролонгированного действия хинипэк<sup>+</sup>. Он состоит из нерастворимой пористой основы, содержащей хинидина бисульфат, который лучше хинидина сульфата растворяется в воде и равномернее выделяется из пористой массы.

Максимальная концентрация хинидина после приема внутрь таблеток длительного действия создается через 3-6 ч, антиаритмический эффект сохраняется 10-12 ч. Таблетки проглатывают, не разжевывая и не рассасывая.

Хинидин обладает широким спектром антиаритмической активности. Его назначают для купирования приступов и курсового лечения трепетания и фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), желудочковой тахикардии и экстрасистолии.

Нежелательные эффекты хинидина - атриовентрикулярная блокада, уменьшение фракции выброса, артериальная гипотензия. Хинидин как холиноблокатор обладает аритмогенным действием. Это опасно возникновением желудочковой тахикардии типа «пируэта» и даже фибрилляции желудочков у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий. Известно рикошетное действие хинидина: подавление аритмии в первые 2 ч после приема и ее усугубление в последующие 2-4 ч.

Хинидин может нарушать зрение и слух, у 30-50% больных вызывает диспепсические расстройства (длительная диарея сопровождается гипокалиемией с опасностью аритмии). При постоянном применении хинидин оказывает гепатотоксическое действие, вызывает синдром системной красной волчанки (боль в мелких суставах, плеврит, пневмония, антинуклеарные антитела, редко - перикардит с тампонадой сердца) и аллергические реакции (крапивницу, лихорадку, фотодерматоз, тромбоцитопеническую пурпуру).

Прокаинамид - производное местного анестетика прокаина. По влиянию на электрофизиологические параметры сердца близок к хинидину, но меньше ослабляет сердечные сокращения и лишен  $\alpha$ -адреноблокирующего и антихолинергического эффектов. Снижает атриовентрикулярную проводимость.

Прокаинамид принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно. Из пищеварительного тракта всасывается 75-96% дозы в течение 15-30 мин, у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью всасывание замедляется. После внутримышечного введения максимальная концентрация в крови достигается спустя 5-30 мин. Связь с белками плазмы - всего 15%.

Около 50% дозы прокаинамида ацетилируется в печени, остальное количество выводится почками в неизменном виде. Период полуэлиминации составляет 3-7 ч, продолжительность антиаритмического эффекта - 3-4 ч. N-ацетилпрокаинамид обладает выраженными антиаритмическими свойствами.

Прокаинамид применяют при пароксизмальном трепетании и фибрилляции предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, для предупреждения расстройств сердечного ритма после операций на сердце, крупных сосудах и легких.

Прокаинамид блокирует симпатические ганглии, поэтому снижает артериальное и венозное давление, может вызывать ортостатический коллапс.

У 25-30% больных при длительной терапии прокаинамидом возникает синдром системной красной волчанки, у 0,2% развивается аплазия костного мозга. При высокой концентрации прокаинамида в крови создается опасность аритмогенного действия (желудочковой тахикардии типа «пируэта»).

Антиаритмические средства IA класса противопоказаны при выраженной синусовой брадикардии, кардиогенном шоке, внутрисердечной, атриовентрикулярной (II-III степени) и внутрижелудочковой блокадах, тяжелой ХСН и артериальной гипотензии (особенно после инфаркта миокарда), заболеваниях печени и почек, повышенной чувствительности. С осторожностью их назначают при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Кроме того, хинидин не назначают при тромбоцитопении, беременности и гликозидной интоксикации (вытесняет дигоксин из связи с белками плазмы и вдвое повышает концентрацию его свободной фракции, ингибирует, подобно сердечным гликозидам, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимую АТФазу миокарда, повышает поступление сердечных гликозидов в головной мозг и усиливает их нейротоксическое действие).

IV класс - блокаторы натриевых каналов, укорачивающие эффективный рефрактерный период

Мембраностабилизирующие средства IV класса лидокаин и фенитоин препятствуют возникновению и прогрессированию желудочковых форм аритмии.

- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют инактивированные и открытые натриевые каналы).
- Не изменяют (лидокаин) или ускоряют (фенитоин) нарастание деполяризации в фазе 0.
- Укорачивают ЭРП, повышая выход ионов калия в фазах 2 и 3.
- Прекращают циркуляцию волны возбуждения, так как устраняют зону «функционального» блока в основном проводящем пути.

Антиаритмические средства IV класса оказывают преимущественное влияние на желудочки. Известно, что в желудочках потенциалы действия имеют большую продолжительность, реполяризация протекает медленно, поэтому натриевые каналы длительно открыты и инактивированы.

Средства IV класса не нарушают проведения потенциалов действия по сердцу и не снижают сократимости миокарда. Проводимость натриевых каналов после блока восстанавливается быстро. Лидокаин обладает свойствами местного анестетика, фенитоин является противоэпилептическим средством.

Лидокаин при приеме внутрь подвергается интенсивной пресистемной элиминации (биодоступность - 15-35%). После внутривенного введения максимальная концентрация в крови достигается «на конце иглы», при внутримышечном введении - через 5-15 мин. В крови 50-80% молекул связано с белками. Хорошо проникает через плаценту (в крови новорожденного концентрация достигает 40-55% уровня в крови матери).

При однократном введении элиминация лидокаина из крови происходит в 2 этапа.

- Сначала концентрация быстро снижается в результате перераспределения в скелетные мышцы и жировую ткань (период полуэлиминации - 8 мин).
- Затем концентрация снижается медленно вследствие биотрансформации в печени (период полуэлиминации - 100-120 мин).

Продукты окислительного N-деалкилирования лидокаина - моно-этилглицилксилонид и глицилксилонид - оказывают слабое антиаритмическое действие, глицилксилонид конкурирует с лидокаином за связь с натриевыми каналами, что ослабляет терапевтический эффект. Оба метаболита могут вызывать рвоту и судороги. Метаболиты и неизмененный лидокаин (10% дозы) выводятся почками. При инфузии в течение суток и дольше, а также при тяжелой сердечной недостаточности и заболеваниях печени клиренс лидокаина снижается втрое.

Лидокаин вливают внутривенно (сначала в виде болюса, затем капельно) для неотложной терапии желудочковой тахикардии и экстрасистолии, вводят внутримышечно для профилактики фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда и гликозидной интоксикации.

Нежелательные эффекты лидокаина : артериальная гипотензия, головная боль, головокружение, сонливость, ухудшение течения сердечной недостаточности. При быстром внутривенном вливании лидокаина возможно развитие судорог.

В токсических дозах лидокаин вызывает тремор, расстройство артикуляции речи, нистагм, дезориентацию, парестезию, потерю сознания.

Лидокаин противопоказан при синдроме слабости синусного узла, брадикардии, атриовентрикулярной блокаде II-III степени, артериальной гипотензии, заболеваниях печени и почек, индивидуальной непереносимости. С осторожностью его назначают больным миастенией, эпилепсией, психическими расстройствами, а также амбулаторно лицам, профессиональная деятельность которых требует высокой психической и двигательной активности.

Фенитоин блокирует инактивированные натриевые каналы, ускоряет проведение потенциалов действия по сердцу, усиливает сократительную функцию миокарда. Уменьшает центральное симпатическое влияние на сердце.

Фенитоин принимают внутрь, при этом он подвергается пресистемной элиминации (биодоступность - 20-50%). Связь с альбуминами плазмы - 90-95%. Стабильный антиаритмический эффект наступает через 6-12 ч. Фенитоин окисляется изоферментами 2C9, 2C19, 3A4 и 3A5, 35-60% дозы выводится с мочой, 40-65% - с желчью. Период полуэлиминации переменный (4-60 ч) и зависит от дозы и степени индукции цитохрома P-450.

Фенитоин применяют при желудочковой аритмии, возникшей на фоне гликозидной интоксикации, общей анестезии, катетеризации сердца и коронарографии, а также при врожденном синдроме удлиненного интервала Q-T, если не эффективны  $\beta$ -адреноблокаторы.

При передозировке фенитоина возникают артериальная гипотензия, трепетание предсердий, атаксия, нистагм, гипертермия, лимфаденопатия, боль в суставах, затрудняется дыхание, нарушается психика. У пациентов, длительно принимавших фенитоин, возможны диспепсия и гиперплазия десен. Фенитоин как индуктор цитохрома P-450 ускоряет инактивацию фолиевой кислоты, витаминов D и K с развитием соответственно макроцитарной анемии, остеопении и геморрагического синдрома.

Фенитоин противопоказан при заболеваниях печени, почек, сердечной недостаточности, миастении, беременности, истощенным больным.

IC класс - блокаторы натриевых каналов, оказывающие разнонаправленное влияние на эффективный рефрактерный период

Антиаритмические средства этой группы - морацизин, этацизин\* и пропафенон - блокируют открытые и инактивированные натриевые каналы.

Отечественное антиаритмическое средство морацизин - структурный аналог антипсихотических средств,  $\omega$ -производное фенотиазина, имеет также свойства антиаритмического средства IV класса. Не нарушает сократимости миокарда, хотя длительно блокирует открытые и инактивированные натриевые каналы, обладает умеренными коронарорасширяющими, спазмолитическими, гипотензивными и антихолинергическими свойствами. К недостаткам морацизина можно отнести выраженную пресистемную элиминацию и в связи с этим низкую (38-50%) биодоступность, а также короткое действие (период полуэлиминации - 0,7-4,1 ч). Один из метаболитов морацизина обладает антиаритмической активностью.

Морацизин вводят внутривенно и внутримышечно для купирования пароксизмальной желудочковой тахикардии и принимают внутрь для профилактики рецидивов этой формы аритмии. Он хорошо переносится, хотя изредка вызывает головокружение, головную боль, онемение языка, кожный зуд, боль в эпигастриальной области, имеет слабые аритмогенные свойства. При внутримышечном введении возможна местная болезненность, недопустимо подкожное введение. Морацизин противопоказан при слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокаде II-III степени, кардиогенном шоке, инфаркте миокарда. Интервал

между приемами морацизина и антидепрессантов группы ингибиторов MAO должен составлять не менее 2 нед.

Этацизин<sup>▲</sup> близок по химическому строению и эффектам к морацизину. По механизму действия его можно отнести к IC и IV классам, так как он блокирует натриевые и кальциевые каналы. Этацизин<sup>▲</sup> удлинит время проведения потенциалов действия и рефрактерный период в предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье.

Этацизин<sup>▲</sup> назначают внутрь и внутривенно при пароксизмальной фибрилляции предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной и постоянной желудочковой тахикардии, в том числе при синдроме Вольффа-Паркинсона-Уайта. Период полуэлиминации и длительность терапевтического эффекта составляют 2,5 ч.

Пропафенон представляет собой смесь D- и L-стереоизомеров. Блокирует натриевые и калиевые каналы в предсердиях и желудочках с медленным восстановлением проводимости после блока. D-изомер является антагонистом  $\beta$ -адренорецепторов, что обеспечивает 40% антиаритмического действия. Укорачивает ЭРП в проводящих путях и удлиняет его в сократительном миокарде. Замедляет проведение потенциалов действия в основных и дополнительных путях предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков.

Пропафенон полностью всасывается из кишечника, подвергается пресистемному метаболизму (биодоступность - 50%). Окисляется изоферментом 2D6 с образованием 5-гидроксипропафенона. Этот метаболит аналогично пропафенону снижает проводимость натриевых каналов, но не блокирует  $\beta$ -адренорецепторы. Период полуэлиминации составляет 4-5 ч, длительность действия - 4-10 ч.

Пропафенон назначают внутрь при трепетании и фибрилляции предсердий пароксизмального типа, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, обусловленной синдромом Вольффа-Паркинсона-Уайта. Пропафенон менее эффективен при желудочковых аритмиях у пациентов с нестабильной стенокардией, кардиосклерозом, после трансмурального инфаркта миокарда.

Побочные эффекты этацизина и пропафенона - блокады и аритмогенное действие (увеличивают частоту сокращений желудочков при трепетании и фибрилляции предсердий, вызывают желудочковую тахикардию типа «пируэта», что повышает летальность). Они также ухудшают течение ХСН, вызывают диспепсические расстройства, головокружение, головную боль, нарушают вкусовые ощущения и зрение. Этацизин<sup>▲</sup> ухудшает коронарный кровоток. Пропафенон ингибирует изофермент 2D6, как  $\beta$ -адреноблокатор может вызывать брадикардию и бронхоспазм.

Антиаритмические средства IC класса противопоказаны при слабости синусного узла, синоатриальной блокаде II степени, атриовентрикулярной блокаде II-III степени, блокаде внутрижелудочковой проводящей системы, кардиогенном шоке, тяжелой сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, нарушении функций печени и почек. Осторожность необходима при атриовентрикулярной блокаде I степени, неполной блокаде ножек пучка Гиса и волокон Пуркинье.

II класс -  $\beta$ -адреноблокаторы

$\beta$ -Адреноблокаторы устраняют аритмогенное влияние катехоламинов при многих патологических состояниях. Средства этой группы, блокируя  $\beta$ -адренорецепторы, изменяют электрофизиологические процессы в синусном узле, предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках.

- Замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокируют управляемые  $\beta$ -адренорецепторами ионные каналы).

- Замедляют нарастание потенциала действия в фазе 0.
- Тормозят раннюю и позднюю следовую деполяризацию.
- Ограничивают энергообеспечение фибрилляции желудочков.
- Прекращают циркуляцию волны возбуждения в атриовентрикулярном узле.

В качестве антиаритмических средств наибольшее значение имеют:

- $\beta$ -адреноблокаторы с мембраностабилизирующим действием (пропранолол);
- кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (бетаксолол, бисопролол, метопролол, эсмолол).

Антиаритмическое действие более выражено у липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов, тем более что они препятствуют развитию гипокалиемии.

В больших дозах  $\beta$ -адреноблокаторы прямо блокируют кальциевые и натриевые каналы мембран. Такое мембраностабилизирующее действие особенно выражено у пропранолола.  $\beta$ -Адреноблокаторы снижают ЧСС, замедляют проведение потенциалов действия по проводящей системе сердца, нормализуют кислородный запрос миокарда.

$\beta$ -Адреноблокаторы применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, трепетания предсердий, тахисистолической формы фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии. Высокая эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов отмечается при аритмии у больных ИБС, пролабированием митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатией, тиреотоксикозом, ревматизмом, а также на фоне врожденных и приобретенных синдромов удлинения интервала  $Q-T$  и при гликозидной интоксикации.

Для получения быстрого эффекта  $\beta$ -адреноблокаторы вводят внутривенно медленно в 10-20 мл 5% раствора глюкозы\*. Антиаритмическое действие развивается либо мгновенно (тахикардия из атриовентрикулярного узла), либо через 20-60 мин. Для поддерживающей терапии  $\beta$ -адреноблокаторы назначают внутрь. Стойкий терапевтический эффект развивается спустя 3-6 сут.

Эсмолол используют в кардиохирургии. Этот  $\beta$ -адреноблокатор ослабляет негативные реакции на интубацию и экстубацию трахеи, купирует периоперационную суправентрикулярную тахикардию. При операциях на работающем сердце без искусственного кровообращения (аортокоронарном шунтировании) эсмолол, снижая ЧСС (до 50 в минуту) и среднее АД (менее 80 мм рт.ст.), предупреждает развитие послеоперационного кровотечения, сводит к минимуму риск ишемии миокарда в момент пережатия коронарной артерии.

При синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта  $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны, так как они не влияют на скорость проведения потенциалов действия в дополнительных путях, что усиливает антидромную суправентрикулярную тахикардию.

Фармакокинетика, побочное действие и противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов описаны в лекции 12.  $\beta$ -Адреноблокаторы оказывают минимальное аритмогенное действие.

III класс - блокаторы калиевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период

Основное средство этой группы - аналог тиреоидных гормонов амиодарон. Это производное бензофурана содержит 37% йода в молекуле, взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов в ядре клеток, как липофильное вещество изменяет функции липидного микроокружения ионных каналов.

Амиодарон обладает широким спектром антиаритмической активности при суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмиях.

- Замедляет спонтанную деполяризацию в фазе 4 (блокирует кальциевые и инактивированные натриевые каналы).

- Удлиняет ЭРП (подавляет калиевый ток задержанного выпрямления в фазе 2, также блокирует калиевые каналы в фазе 3).

- Нарушает проведение потенциалов действия в концевых контактах клеток проводящей системы.

- Неконкурентно блокирует  $\beta$ -адренорецепторы.

- Ослабляет аритмогенное действие триiodтирониона.

Амиодарон снижает ЧСС, замедляет проведение потенциалов действия в предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье и дополнительных путях, не нарушает сократимости миокарда, расширяет коронарные сосуды (неконкурентно блокирует  $\alpha$ -адренорецепторы), снижает потребность сердца в кислороде, способствует сохранению его энергетических ресурсов (блокирует  $\beta$ -адренорецепторы), вызывает умеренную артериальную гипотензию. К амиодарону более чувствительны предсердия, поэтому при суправентрикулярных аритмиях действие наступает быстрее.

Амиодарон плохо всасывается из кишечника и подвергается интенсивной пресистемной элиминации (биодоступность - 20-40%).

Концентрация амиодарона в миокарде выше, чем в плазме, в 20 раз, в жировой ткани - в 300 раз. Антиаритмический эффект развивается только после накопления амиодарона в миокарде через 2-3 сут, максимум - через 8-12 нед. Для достижения быстрого лечебного действия амиодарон вводят внутривенно капельно в насыщающей дозе в течение 24 ч. Поддерживающие дозы составляют примерно половину насыщающих доз.

Более 95% молекул амиодарона связано с белками плазмы. В печени амиодарон подвергается деэтилированию изоферментом 3A4 в метаболит, обладающий такой же, как амиодарон, антиаритмической активностью. Основное количество (90%) амиодарона выводится с желчью. Период полуэлиминации составляет 28-30 сут. После отмены антиаритмический эффект сохраняется на протяжении 10-150 сут.

Амиодарон является сильным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4, а также тормозит экскрецию многих лекарственных средств в почках.

Амиодарон вводят в вену и принимают внутрь при синусовой тахикардии, трепетании предсердий, пароксизмальной и персистирующей (>7 сут) формах фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, желудочковой тахикардии и экстрасистолии, в том числе у больных гипертрофической кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью, в постинфарктном периоде, после кардиохирургических операций. У пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором амиодарон снижает частоту разрядов, не влияя на их порог, препятствует суправентрикулярной аритмии. Редко амиодарон применяют как антиангинальное средство для курсовой терапии стенокардии.

Достоинства амиодарона - возможность назначения при аритмии у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, редкое развитие аритмогенного эффекта, отсутствие синдрома отдачи после прекращения терапии.

При кратковременном применении амиодарон нетоксичен. У 1752% пациентов, длительно принимавших амиодарон, возникают побочные эффекты: брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота, тремор, атаксия, гипоили гиперфункция щитовидной железы, обострение бронхиальной астмы, фотодерматоз (у 5% людей появляется серо-голубое окрашивание открытых участков кожи), нарушения зрения (радужный нимб по периферии поля зрения, изредка - катаракта из-за отложения липофусцина в хрусталике). Описаны редкие случаи альвеолита, фиброза легких и цирроза печени, обусловленные образованием свободных радикалов кислорода под влиянием амиодарона, принятого в дозе, превышающей 400 мг/сут.

Амиодарон противопоказан при брадикардии (ЧСС - менее 60 в минуту), беременности и грудном вскармливании. Его назначают с осторожностью при атриовентрикулярной блокаде, бронхиальной астме и заболеваниях щитовидной железы.

Антиаритмическими средствами III класса являются также соталол и нибентан.

Соталол представляет собой оптически неактивную смесь изомеров. Из них L-изомер блокирует  $\beta$ -адренорецепторы сильнее D-изомера. Оба энантиомера, нарушая калиевый ток задержанного выпрямления, замедляют реполяризацию в фазе 2 и удлиняют ЭРП. Соталол уменьшает ЧСС и замедляет проведение потенциалов действия в атриовентрикулярном узле.

Соталол не связывается с белками плазмы и элиминируется в неизменном виде почками. Период полуэлиминации - 7-15 ч. Применяется при сочетании фибрилляции или трепетания предсердий и желудочковых тахиаритмий, эффективен при аритмии на фоне ИБС.

Соталол на фоне гипокалиемии может вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэта». Другие его побочные эффекты обусловлены блокадой  $\beta$ -адренорецепторов. При прекращении терапии соталолом может развиваться синдром отдачи.

Нибентан\* удлиняет ЭРП и проявляет антихолинергические свойства. Он умеренно снижает ЧСС и сердечную проводимость. Оказывает антиаритмическое действие при трепетании и фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), желудочковой тахикардии, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. У пациентов с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией нибентан\* менее эффективен и может вызывать желудочковую тахикардию

типа «пируэта». Нибентан\* рекомендуют для внутривенного введения в специализированных кардиологических отделениях при условии мониторингового контроля сердечного ритма. Побочное действие нибентана\* характеризуется появлением кислого или металлического привкуса во рту, чувством жара или холода, двоением в глазах, легким головокружением, першением в горле.

#### IV класс - блокаторы кальциевых каналов

Ионы кальция участвуют во многих физиологических процессах: сокращении миокарда, гладких мышц кровеносных сосудов и внутренних органов, скелетных мышц, выделении медиаторов и гормонов, секреции продуктов экзокринных желез, агрегации тромбоцитов, делении клеток. Ионы кальция выполняют функции вторичных мессенджеров, регулируя сопряжение потенциала действия и эффекта. Кальциевый гомеостаз является необходимым условием нормальной деятельности всех клеток.

Различают рецептор- и потенциалозависимые кальциевые каналы цитоплазматической мембраны. Рецепторозависимые каналы открываются при активации рецепторов, например  $\alpha_1$ -адренорецепторов, н-холинорецепторов, NMDA-рецепторов. Потенциалозависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации мембраны. Вход в клетки ионов кальция служит пусковым механизмом для выделения этих ионов из внутриклеточных депо.

Потенциалозависимые кальциевые каналы имеют белковую структуру и состоят из  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц. Потенциалочувствительным сенсором служит  $\alpha_1$ -субъединица. Данную субъединицу блокируют лекарственные средства.

Выделяют 5 типов потенциалозависимых кальциевых каналов (табл. 34-3).

Таблица 34-3. Локализация и функции потенциалозависимых кальциевых каналов и их специфические блокаторы

Локализация	Функция	Вещества-блокаторы
кардиомиоциты	сокращение	верапамил, дилтиазем
гладкие мышцы	сокращение	нифедипин <sup>1</sup>
нейроны		-Конотоксин <sup>2</sup>
синусный и атрио-вентрикулярный узлы	поддержание деполяризации мембраны	либефрадил <sup>2</sup>
нейроны заднего мозга	нейрогенная активность, передача потенциалов действия	тозоксимид Вальпроевая кислота <sup>3</sup> Циннаризин
нейроны	выделение медиаторов	милорид <sup>2</sup>
клетки Пуркинье	передача потенциалов действия	-аперта <sup>2</sup>
эндотелий сосудов	секреция NO и эндотелина-1	срадипин <sup>2</sup>

Первые блокаторы кальциевых каналов прениламин и верапамил были синтезированы в 1961 г. в лаборатории фармацевтической фирмы «Knoll» (ФРГ). Вскоре Хасс и Хартфелдер установили, что эффективный вазодилататор верапамил оказывает отрицательное инотропное действие на сердце. В 1967 г. Альбрехт Флекенштейн и соавт. открыли зависимость действия верапамила на сокращения изолированных сосочковых мышц сердца от концентрации ионов кальция. Кардиодепрессивный эффект верапамила утрачивался после удаления ионов кальция из перфузирующего раствора, но восстанавливался после добавления этих ионов. В 1969 г. Флекенштейн создал блокатор кальциевых каналов гладких мышц нифедипин.

В кардиологии применяют блокаторы кальциевых каналов L-типа (от англ. *long-lasting*). Блокатор кальциевых каналов сердца производное фенилалкиламина верапамил оказывает антиаритмический, анти-ангинальный и антигипертензивный эффекты. Блокаторы кальциевых каналов артерий и блокатор кальциевых каналов сердца и артерий дилтиазем применяют как антиангинальные и гипотензивные средства.

Верапамил блокирует открытые кальциевые каналы миокарда (в миокарде высокая частота потенциалов действия и длительное открытое состояние кальциевых каналов). Он обладает следующими механизмами антиаритмического действия.

<sup>1</sup> Производное 1,4-дигидропиридина нифедипин рассмотрен в лекциях 37 и 38.

<sup>2</sup> В медицинской практике не применяются.

<sup>3</sup> Противозлептические средства рассмотрены в лекции 21.

- Замедляет развитие потенциалов действия в синусном и атриовентрикулярном узлах (фаза 0).

- Удлиняет ЭРП, нарушая вход ионов кальция в фазе 2 реполяризации.

- Повышает порог поздней следовой деполяризации.

- Препятствует циркуляции волны возбуждения в атриовентрикулярном узле.

Преимущественное влияние верапамила на синусный узел, предсердия и атриовентрикулярный узел обусловлено электрофизиологическими свойствами этих отделов сердца. В синусном узле и предсердиях потенциалы действия обусловлены входом ионов кальция, в атриовентрикулярном узле - входом ионов кальция и натрия, в системе Гиса-Пуркинье желудочков возникают натриевые потенциалы.

Верапамил снижает ЧСС, тормозит проведение потенциалов действия, ликвидирует гипоксию миокарда, так как снижает его потребность в кислороде и улучшает коронарный кровоток.

Верапамил принимают внутрь и вводят внутривенно. Он хорошо всасывается из кишечника, но подвергается интенсивной пресистемной элиминации, поэтому биодоступность составляет только 10-30%. При длительном применении она возрастает. При приеме внутрь пик концентрации в плазме обнаруживается через 1-3 ч, постоянная концентрация устанавливается спустя 4 сут. Около 90% молекул связано с белками плазмы. Верапамил быстро подвергается N-деалкилированию и O-деметилированию в печени при участии CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Образует активный метаболит - норверапамил. Выводится с мочой (70% дозы, из них 3-5% в неизменном виде) и желчью (16-25%). Период полуэлиминации составляет при однократном приеме 3-7 ч, при повторном введении - 4,5-12 ч.

Верапамил назначают при фибрилляции предсердий и пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной тахикардии, а также при стабильной стенокардии и артериальной гипертензии.

- Замедляет развитие потенциалов действия в синусном и атриовентрикулярном узлах (фаза 0).

- Удлиняет ЭРП, нарушая вход ионов кальция в фазе 2 реполяризации.

- Повышает порог поздней следовой деполяризации.

- Препятствует циркуляции волны возбуждения в атриовентрикулярном узле.

Преимущественное влияние верапамила на синусный узел, предсердия и атриовентрикулярный узел обусловлено электрофизиологическими свойствами этих отделов сердца. В синусном узле и предсердиях потенциалы действия обусловлены входом ионов кальция, в атриовентрикулярном узле - входом ионов кальция и натрия, в системе Гиса-Пуркинье желудочков возникают натриевые потенциалы.

Верапамил снижает ЧСС, тормозит проведение потенциалов действия, ликвидирует гипоксию миокарда, так как снижает его потребность в кислороде и улучшает коронарный кровоток.

Верапамил принимают внутрь и вводят внутривенно. Он хорошо всасывается из кишечника, но подвергается интенсивной пресистемной элиминации, поэтому биодоступность составляет только 10-30%. При длительном применении она возрастает. При приеме внутрь пик концентрации в плазме обнаруживается через 1-3 ч, постоянная концентрация устанавливается спустя 4 сут. Около 90% молекул связано с белками плазмы. Верапамил быстро подвергается N-деалкилированию и O-деметилированию в печени при участии CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Образует активный метаболит - норверапамил. Выводится с мочой (70% дозы, из них 3-5% в неизменном виде) и желчью (16-25%). Период полуэлиминации составляет при однократном приеме 3-7 ч, при повторном введении - 4,5-12 ч.

Верапамил назначают при фибрилляции предсердий и пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной тахикардии, а также при стабильной стенокардии и артериальной гипертензии.

Действие аденозина фосфата усиливается при одновременном приеме дипиридамола (ингибитора аденозиндезаминазы и захвата аденозина клетками), у пациентов с пересаженным

сердцем (вследствие денервационной гиперчувствительности). Метилксантины (кофеин, теofilлин, теобромин), блокируя  $A_1$ -рецепторы, ослабляют антиаритмический эффект аденозина фосфата. Это необходимо учитывать при терапии больных, которые употребляют чай и кофе.

Преимущество аденозина фосфата перед другими антиаритмическими средствами - кратковременные побочные эффекты из-за быстрой элиминации. Возможны асистолия в течение 5 с, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия типа «пируэта», артериальная гипотензия, покраснение лица, головокружение, чувство сдавления и жжения в грудной клетке, одышка, бронхоспазм. Аденозина фосфат противопоказан при слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокаде II-III степени. Его введение не рекомендуется больным инфарктом миокарда, так как возникает опасность синдрома коронарного обкрадывания.

Магний блокирует кальциевые каналы, контролирует внутриклеточное содержание ионов калия, активность  $Na^+$ ,  $K^+$ -зависимой АТФазы и  $Ca^{2+}$ -зависимой АТФазы, процессы биоэнергетики. Ослабляет аритмогенное действие сердечных гликозидов. Улучшает коронарный кровоток, оказывает кардиопротективное влияние, снижает постнагрузку, АД и агрегацию тромбоцитов.

Магния сульфат вводят внутривенно в дозе 1-2 г для купирования эпизодов желудочковой тахикардии типа «пируэта» с удлинённым интервалом  $Q-T$ , аритмии при гликозидной интоксикации. Антиаритмическое действие проявляется у пациентов с нормальным содержанием ионов магния в крови.

Внутривенное введение магния сульфата может вызывать угнетение дыхания и шок вследствие гипермагниемии (антидот - кальция хлорид). Противопоказания к применению - синоатриальная и атриовентрикулярная блокада.

## Лекция 35. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Мочегонные средства (диуретики) оказывают прямое влияние на функциональное состояние нефронов и повышают натрийурез и диурез. Их применяют для лечения отечного синдрома и артериальной гипертензии, ускорения элиминации ядов при отравлениях.

Задержка солей и воды в организме с увеличением гидратации тканей, образованием отеков и скоплений жидкости в полостях сопровождается многими заболеваниями почек, печени, сердечно-сосудистую недостаточность, гормональные дисфункции. Соли и вода быстро перемещаются из сосудистого русла в интерстициальную жидкость (общая поверхность капиллярных стенок составляет 20 000  $m^2$ ) и затем в клетки.

Далеко не все лекарственные средства, увеличивающие диурез, относятся к группе мочегонных средств. Например, мочегонный эффект вызывают лекарственные средства, улучшающие кровоснабжение почек в результате усиления сердечных сокращений (сердечные гликозиды) или расширения почечной артерии (вазодилататоры). Эти средства применяют для устранения отеков при сердечной недостаточности.

В почках находится около 1 млн нефронов, в которых происходят фильтрация, реабсорбция и секреция.

В сосудистых клубочках плазма крови фильтруется через мембраны капилляров и капсулы нефрона со скоростью 120 мл/мин. Через поры мембран проходят почти все компоненты плазмы, за исключением белков с большой молекулярной массой, веществ, связанных с белками, и высокомолекулярных липидов.

В проксимальных извитых канальцах из фильтрата реабсорбируется 65%  $Na^+$ , также возвращаются в кровь  $K^+$ , 70%  $Ca^{2+}$ , 20-25%  $Mg^{2+}$ , ионы хлора, бикарбоната, 80% фосфатов, аминокислоты, глюкоза, витамины, по осмотическому градиенту всасывается вода. Первичная моча в конечном отделе проксимальных канальцев напоминает простой раствор натрия хлорида, изоосмотический интерстициальной жидкости и плазме крови. В среднем сегменте проксимальных канальцев расположены системы секреции органических кислот (мочевая, п-аминогиппуровая кислоты, тиазиды, тиазидоподобные, сильнодействующие мочегонные средства, антибиотики группы  $\beta$ -лактамов). В начальном и конечном сегментах секретируются

органические основания (креатинин, холин, прокаинамид). В механизмах секреции участвуют белки-транспортеры органических анионов (кислот) и катионов (оснований).

В нисходящем колене петли нефрона вода по осмотическому градиенту реабсорбируется в гиперосмотический мозговой слой почки. Первичная моча становится гиперосмотической.

В тонком сегменте восходящего колена петли реабсорбируются  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и мочевины.

В толстом сегменте восходящего колена петли реабсорбируются 25%  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , 25%  $\text{Ca}^{2+}$ , 70-75%  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Первичная моча становится сначала изоосмотической, а затем, по мере продвижения по восходящему колону и всасывания ионов, приобретает гипоосмотический характер. При этом интерстициальная жидкость мозгового слоя становится гиперосмотической, что необходимо для реабсорбции воды в нисходящем колене.

В дистальных извитых канальцах реабсорбируются  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , 5%  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  без поступления в кровеносное русло воды, секретируются  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Первичная моча сохраняет гипоосмотичность, установившуюся в восходящем колене петли.

В реабсорбции ионов в дистальных извитых канальцах участвуют гормоны:

- минералокортикоид альдостерон - повышает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и стимулирует секрецию  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ ;

- паратиреоидин - увеличивает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  через каналы апикальной мембраны и обмен  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  в базолатеральной мембране.

В собирательных трубочках под влиянием вазопрессина (АДГ) реабсорбируется вода в гиперосмотическую среду мозгового слоя почки, в корковом сегменте продолжаются зависимые от альдостерона реабсорбция  $\text{Na}^+$ , секреция  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ , во внутреннем мозговом отделе реабсорбируется мочевины. Моча становится гиперосмотической.

Образование мочи регулируется канальцево-клубочковой обратной связью при участии плотного пятна. Оно расположено в месте контакта толстого сегмента восходящего колена петли нефрона с приносящей артериолой клубочка и состоит из эпителиальных клеток, чувствительных к концентрации  $\text{NaCl}$  в первичной моче. Повышенная концентрация  $\text{NaCl}$  стимулирует секрецию аденозина. Этот медиатор, суживая приносящую артериолу клубочков при участии  $\text{A}_1$ -рецепторов, ограничивает фильтрацию. Кроме того, плотное пятно регулирует секрецию ренина юкстагломерулярными клетками, также расположенными в стенке приносящей артериолы.

Мембраны нефроцитов выполняют различные функции.

- Апикальная (люменальная) мембрана - обращена в просвет канальцев и контактирует с первичной мочой.

- Базальная мембрана - обращена к межклеточному пространству и контактирует с интерстициальной жидкостью.

- Латеральные мембраны - создают межклеточные щели в почечных канальцах.

#### ТИПЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ

Пассивный транспорт

С помощью пассивного транспорта в нефронах происходят:

- фильтрация воды через поры клеток и по межклеточным щелям в среду с более высоким осмотическим давлением;

- простая диффузия липофильных молекул через клеточные мембраны по градиенту концентрации;

- диффузия ионов через ионные каналы по электрохимическому градиенту;

- облегченная диффузия (унипорт) ионов по электрохимическому градиенту с участием белков-транспортеров;

- симпорт (котранспорт) - облегченная диффузия катиона и аниона в одном направлении при участии общего белка-транспортера (симпортера);

- антипорт (противотранспорт) - облегченная диффузия ионов с одинаковым зарядом в противоположных направлениях при участии общего белка-транспортера (антипортера).

Системы симпорта и антипорта функционируют в апикальной и базолатеральной мембранах нефроцитов. В процессе симпорта катионы  $\text{Na}^+$  проходят через апикальную мембрану по электрохимическому градиенту и, нейтрализуя отрицательный заряд внутри клеток, создают условия для входа  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , аминокислот, глюкозы. Анионы поступают по

электрохимическому градиенту через базолатеральную мембрану в интерстициальную жидкость, снижают ее положительный заряд, что облегчает выход  $\text{Na}^+$ .

Для антипорта необходимо снижение положительного заряда первичной мочи после поступления  $\text{Na}^+$  в нефроциты через апикальную мембрану. В результате образуется электрохимический градиент для выхода  $\text{H}^+$  в просвет канальцев. В базолатеральной мембране происходит первичный транспорт анионов  $\text{HCO}_3^-$  по электрохимическому градиенту в интерстициальную жидкость, сопряженный с входом в нефроциты  $\text{Cl}^-$  (рис. 35-1).

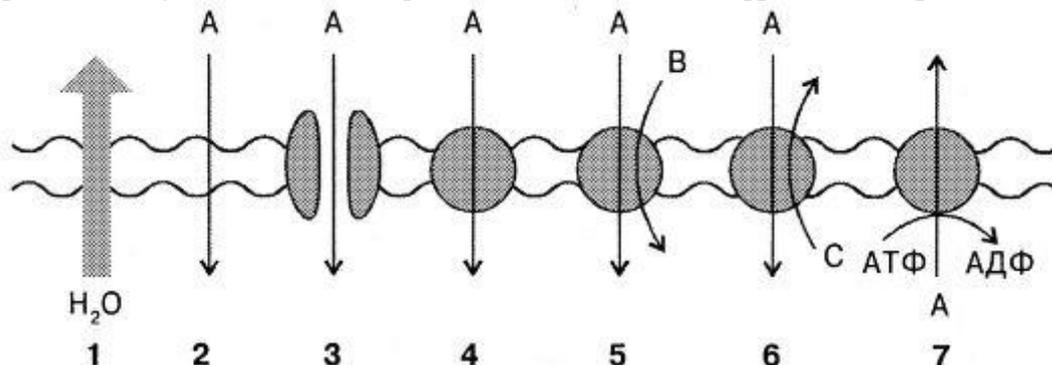


Рис. 35-1. Механизмы реабсорбции в почечных канальцах. 1 - фильтрация воды; 2 - простая диффузия липофильных веществ; 3 - транспорт ионов; 4 - облегченная диффузия; 5 - симпорт; 6 - антипорт; 7 - активный транспорт

#### Активный транспорт

Через базолатеральную мембрану нефроцитов происходит активный транспорт.

- Удаление  $3\text{Na}^+$  против электрохимического градиента в интерстициальную жидкость в обмен на возврат в клетки  $2\text{K}^+$  при участии  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы.

- Удаление  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  при участии соответственно  $\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимой АТФазы.

Ионные насосы базолатеральной мембраны создают электрохимический градиент для пассивной диффузии ионов через апикальную мембрану нефроцитов. Энергетические потребности для осуществления активного транспорта в корковом слое почек обеспечиваются реакциями окислительного фосфорилирования (почки потребляют 10% кислорода, поступающего в организм); в мозговом слое энергию поставляет анаэробный гликолиз.

Мочегонные средства увеличивают фильтрацию первичной мочи в клубочках и подавляют реабсорбцию ионов и воды в канальцах. Диурез наиболее эффективно повышается в результате торможения канальцевой реабсорбции.

- Без изменения реабсорбции объем вторичной мочи можно увеличить вдвое (с 1,5 до 3 л), если объем фильтрата возрастет также в 2 раза (с 150 до 300 л), что неосуществимо из-за ограниченных возможностей кровообращения.

- Объем вторичной мочи увеличивается вдвое при уменьшении реабсорбции воды всего на 1%.

До середины XX в. для лечения отечного синдрома применяли различные травы, многие из которых популярны у населения до сих пор (лист брусники, толокнянки, трава хвоща полевого, цветы василька). В 1940-х гг. в клиническую практику вошли мочегонные средства, содержащие ртуть (меркузал, новурит промеран), в 1950-х гг. появились гидрохлоротиазид и ингибитор карбоангидразы ацетазоламид (диакарб<sup>а</sup>). Ртутные диуретики в настоящее время не применяют. Они нарушают реабсорбцию ионов, блокируя сульфгидрильные группы нефроцитов, обладают высокой нефротоксичностью. Через несколько дней после назначения их мочегонный эффект резко ослабляется из-за метаболического алкалоза, поскольку в щелочной среде ртутные диуретики не диссоциируют на ионы. Для ацидификации мочи применяли аммония хлорид.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ

По характеру мочегонного эффекта различают:

- гидруретики, вызывающие преимущественно водный диурез, - осмотические диуретики;
- салуретики, первично подавляющие реабсорбцию ионов, - ингибиторы карбоангидразы, сильнодействующие диуретики, тиазиды, тиазидоподобные и калийсберегающие диуретики.

По локализации мочегонного действия в нефроне различают:

- диуретики, преимущественно увеличивающие фильтрацию в клубочках, - диметилксантины;

- диуретики, подавляющие реабсорбцию:

- в проксимальных извитых канальцах - ингибиторы карбоангидразы;

- в петле нефрона - осмотические диуретики;

- в толстом сегменте восходящего колена петли нефрона - сильнодействующие диуретики (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ );

- в дистальных извитых канальцах - тиазиды, тиазидоподобные диуретики (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ );

- в дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек - калийсберегающие диуретики.

По силе мочегонного действия (в скобках указана экскретируемая фракция ионов натрия) диуретики разделяют:

- на сильные диуретики - сильнодействующие диуретики (15-25%);

- диуретики средней силы - осмотические диуретики (5-8%), тиазиды, тиазидоподобные диуретики (5-10%);

- слабые диуретики - диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики (3-5%).

По скорости наступления и продолжительности мочегонного действия выделяют:

- диуретики, вызывающие быстрый и непродолжительный мочегонный эффект, - осмотические и сильнодействующие диуретики;

- диуретики со средней скоростью и продолжительностью действия - диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, калий-сберегающие диуретики (триамтерен);

- диуретики с отсроченным и продолжительным мочегонным эффектом - тиазидоподобные диуретики, калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона).

По влиянию на кислотно-щелочное равновесие крови различают:

- диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз, - ингибиторы карбоангидразы;

- диуретики, вызывающие умеренный метаболический ацидоз, - калийсберегающие диуретики;

- диуретики, вызывающие умеренный метаболический алкалоз, - сильнодействующие диуретики, тиазиды, тиазидоподобные диуретики.

По влиянию на экскрецию ионов калия выделяют:

- сильные калийуретики (диурез/калийурез = 1/1) - ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, тиазидоподобные диуретики;

- средние калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,75) - сильнодействующие диуретики (кроме торасемида);

- малые калийуретики (диурез/калийурез = 1/0,25) - осмотические диуретики;

- калийсберегающие диуретики.

По влиянию на экскрецию ионов кальция различают:

- диуретики, повышающие экскрецию  $\text{Ca}^{2+}$ , - сильнодействующие диуретики;

- диуретики, снижающие экскрецию  $\text{Ca}^{2+}$ , - тиазиды, тиазидоподобные диуретики.

Влияние диуретиков на экскрецию ионов, мочевой кислоты и гемодинамику почек представлено в табл. 35-1, 35-2. Таблица 35-1. Влияние диуретиков на экскрецию ионов и мочевой кислоты

Группа диуретиков	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{H}^+$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Mg}^{2+}$	$\text{Cl}^-$	$\text{HCO}_3^-$	$\text{HPO}_4^{2-}$	Мочевая кислота	
									одн.	длит.
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑↑	↓	-	-	↑	↑↑	↑↑	В	↓

Окончание табл. 35-1

Группа диуретиков	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Мочевая кислота	
									одн.	длит.
Осмотические	↑↑	↑	В	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	В
Сильнодействующие	↑↑↑	↑ <sup>1</sup>	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑ <sup>2</sup>	↑ <sup>2</sup>	↑	↓
Тиазиды	↑↑	↑↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Антагонисты альдостерона	↑	↓	↓	-	↓	↑	-	В	В	↓
Триамтерен	↑	↓	↓	↓	↓	↑	-	-	В	↓

Примечания: ↑ - повышение; ↓ - понижение; --отсутствие изменений; В - действие переменное;

Таблица 35-2. Влияние диуретиков на гемодинамику почек и клубочковую фильтрацию

Группа диуретиков	Почечный кровоток	Скорость гломерулярной фильтрации	Фильтруемая фракция крови	Канальцево-клубочковая обратная связь
Ингибиторы карбоангидразы	↓	↓	-	↑
Осмотические	↑	↑	↑	В
Сильнодействующие	↑*	В	В	↓
Тиазиды	-	В	В	-
Антагонисты альдостерона	-	-	-	-
Триамтерен	-	-	-	-

Примечания: ↑ - повышение; ↓ - понижение; --отсутствие изменений; В - действие переменное; \* - почечный кровоток повышают фуросемид и торасемид.

<sup>1</sup> - за исключением торасемида; <sup>2</sup> - только для диуретиков, содержащих сульфонамидную группу; одн. - однократное применение; длит. - длительное применение.

#### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ФИЛЬТРАЦИЮ

##### Диметилксантины

К диметилксантинам относят:

- теofilлин - 1,3-диметилксантин;
- аминофиллин - растворимая форма теofilлина, в состав входит 80% теofilлина и 20% этилендиамина;
- теобромин - 3,7-диметилксантин.

В качестве мочегонного средства применяют препарат теofilлина аминофиллин. Теофиллин, блокируя А<sub>1</sub>-рецепторы аденозина, устраняет их угнетающее влияние на активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. В больших дозах теofilлин ингибирует изоферменты фосфодиэстеразы III, IV, V и задерживает инактивацию циклических нуклеотидов. Таким образом под влиянием аминофиллина в клетках накапливается цАМФ.

Аминофиллин оказывает слабое мочегонное действие (повышает экскрецию Na<sup>+</sup> до 3-5%) с помощью нескольких механизмов.

- Повышает кровоснабжение почек, поскольку усиливает сердечную деятельность и расширяет почечную артерию.
- Увеличивает почечный кровоток, в большей степени расширяет приносящую артериолу, чем выносящую, в итоге стимулирует клубочковую фильтрацию.
- Укорачивает контакт нефроцитов с мочой, ускоряя ее продвижение по канальцам.
- Уменьшает реабсорбцию воды в нисходящем колоне петли нефрона, так как способствует удалению ионов и мочевины из мозгового слоя почек через расширенные сосуды в кровоток с уменьшением осмотического градиента между первичной мочой и интерстициальной жидкостью.

- Подавляет реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в проксимальных канальцах в результате ингибирования под влиянием цАМФ симпорта  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  через базолатеральную мембрану.

Аминофиллин принимают внутрь и вводят внутривенно при недостаточности левого желудочка, артериальной гипертензии, нарушениях мозгового кровообращения, а также комбинируют с мочегонными средствами, ухудшающими почечный кровоток. Мочегонный эффект после введения в вену развивается через 15-30 мин и длится 2-3 ч.

При приеме внутрь аминофиллин может вызывать диспепсические расстройства. При его быстром внутривенном введении иногда возникают головокружение, головная боль, сердцебиение, тошнота, рвота, судороги, артериальная гипотензия. При сенсibilизации к этилендиамину возможны развитие эксфолиативного дерматита и появление лихорадки.

Аминофиллин противопоказан при значительной артериальной гипотензии, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, стенокардии, инфаркте миокарда, эпилепсии.

#### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦАХ

##### Ингибиторы карбоангидразы

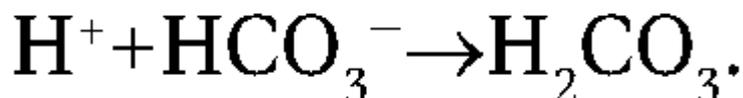
Ацетазолamid (диакарб) с помощью сульфонамидной группы блокирует цинксодержащий активный центр карбоангидразы различных тканей. В отличие от противомикробных сульфаниламидов у ацетазоламида сульфонамидная группа присоединена не к ароматическому кольцу, а к гетероциклу тиadiaзина.

Карбоангидраза ускоряет в 1000 раз реакции гидратации и дегидратации угольной кислоты. В щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных канальцев функционирует изофермент карбоангидраза II, в цитоплазме локализована карбоангидраза IV.

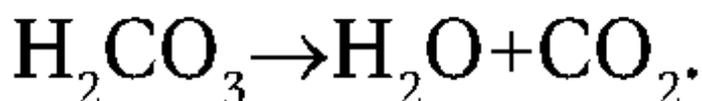
Реабсорбция  $\text{Na}^+$  при участии карбоангидразы протекает в несколько этапов.

- В апикальной мембране нефроцитов происходит антипорт - вход в клетки  $\text{Na}^+$  в обмен на выход в первичную мочу  $\text{H}^+$ . Электрохимический градиент для входа  $\text{Na}^+$  создает  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимая АТФаза базолатеральной мембраны.

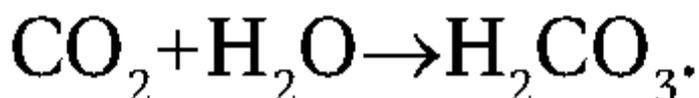
- В моче образуется угольная кислота:



- Карбоангидраза II щеточной каемки катализирует дегидратацию угольной кислоты с образованием углекислого газа:



- Углекислый газ как липофильное вещество реабсорбируется в нефроциты и в их цитоплазме при участии цитоплазматической карбоангидразы IV присоединяет воду с образованием угольной кислоты:



- Угольная кислота вследствие низкой концентрации  $\text{H}^+$  в цитоплазме диссоциирует на ионы:



- Ионы  $\text{H}^+$  выходят в первичную мочу антипортом с  $\text{Na}^+$ .

- Анионы  $\text{HCO}_3^-$  выводятся в кровь через базолатеральную мембрану симпортом с  $\text{Na}^+$ .

Реакция мочи становится кислой, а в кровь поступает щелочной буфер для поддержания кислотно-щелочного равновесия.

При блокаде карбоангидразы ацетазоламидом нарушаются дегидратация угольной кислоты в первичной моче и ее образование в цитоплазме нефроцитов, поэтому снижаются реабсорбция  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  и выход в мочу  $\text{H}^+$ . Реакция мочи смещается в щелочную сторону ( $\text{pH}=8,0$ ).

Ацетазоламид повышает экскрецию  $\text{Na}^+$  до 3-5%,  $\text{K}^+$  - до 70%,  $\text{HCO}_3^-$  - до 35%, значительно увеличивает выведение фосфатов (в щелочной среде образуются плохо реабсорбируемые двухзамещенные фосфаты), слабо повышает выведение  $\text{Cl}^-$ , не влияет на экскрецию  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , при длительном применении нарушает секрецию мочевой кислоты, ухудшает кровоток в почках.

Ацетазоламид оказывает слабый мочегонный эффект, так как в дистальных отделах нефрона компенсаторно возрастает реабсорбция  $\text{NaHCO}_3$ . Небольшая часть бикарбоната реабсорбируется без участия карбоангидразы.  $\text{HCO}_3^-$ , увеличивая отрицательный электрический заряд на апикальной мембране дистальных отделов нефрона, стимулирует секрецию  $\text{K}^+$ .

Ацетазоламид усиливает экскрецию  $\text{HCO}_3^-$  в большей степени, чем выведение  $\text{Cl}^-$ . Резервы бикарбоната постепенно истощаются, что вызывает метаболический гиперхлоремический ацидоз. Через несколько дней терапии наступает привыкание из-за гиперхлоремического ацидоза и усиления канальцево-клубочковой обратной связи.

Ацетазоламид блокирует карбоангидразу не только в почках, но и в других тканях.

- В ресничном (цилиарном) теле глаза тормозит секрецию внутриглазной жидкости.
- В мягкой мозговой оболочке подавляет продукцию ликвора, что приводит к снижению внутричерепного давления и уменьшению возбудимости нейронов.
- В париетальных клетках желудка нарушает образование соляной кислоты.

Ацетазоламид также расширяет сосуды головного мозга и улучшает мозговой кровоток, уменьшает нейропатическую боль. Он хорошо всасывается из кишечника. Мочегонное действие наступает через 2 ч после приема, достигает максимума спустя 6 ч и длится 12 ч. Связь с белками плазмы - 90-95%. Выводится почками в неизменном виде. Период полужизни составляет 6-9 ч.

Ацетазоламид назначают внутрь курсами по 3-5 дней с перерывом на 2-3 дня. Перерыв необходим, чтобы восполнились щелочные резервы крови и компенсировался гиперхлоремический ацидоз.

Ацетазоламид применяют для курсового лечения открытоугольной глаукомы и купирования глаукоматозного криза, терапии внутричерепной гипертензии, гидроцефалии, дисциркуляторной энцефалопатии, парциальных припадков и абсансов при эпилепсии, посттравматической головной боли, острой горной болезни. Его назначают также при сердечно-легочной недостаточности, эмфиземе легких, для коррекции гипохлоремического алкалоза, гиперкалиемии и гиперфосфатемии. Ацетазоламид, создающий щелочную реакцию мочи, можно использовать для растворения цистиновых камней в почках и для лечения нетяжелых отравлений лекарствами-кислотами (салицилатами, барбитуратами), поскольку в щелочной среде органические кислоты диссоциируют, утрачивают растворимость в липидах и способность реабсорбироваться простой диффузией.

В последнее время ацетазоламид применяют при центральной форме синдрома ночного апноэ, включая апноэ новорожденных. Эта форма апноэ характеризуется нарушением дыхания и уменьшением насыщения крови кислородом без изменений механических свойств легких и проходимости дыхательных путей. Центральное ночное апноэ возникает в результате повреждения дыхательного центра и хеморецепторных зон при неврологических заболеваниях, вегетативных и альвеолярных гиповентиляционных расстройствах, сердечной недостаточности. У новорожденных причиной ночного апноэ является пониженная чувствительность дыхательного центра к углекислому газу, эпизоды апноэ провоцируются резким запрокидыванием головы, рвотой, болью, перегреванием. Лечебное действие ацетазоламида при центральном ночном апноэ основано на развитии гиперхлоремического ацидоза, повышающего возбудимость дыхательного центра.

При применении ацетазоламида возможен ряд побочных эффектов.

- Выраженная гипокалиемия.
- Гиперхлоремический ацидоз.
- Образование в почках камней из-за осаждения фосфата кальция в щелочной среде.

- Снижение кислотности желудочного сока.
- Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- Аллергические реакции, в редких случаях - аллергический (эозинофильный) миокардит.

Гипокалиемия проявляется сонливостью, нарушением ориентации, парестезиями, паралитической непроходимостью кишечника, нефропатией, нарушениями сердечного ритма. Для коррекции гипокалиемии ограничивают употребление поваренной соли (2,0-2,5 г/сут), назначают диету, обогащенную калием, применяют калия и магния аспарагинат. При тяжелом гиперхлоремическом ацидозе внутривенно вводят натрия гидрокарбонат.

Ацетазоламид противопоказан при тяжелой дыхательной недостаточности (из-за невозможности компенсации метаболического ацидоза увеличением вентиляции легких), уремии, сахарном диабете, недостаточности надпочечников, гипокалиемии, склонности к ацидозу, в первые 3 мес беременности. У больных циррозом печени терапия ацетазоламидом, усиливая гипокалиемию, создает опасность печеночной энцефалопатии (увеличивается реабсорбция аммиака).

Создан ингибитор карбоангидразы топического действия для применения при открытоугольной глаукоме - дорзоламид. Он уменьшает продукцию внутриглазной жидкости на 50% через 2 ч после применения в глазных каплях. Длительность гипотензивного эффекта составляет 12 ч. Привыкание к дорзоламиду не развивается в течение года постоянного употребления. Побочные эффекты: кратковременное жжение в глазу (у 80% больных), чувство горечи во рту (у 15%), аллергический конъюнктивит, поверхностный точечный кератит, повышение контрастной чувствительности. Реже возникают резорбтивные токсические эффекты: головная боль, повышенная утомляемость, эпидермальный некролиз, агранулоцитоз, апластическая анемия. Дорзоламид противопоказан при непереносимости сульфаниламидов, заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании.

#### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ПЕТЛЕ НЕФРОНА

##### Осмотические мочегонные средства

Осмотические диуретики являются высокополярными веществами (маннитол, мочевины). Шестиатомный спирт маннитол не проникает через гистогематические барьеры (за исключением гломерулярного фильтра), мочевины обладают слабой способностью поступать из кровеносного русла в интерстициальную жидкость.

При внутривенном введении маннитола и мочевины значительно возрастает осмотическое давление крови, что вызывает переход воды из клеток и межклеточного пространства в кровь. ОЦК вначале увеличивается, но затем по мере развития мочегонного эффекта уменьшается. Осмотические диуретики снижают вязкость крови, стимулируют секрецию предсердного натрийуретического пептида, угнетают продукцию ренина.

В качестве мочегонного средства используют гидруретик маннитол. Он улучшает кровоснабжение почек, стимулируя образование сосудорасширяющих факторов - простагландина E<sub>2</sub> и простаглицлина в эндотелии почечной артерии. Хорошо фильтруется в клубочках, но как полярное вещество не реабсорбируется. Повышает осмотическое давление первичной мочи, способствует удалению ионов и мочевины из мозгового слоя почек через расширенные сосуды в кровоток. В результате ликвидируется осмотический градиент, необходимый для реабсорбции воды из нисходящего колена петли нефрона. В восходящее колено поступает разбавленная моча с низкой концентрацией NaCl, что снижает градиент реабсорбции ионов.

Маннитол увеличивает экскрецию Na<sup>+</sup> до 5-8%, умеренно увеличивает экскрецию K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> и фосфатов, вариablyно изменяет кислотно-щелочное равновесие крови - может вызывать как ацидоз, так и алкалоз.

Маннитол вводят внутривенно в виде 10-20% растворов. Диурез усиливается через 15-20 мин и сохраняется на повышенном уровне в течение 4-5 ч. Период полуэлиминации маннитола составляет 0,25-1,7 ч.

Маннитол применяют в качестве дегидратирующего и мочегонного средства по следующим показаниям.

- Острый приступ глаукомы и подготовка больных глаукомой к хирургическому лечению.

- Отек мозга у пациентов с неповрежденным ГЭБ. Маннитол снижает внутричерепное давление на 60-80% и уменьшает набухание нейронов, стабилизирует лизосомы, подавляет перекисное окисление липидов.

- Острый канальцевый некроз при шоке, сепсисе, гемолитической реакции и интоксикациях. Маннитол улучшает кровоснабжение почек и увеличивает фильтрацию, удаляет детрит из канальцев, снижает концентрацию нефротоксинов в первичной моче, противодействует набуханию нефроцитов.

- Гипоосмолярный диализный синдром. Маннитол препятствует быстрому снижению осмотического давления внеклеточной жидкости и набуханию клеток, падению АД и развитию отека головного мозга.

- Профилактика ишемии почек при операциях с экстракорпоральным кровообращением.

- Необходимость гемодилюции и форсированного диуреза при отравлениях (до наступления стадии анурии).

Передозировка осмотических диуретиков сопровождается сильной дегидратацией, артериальной гипотензией, тромбозом, жаждой, диспепсическими расстройствами и галлюцинациями. При травматическом отеке мозга осмотические диуретики, проникая через поврежденный ГЭБ, привлекают за собой воду.

Мочевина оказывает раздражающее действие на венозную стенку и создает опасность тромбофлебита. При попадании мочевины под кожу развивается некроз.

Осмотические диуретики противопоказаны при отеке легких у больных сердечной недостаточностью, так как они увеличивают ОЦК, венозное и артериальное давление, давление в малом круге кровообращения и вследствие этого - пред- и постнагрузку на сердце. Осмотические диуретики не назначают в стадии анурии при почечной недостаточности, отеке мозга с повреждением ГЭБ, внутричерепном кровотечении. Мочевина противопоказана при уремии и печеночной недостаточности.

#### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ПЕТЛЕ НЕФРОНА

Сильнодействующие диуретики (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ )

Сильнодействующие диуретики оказывают наиболее мощное мочегонное действие. Информация о лекарственных средствах этой группы представлена в табл. 35-3. По силе мочегонного действия их можно расположить в убывающем порядке: буметанид > торасемид > фуросемид > этакриновая кислота.

Таблица 35-3. Сильнодействующие диуретики

Диуретик	Относительная биологическая активность	Биодоступно, %	Элиминация	Период элиминации, ч	Пути введения
Средства с сульфонамидной группой					
Фуросемид		70-90	8% с мочой, 12% с желчью (в виде глюкуронида)	1,5-2	нутрь, внутримышечно, внутривенно
Буметанид	0,4-0,7	70-90	1% с мочой, 19% с желчью в неизменном виде, основное количество в виде глюкуронида)	1,5-2	нутрь, внутримышечно, внутривенно

Окончание табл. 35-3

Диуретик	Относительная биологическая активность	Биодоступно, %	Элиминация	Период элиминации, ч	Пути введения
Производные сульфонилмочевины					
Торасемид	0,2-0,3	90	0-30% с мочой в неизменном виде, 70-80% в виде активных метаболитов	4-6	нутрь, внутривенно
Средства, не имеющие сульфонамидной группы					
Этакриновая кислота	0,7	100	0-80% с мочой, 20-40% с желчью (20-30% в неизменном виде, остальное количество в виде глюкуронида)	4-6	нутрь, внутривенно

Сильнодействующие диуретики являются органическими кислотами. Фуросемид и буметанид имеют сульфонамидную группу, торасемид является производным сульфонилмочевины, этакриновая кислота - пролекарство, производное дихлорфеноксисукусной кислоты. Активное соединение образуется после связывания метиленовой группы этакриновой кислоты с сульфгидрильной группой цистеина.

Сильнодействующие диуретики секретируются в проксимальных извитых канальцах при участии транспортера органических анионов 3-го типа, поступают в первичную мочу и с ее током достигают толстого сегмента восходящего колена петли нефрона. Здесь, в апикальной мембране нефроцитов, они ингибируют симпорт  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ , блокируя участок связывания  $\text{Cl}^-$  на белке-симпортере.

Сильнодействующие диуретики повышают синтез простагландинов группы E и простаглицлина из арахидоновой кислоты жировых депо. Эти вещества расширяют почечную артерию и улучшают кровоснабжение почек. В нефроцитах диуретики инактивируют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу базолатеральной мембраны, микросомальную  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую АТФазу, аденилатциклазу, фосфодиэстеразу, дегидрогеназу простагландинов, нарушают тканевое дыхание.

Под влиянием сильнодействующих диуретиков экскретируемая фракция  $\text{Na}^+$  увеличивается до 15-25%, возрастает экскреция  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,

$\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Диуретики с сульфонамидной группой, ингибируя карбоангидразу в проксимальных извитых канальцах, стимулируют экскрецию  $\text{HCO}_3^-$  и фосфатов. Этакриновая кислота ослабляет действие вазопрессина (АДГ) в собирательных трубочках.

В просвете восходящего колена петли уменьшается положительный заряд, вызываемый в норме циклическим транспортом  $\text{K}^+$ . Это уменьшает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , развивается выраженная гипомагниемия. Потерю  $\text{Ca}^{2+}$  компенсирует его реабсорбция в дистальных извитых канальцах.

В дистальных канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек в ответ на поступление большого количества  $\text{NaCl}$  и воды происходит избыточная секреция  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ . Гипокалиемия в наименьшей степени развивается при приеме торасемида вследствие его антагонизма с альдостероном. Торасемид подавляет секрецию альдостерона корой надпочечников и нарушает его связывание с рецептором в нефроцитах дистальных извитых канальцев.

Сильнодействующие диуретики вызывают метаболический гипохлоремический алкалоз, так как увеличивают секрецию в мочу  $\text{H}^+$ , в большей степени повышают экскрецию  $\text{Cl}^-$ , чем  $\text{HCO}_3^-$ .

Мочегонное действие фуросемида и торасемида сохраняется при снижении клубочковой фильтрации до 5-10 мл/мин, остальные диуретики эффективны при клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин. Сильнодействующие диуретики ослабляют канальцево-клубочковую обратную связь, препятствуя входу  $\text{NaCl}$  в клетки плотного пятна, а также тормозят секрецию ренина.

Сильнодействующие диуретики расширяют артерии и вены. Расширение артерий вызывает гипотензию. Венозное депонирование крови снижает преднагрузку на сердце. Внеклеточная вода удаляется из тканей через расширенные вены в кровь. В гладких мышцах сосудов сильнодействующие диуретики блокируют симпорт  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$  с уменьшением в цитоплазме содержания  $\text{Na}^+$  и активацией функции  $\text{Na}^+\text{/Ca}^{2+}$ -обменника. Этот обменник возвращает в гладкие мышцы ионы натрия в обмен на удаление во внеклеточную среду ионов кальция.

Как известно, увеличение ОЦК и содержания  $\text{Na}^+$  в крови необходимо в начальном периоде ХСН для поддержания сердечного выброса и достаточного кровоснабжения органов. При увеличении диастолического объема и давления крови в левом желудочке усиливаются сердечные сокращения по механизму Франка-Старлинга. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, возникает миогенная дилатация с уменьшением силы сердечных сокращений.

Диуретики повышают венозное депонирование крови (уже в первые 10 мин после внутривенного введения), уменьшают ОЦК и давление наполнения левого желудочка

(преднагрузку), создавая условия для восстановления механизма Франка-Старлинга и усиления сократительной функции миокарда.

Больным с систолической дисфункцией левого желудочка и застоем крови (II-III функциональный класс ХСН) сильнодействующие диуретики, а также гидрохлоротиазид и тиазидоподобные диуретики назначают как можно позже в течение заболевания: при недостаточной эффективности ингибиторов АПФ и ограничения употребления поваренной соли (до 5 г/сут) и жидкости (до 1,5 л/сут). Диуретики назначают в малых дозах, комбинируют с ингибиторами АПФ, блокаторами АТ<sub>1</sub>-рецепторов, β-адреноблокаторами. Калийсберегающие диуретики добавляют, если ингибиторы АПФ не устраняют гипокалиемию.

Торасемид в малых дозах (2,5-5,0 мг/сут) снижает АД и препятствует ремоделированию сердца без влияния на суточную экскрецию ионов и воды.

Сильнодействующие диуретики хорошо всасываются в кишечнике. Около 90-99% их молекул связываются с альбуминами. При приеме препаратов внутрь скорость образования мочи возрастает в течение первого часа и сохраняется на высоком уровне в течение 4-6 ч. Продолжительность мочегонного эффекта торасемида составляет 12 ч. После внутривенного введения мочегонный эффект наступает через 5-15 мин и длится 2-4 ч.

Около 60-65% дозы фуросемида и буметанида выводится в неизменном виде почками, 70-80% дозы торасемида подвергается биотрансформации в печени при участии CYP2C9. При тяжелой почечной недостаточности печеночный клиренс торасемида возрастает втрое, в результате этого общий клиренс снижается всего на 30-40%.

Показания к применению сильнодействующих диуретиков следующие.

- Острая и хроническая сердечная недостаточность (II-III функционального класса).
- Отек легких, сердечная астма.
- Цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом.
- Отеки при нефротическом синдроме.
- Гипертонический криз, эклампсия.
- Артериальная гипертензия (применяют торасемид).
- Необходимость форсированного диуреза при отравлениях водорастворимыми токсинами.
- Гиперкальциемический криз при длительном постельном режиме, грубой пальпации паращитовидных желез, приеме антацидных средств.

При лечении сильнодействующими диуретиками возможен ряд побочных эффектов.

- Гипокалиемия и гипомагниемия (реже - гипокальциемия).
- Гипохлоремический алкалоз.
- Дегидратация, внезапно возникающий профузный диурез (за сутки выделяется до 6-10 л воды).
- Ухудшение экскреции мочевины и креатинина.
- Ортостатическая гипотензия.
- Неврит слухового нерва с обратимой нейросенсорной тугоухостью (нарушаются электролитный гомеостаз эндолимфы внутреннего уха и снабжение кислородом клеток спирального органа).
- Гиперурикемия с обострением подагры (снижается секреция мочевой кислоты в проксимальных извитых канальцах из-за конкуренции с диуретиками за связь с белками-транспортёрами, возрастает реабсорбция мочевой кислоты в ответ на значительную потерю жидкости).
- Гипергликемия (нарушаются транспорт глюкозы через мембраны клеток печени и скелетных мышц и ее внутриклеточная утилизация, уменьшаются секреция инсулина и активность рецепторов этого гормона).
- Увеличение концентрации в плазме крови холестерина атерогенных ЛНП, триглицеридов, снижение содержания холестерина ЛВП (в первые 3-6 мес терапии).
- Интерстициальный нефрит.
- Образование в почках оксалатных и фосфатных камней.
- Острый панкреатит (очень редко).
- Кожная сыпь, фотодерматоз, лейкопения, тромбоцитопения, диспепсические расстройства.

Специфические побочные эффекты этакриновой кислоты: желудочные кровотечения у больных язвенной болезнью, боль по ходу вены и тромбофлебит при внутривенном введении. Этакриновая кислота обладает выраженной ото- и вестибулотоксичностью. Как правило, этакриновую кислоту назначают при непереносимости диуретиков с сульфонамидной группой. Торасемид лишь незначительно изменяет концентрацию мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, не вызывает гипокалиемии, гипомагниемии и гипокальциемии.

При внезапном прекращении терапии сильнодействующими диуретиками иногда возникает синдром отдачи со значительным снижением мочеобразования и выраженным калийурезом. Исключение составляет прекращение приема диуретика длительного действия торасемида, не сопровождающееся задержкой ионов натрия и воды и экскрецией ионов калия.

Сильнодействующие диуретики противопоказаны при гипокалиемии, дегидратации, алкалозе, печеночной недостаточности (усиливают печеночную энцефалопатию), тяжелой почечной недостаточности, механической непроходимости мочевыводящих путей, сахарном диабете, панкреатите, повышенной чувствительности, терапии аминогликозидными антибиотиками (усиливается вестибуло- и ототоксичность), в первой половине беременности (ухудшают плацентарный кровоток), во время грудного вскармливания. Этакриновую кислоту не назначают при язвенной болезни и детям до двух лет.

### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ДИСТАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦАХ

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики (ингибиторы симпорта  $\text{Na}^+\text{-Cl}$ )

Наиболее популярное средство группы тиазидов - производное бензотиадиазина с сульфонамидной группой гидрохлоротиазид.

Гидрохлоротиазид является слабой кислотой и, подобно сильнодействующим диуретикам, подвергается секреции в проксимальных извитых канальцах (с помощью транспортера органических анионов 1-го типа). С током первичной мочи он достигает начальных отделов дистальных извитых канальцев. Подавляет в их апикальной мембране симпорт  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ , присоединяясь к участку связывания  $\text{Cl}^-$  на белке-симпортере. Умеренно ингибирует карбоангидразу проксимальных извитых канальцев, нарушает биоэнергетику почек, подавляет транспорт жирных кислот из крови в нефроциты.

Гидрохлоротиазид не изменяет или ухудшает кровоснабжение почек. Его мочегонный эффект прекращается у пациентов с клубочковой фильтрацией ниже 30 мл/мин. При тяжелых формах сердечной и почечной недостаточности мочегонное действие отсутствует.

Под влиянием гидрохлоротиазида увеличивается экскреция  $\text{Na}^+$  (до 5-10%),  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , незначительно возрастает выведение  $\text{HCO}_3^-$  и фосфатов, задерживается в крови  $\text{Ca}^{2+}$ .

Реабсорбция  $\text{Ca}^{2+}$  усиливается в проксимальных извитых канальцах и петле нефрона по механизму обмена  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Гиперкальциемия подавляет секрецию паратиреоидина парацитовидными железами, что нарушает реабсорбцию  $\text{Mg}^{2+}$  в толстом сегменте восходящего колена петли.  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  секретруются в дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек дальше места действия гидрохлоротиазида.

Умеренный мочегонный эффект гидрохлоротиазида обусловлен скромной ролью дистальных извитых канальцев в реабсорбции  $\text{Na}^+$ . Гидрохлоротиазид не нарушает канальцево-клубочковой обратной связи. Аналогично сильнодействующим диуретикам он вызывает гипохлоремический алкалоз.

Гидрохлоротиазид значительно снижает АД при артериальной гипертензии, так как уменьшает ОЦК и расширяет сосуды. В гладких мышцах артерий и вен он нарушает вход  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и воды, уменьшает плотность и чувствительность циторецепторов, реагирующих на сосудосуживающие вещества. Гипотензивное влияние гидрохлоротиазида утрачивается после удаления почек и при отрицательном балансе  $\text{Na}^+$  у экспериментальных животных. Гидрохлоротиазид не расширяет сосуды в экспериментах *in vitro*.

Гидрохлоротиазид назначают больным артериальной гипертензией, особенно он эффективен при изолированной систолической и низкорениновой объемзависимой артериальной гипертензии у пожилых больных. Эффективность гидрохлоротиазида выше у женщин. Лечебный эффект наступает через 2-4 нед курсового приема, при этом значительно снижается риск мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ХСН.

Гидрохлоротиазид обычно назначают в суточной дозе 12,5 мг. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. При отсутствии гипотензивного действия в этой дозе терапию дополняют калийсберегающим диуретиком, ингибитором АПФ, блокатором АТ<sub>1</sub>-рецепторов или β-адреноблокатором (не доказана эффективность комбинации с блокаторами кальциевых каналов).

Достоинством гидрохлоротиазиды является кальцийсберегающее действие, препятствующее прогрессированию остеопороза у пожилых больных и развитию мочекаменной болезни. Более того, при остеопорозе гидрохлоротиазид повышает концентрацию в крови маркеров новообразования кости - N-телопептида и остеокальцина, снижает концентрацию маркеров резорбции костной ткани - оксипролина и щелочной фосфатазы.

Гидрохлоротиазид всасывается из кишечника (65-75%), оказывает мочегонное действие через 1-2 ч после приема и в течение 10-12 ч. Выводится из организма в неизменном виде, имеет период полуэлиминации 2,5 ч.

Гидрохлоротиазид назначают внутрь в течение 3-7 дней с перерывом на 3-4 дня или при длительной терапии - 2-3 раза в неделю. Показания к применению гидрохлоротиазиды следующие:

- ХСН (II-III функционального класса);
- артериальная гипертензия (самостоятельно и в комбинации с антигипертензивными средствами);
- цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом;
- отеки при нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, за исключением тяжелых форм с нарушением клубочковой фильтрации;
- нефрогенный несахарный диабет;
- отеки, вызванные терапией АКТГ и глюкокортикоидами;
- гипокальциемия, остеопороз, гипервитаминоз D;
- бромизм (препятствует связыванию Br с симпортером Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>). Побочные эффекты гидрохлоротиазиды являются дозозависимыми и частично совпадают с нежелательным действием сильнодействующих диуретиков. У ряда больных при терапии появляются:
  - гипокалиемия, гипомагниемия (опасность желудочковой тахикардии типа «пируэта» и фибрилляции желудочков, некроза и фиброза миокарда, увеличение риска внезапной сердечной смерти);
  - гиперкальциемия;
  - гипохлоремический алкалоз (чаще при бессолевой диете, потере хлоридов в связи с рвотой или диареей);
  - усиление гиперурикемии у больных подагрой;
  - ортостатическая гипотензия;
  - повышение концентрации в плазме крови триглицеридов и холестерина ЛНП;
  - гипергликемия, инсулинорезистентность (возникает в результате гипокалиемии);
  - головокружение, головная боль, ксантопсия, слабость;
  - анорексия, диспепсические расстройства, обострение панкреатита и холецистита;
  - снижение либидо, эректильная дисфункция;
  - кожная сыпь, фотодерматоз, тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид незначительно увеличивает риск развития карциномы почек, хотя известно, что на 1 случай карциномы приходится предотвращение 20-40 инсультов и 4-18 смертей.

Гидрохлоротиазид противопоказан при гипокалиемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, подагре, повышенной чувствительности к сульфаниламидам, в первой половине беременности и во время грудного вскармливания. Назначение гидрохлоротиазиды больным сахарным диабетом 2-го типа оценивается неоднозначно: с одной стороны, он вызывает гипергликемию, с другой - нежелательные метаболические эффекты компенсируются профилактикой сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Тиазидоподобные диуретики имеют сульфонамидную группу, по механизму действия близки к гидрохлоротиазиду, отличаются медленным выведением почками и большей продолжительностью мочегонного эффекта. К средствам этой группы относятся:

- хлорталидон ;
- клопамид ;
- индапамид .

Хлорталидон хорошо всасывается при приеме внутрь (60-70%), экскретируется с мочой (65%) и желчью (10%) в неизменном виде. Период полуэлиминации составляет 44 ч. Мочегонный эффект развивается через 2-4 ч после приема и длится 24-72 ч. Клопамид и индапамид (индолинильное производное клопамиды) также обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, их действие наступает спустя 1-3 ч и продолжается около суток. Индапамид подвергается биотрансформации в печени, его период полуэлиминации достигает 10-22 ч.

Тиазидоподобные диуретики принимают внутрь. Показания к назначению хлорталидона и клопамиды такие же, как для гидрохлоротиазида. Индапамид применяют при артериальной гипертензии. В дозе 2,5 мг он оказывает только гипотензивное влияние, так как 80% молекул накапливаются в стенке артерий. Индапамид стимулирует синтез простагландина E<sub>2</sub> и простаглицлина в эндотелии, ослабляет реакцию гладких мышц на прессорные факторы, препятствует входу в гладкие мышцы Ca<sup>2+</sup> по потенциалозависимым каналам L-типа, вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, проявляет свойства антиагреганта, уменьшает микроальбуминурию. Снижает АД у 80% больных, резистентных к терапии ингибиторами АПФ. Умеренное мочегонное действие индапамиды развивается к концу 1-й недели курсовой терапии и становится максимальным через 3 мес.

Тиазидоподобные диуретики переносятся лучше, чем гидрохлоротиазид. Они в меньшей степени нарушают метаболизм липидов и углеводов. Более того, индапамид увеличивает в крови больных артериальной гипертензией концентрацию ЛВП, снижает концентрацию ЛНП и триглицеридов, повышает толерантность к глюкозе. При ХСН лечение индапамидом проводят с осторожностью вследствие удлинения интервала Q-T с опасностью возникновения нарушений сердечного ритма.

#### МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ДИСТАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦАХ И СОБИРАТЕЛЬНЫХ ТРУБОЧКАХ

##### Калийсберегающие диуретики

В главных нефроцитах конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек Na<sup>+</sup> реабсорбируется через ионные каналы апикальной мембраны без участия белков-транспортёров. Вход Na<sup>+</sup> по ионным каналам в нефроциты, вызывая деполяризацию апикальной мембраны, открывает АТФ-зависимые каналы для выхода K<sup>+</sup> в первичную мочу. Систему обмена Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> активирует минералокортикоид альдостерон.

Во вставочных нефроцитах секретируется H<sup>+</sup> с помощью протонной АТФазы апикальной мембраны.

Калийсберегающие диуретики, нарушая реабсорбцию Na<sup>+</sup>, препятствуют деполяризации апикальной мембраны главных нефроцитов, что ведет к задержке K<sup>+</sup> в крови. Диуретики также уменьшают секрецию H<sup>+</sup> протонной АТФазой вставочных нефроцитов.

Мочегонный эффект калийсберегающих средств слабый, так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество Na<sup>+</sup>. Диуретики увеличивают экскретируемую фракцию Na<sup>+</sup> только до 3-5%, умеренно повышают выведение Cl<sup>-</sup>, сохраняют в организме K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> и Mg<sup>2+</sup>, мало изменяют почечный кровоток и фильтрацию.

Калийсберегающие диуретики при назначении одновременно с сильнодействующими диуретиками и тиазидами устраняют компенсаторное усиление реабсорбции Na<sup>+</sup> в дистальных отделах нефрона, а также уменьшают гипокалиемию.

Средства этой группы разделяют на антагонисты альдостерона и блокаторы натриевых каналов.

##### *Антагонисты альдостерона*

Альдостерон поступает из крови в нефроциты конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек через базолатеральную мембрану. В

цитоплазме он связывается с рецептором минералокортикоидов. Комплекс «альдостерон-рецептор» транспортируется в ядро, где взаимодействует с ДНК и увеличивает экспрессию генов, ответственных за синтез сигнальных альдостерониндуцированных белков (АИБ). Эти белки обладают рядом эффектов.

- Способствуют новообразованию и повышают проницаемость натриевых каналов апикальной мембраны.

- Активируют  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу базолатеральной мембраны.
- Повышают синтез АТФ в митохондриях.

В итоге альдостерон увеличивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и секрецию  $\text{K}^+$ .

Рецепторы минералокортикоидов локализованы также на плазматической мембране нервных клеток, кардиомиоцитов, эндотелия и гладких мышц сосудов, мезангиальных клеток почек, фибробластов, моноцитов. Активация мембранных рецепторов сопровождается открытием кальциевых каналов и экспрессией протеинкиназы С. Альдостерон вызывает гипертрофию и фиброз миокарда, гипертрофию и гиперплазию гладких мышц сосудов, ослабляет продукцию NO в эндотелии, ухудшает почечный кровоток, повышает образование ингибитора активатора плазминогена 1-го типа с опасностью микротромбозов и фиброза почечных канальцев.

Альдостерон как липофильное вещество хорошо проникает через ГЭБ и, кроме того, синтезируется в ЦНС.

Антагонистом альдостерона стероидной структуры (17-спиролактон) является спиронолактон. Этот диуретик по конкурентному принципу связывается с рецепторами минералокортикоидов в нефроцитах. Комплекс «спиронолактон-рецептор» не обладает биологической активностью и не стимулирует синтеза АИБ.

На фоне действия спиронолактона из-за дефицита АИБ снижаются количество и проницаемость натриевых каналов, активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимой АТФазы и энергообеспечение ее функции. Мочегонный эффект спиронолактона выражен при высокой концентрации альдостерона в крови и развивается только через 2-3 сут после начала курсовой терапии. Длительный латентный период необходим для разрушения ранее синтезированных АИБ. Спинонолактон также ингибирует альдостеронсинтазу и подавляет синтез альдостерона, блокирует  $5\alpha$ -редуктазу, катализирующую образование более активного  $\alpha$ -изомера альдостерона.

Спинонолактон, ослабляя активирующее влияние альдостерона на развитие гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферацию фиброзной ткани в сердце, усиливает сердечные сокращения, облегчает диастолическое расслабление сердца, препятствует желудочковой аритмии, вызванной круговой волной возбуждения. Спинонолактон подавляет продукцию предиктора ремоделирования миокарда - мозгового натрийуретического пептида. Умеренно снижает АД и постнагрузку на сердце, оказывает эндотелийпротективное действие с увеличением образования NO и простагличина, препятствует развитию гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий и развитию атеросклероза.

Спинонолактон обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь (30%), так как подвергается пресистемной элиминации. Участвует в энтерогепатической циркуляции, в значительной степени (90%) связывается с белками плазмы, выводится с мочой в неизменном виде (20-35%). Образует активные метаболиты - канренон и 7- $\alpha$ -тиометилспиронолактон. Они отличаются от спиронолактона большим аффинитетом к рецепторам минералокортикоидов и в меньшей степени связываются с рецепторами андрогенов и прогестерона. Период полуэлиминации спиронолактона составляет 1,6 ч, канренона - 16,5 ч. При ХСН период полуэлиминации увеличивается.

Показания к применению спиронолактона следующие.

- Первичный гиперальдостеронизм, или синдром Конна, - опухоль или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников с низкорениновой гипокалиемической артериальной гипертензией и преимущественным повышением диастолического АД.

- Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность III-IV функционального класса: при ХСН увеличивается секреция альдостерона на фоне гиперактивности РАС и нарушается инактивация альдостерона в печени.

- Артериальная гипертензия (в дозах, превышающих 100 мг/сут, в комбинации с тиазидами и тиазидоподобными диуретиками).

- Гипокалиемия.
- Гиперандрогенемия у женщин.

Спиринолактон может вызывать ряд побочных эффектов.

- Гиперкалиемию.
- Метаболический ацидоз (высокий риск при циррозе печени).
- Гинекомастию и импотенцию у мужчин, огрубение голоса и нарушение менструаций у женщин (блокирует рецепторы андрогенов и активирует рецепторы прогестерона).
- Диарею, гастрит, пептическую язву желудка, осложненную кровотечением (нарушаются процессы репарации в слизистой оболочке желудка).
- Головную боль, тремор, атаксию, сонливость.
- Кожную сыпь, тромбоцитопению.

Спиринолактон, ликвидируя гипокалигистию, усиливает терапевтическое действие сердечных гликозидов, хотя ускоряет биотрансформацию дигитоксина и уменьшает поглощение сердечных гликозидов миокардом. При длительном лечении спиринолактоном в больших дозах описаны случаи рака молочной железы.

Новым диуретиком группы антагонистов альдостерона является 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -производное спиринолактона (эпоксимексренон) эплеренон. Эплеренон блокирует рецепторы минералокортикоидов в 20 раз сильнее, чем спиринолактон, намного слабее спиринолактона связывается с рецепторами глюкокортикоидов, андрогенов и прогестерона. В начале курса лечения эплереноном концентрация альдостерона в крови повышается, затем синтез альдостерона угнетается. При артериальной гипертензии эплеренон снижает АД, особенно у пациентов со сниженной концентрацией K<sup>+</sup> в крови, вызывает регресс гипертрофии и фиброза миокарда, уменьшает микроальбуминурию. Гипотензивный эффект сохраняется длительно после отмены. При ХСН эплеренон уменьшает проявления дисфункции левого желудочка, препятствует продукции мозгового натрийуретического пептида.

Эплеренон окисляется в печени CYP3A4, не образует активных метаболитов, имеет период полуэлиминации 4-6 ч. Связь эплеренона с белками плазмы составляет 50%.

Эплеренон применяют как дополнительное средство терапии артериальной гипертензии (особенно эффективен при низкорениновых формах и повышении систолического АД у пожилых больных) и ХСН. Его назначают для вторичной профилактики больным инфарктом миокарда с клиническими признаками недостаточности кровообращения или фракцией выброса менее 40%. Лечение начинают после стабилизации гемодинамики и проводят длительно.

Эплеренон переносится лучше спиринолактона. Он вызывает гинекомастию и вагинальные кровотечения у 1% больных, гиперкалиемия возникает только при приеме в больших дозах.

#### *Блокаторы натриевых каналов*

Прямой блокатор натриевых каналов апикальной мембраны и протонной АТФазы конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек триамтерен имеет нестероидную структуру. Это производное птеридина, аналог ксантоптерина (пигмента крыльев бабочек). Как органическое основание триамтерен секретируется в проксимальных извитых канальцах, с током мочи достигает апикальной мембраны эпителия дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек.

Триамтерен вызывает мочегонный эффект независимо от концентрации альдостерона в крови. После его приема внутрь увеличение диуреза наступает спустя 2-4 ч и продолжается 7-9 ч. Триамтерен умеренно (50-70%) всасывается в кишечнике. Около 50-80% его молекул связаны с белками плазмы, 90% дозы метаболизируется в печени, в том числе образуется активное производное - 4-гидрокситриамтерен. Метаболиты триамтерена выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации составляет 4,2 ч.

Триамтерен назначают при:

- гипокалиемии;
- отравлении литием (литий транспортируется в нефроны по натриевым каналам апикальной мембраны);

- синдроме Лиддла, или псевдогиперальдостеронизме (в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках усиливаются реабсорбция  $\text{Na}^+$  и секреция  $\text{K}^+$ , как при избытке альдостерона, хотя его концентрация в крови нормальная, возникает гипорениновая артериальная гипертензия с увеличением ОЦК).

Для профилактики гипокалиемии при длительной терапии гидрохлоротиазидом применяют комбинированные средства:

- триампур композитум<sup>▲</sup>, триамтезид<sup>▲</sup> (содержат 25 мг триамтерена и 12,5 мг гидрохлоротиазида);
- апотриазид<sup>▲</sup> (содержит 50 мг триамтерена и 25 мг гидрохлоротиазида);

Побочные эффекты триамтерена: гиперкалиемия, задержка экскреции мочевины, тошнота, рвота, интерстициальный нефрит, фотодерматоз, болезненные спазмы икроножных мышц, снижение толерантности к глюкозе. У больных циррозом печени триамтерен повышает риск развития макроцитарной анемии (блокирует дигидрофолатредуктазу). При терапии триамтереном в моче появляются коричневые (реже голубые и зеленые) кристаллы.

Калийсберегающие диуретики противопоказаны при гиперкалиемии, острой почечной недостаточности, нефротической стадии хронического нефрита, уремии (опасность гиперкалиемии), сахарном диабете, беременности, а также их применяют с осторожностью при неполной атриовентрикулярной блокаде. Спиринолактон противопоказан при эпилепсии. Триамтерен опасен у больных макроцитарной анемией. Его не комбинируют с НПВС и ингибиторами АПФ.

Большинство мочегонных средств не назначают амбулаторно лицам, профессия которых связана с высокой психической и двигательной активностью, а также перед хирургическими вмешательствами, включая экстракцию зуба.

## Лекция 36. ВАЗОПРЕССИН

Пептиды, подобные гормону вазопрессину, определяются иммунореактивным методом в нейронах животных всех ступеней эволюции, начиная от пресноводной гидры. Они выделены из организма млекопитающих (аргинин-вазопрессин, липрессин, фенипрессин), других позвоночных (вазотоцин) и беспозвоночных (аргинин-конопрессин, лизин-конопрессин) животных. Гены, кодирующие эти пептиды, возникли в ходе эволюции более 700 млн лет назад. После выхода животных на сушу вазопрессин приобрел исключительное значение для сохранения воды в организме.

Вазопрессин выделяется задней долей гипофиза. У земноводных мишенью для вазопрессина служат клетки кожи и мочевого пузыря, у других позвоночных животных гормон действует на эпителий собирательных трубочек почек. Повышая проницаемость клеточных мембран в коже, мочевом пузыре и собирательных трубочках, вазопрессин способствует перемещению воды в зону с более высоким осмотическим давлением межклеточной жидкости.

В высоких концентрациях вазопрессин (от лат. *vas* - «сосуд», *pressare* - «давить») вызывает сужение сосудов. Как медиатор ЦНС он регулирует секрецию АКТГ, температуру тела, познавательную деятельность, память, функции сердечно-сосудистой системы. Вазопрессин увеличивает выделение фактора Виллебранда и фактора VIII (антигемофильного глобулина) из эндотелия, повышает агрегацию тромбоцитов и свертывание крови.

Вазопрессин представляет собой циклический пептид, состоящий из 9 аминокислот: цистеин-тирозин-фенилаланин-глутамин( $\text{NH}_2$ )-аспарагин( $\text{NH}_2$ )-цистеин-пролин-аргинин-глицин( $\text{NH}_2$ ). Остатки цистеина в положениях 1 и 6 соединены дисульфидным мостиком. Это создает циклическую структуру. Вазопрессин человека и большинства млекопитающих содержит в положении 8 аргинин. Аргинин-вазопрессин идентичен АДГ.

Циклический нонапептид окситоцин химически незначительно отличается от вазопрессина. Его строение - (изолейцин<sup>3</sup>-лейцин<sup>8</sup>)-аргинин-вазопрессин. Окситоцин, активируя специфические рецепторы гладких мышц матки и миоэпителиальных клеток молочных желез, стимулирует сокращение матки и секрецию молока. Агонисты и антагонисты рецепторов вазопрессина в высоких дозах связываются с рецепторами окситоцина.

### ФИЗИОЛОГИЯ ВАЗОПРЕССИНА

Вазопрессин образуется в перикарионе нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Предшественник вазопрессина состоит из 168 аминокислот (сигнальный пептид-вазопрессин-нейрофизин-гликопептид). В секреторных гранулах комплекса Гольджи предшественник подвергается протеолизу при участии эндопептидазы, экзопептидазы, монооксигеназы и лиазы.

Гранулы, содержащие вазопрессин, быстро, в течение 30 мин, транспортируются по длинным аксонам в заднюю долю гипофиза. Часть вазопрессина по воротной системе кровообращения достигает передней доли гипофиза, где регулирует секрецию АКТГ.

Стимулами для секреции вазопрессина служат рост осмотического давления крови выше 280 мосм/кг, гиповолемия и артериальная гипотензия. Меньшее значение имеют боль, тошнота и гипоксия. Увеличение осмотического давления всего на 2% повышает концентрацию вазопрессина в крови в 2-3 раза. При осмотическом давлении крови выше 290 мосм/кг концентрация вазопрессина достигает уровня 5 пмоль. В таких условиях гиперосмотичность можно устранить только приемом дополнительного количества воды, а не ограничением ее выделения. Концентрация вазопрессина в крови выше в ночное время, поэтому ночью выделяется меньший объем мочи.

Чувствительностью к изменениям осмотического давления крови обладают многие структуры головного мозга. Они получили название «осморцепторный комплекс». Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса содержат вакуоли, заполненные жидкостью с эталонным осмотическим давлением. При дегидратации вакуоли сморщиваются, что служит сигналом для секреции вазопрессина.

Вазопрессин поступает в кровь в ответ на снижение ОЦК и артериальную гипотензию (при кровотечении, низкой концентрации электролитов, приеме мочегонных и антигипертензивных средств, циррозе печени с асцитом, недостаточности надпочечников). Зависимость между секрецией вазопрессина и гемодинамическими показателями носит экспоненциальный характер. Уменьшение ОЦК и АД на 5-10% лишь незначительно стимулирует секрецию вазопрессина. При уменьшении ОЦК и АД на 20-30% секреция гормона возрастает в 20-30 раз. Вызываемое вазопрессином сужение сосудов препятствует развитию кардиоваскулярного коллапса.

На изменение ОЦК реагируют барорецепторы левого предсердия, левого желудочка и легочных вен. При уменьшении АД активируются барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса. Потенциалы действия от барорецепторов передаются по афферентным ветвям языкоглоточного и блуждающего нервов в ядро солитарного тракта продолговатого мозга, затем через систему норадренергических нейронов - в супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса.

При ХСН избыточную секрецию вазопрессина вызывают циркулирующие ангиотензин II и альдостерон. Задержка в организме  $\text{Na}^+$  вследствие увеличения концентрации ангиотензина II и альдостерона, а также при нарушении почечной гемодинамики со снижением скорости клубочковой фильтрации вызывают гиперосмолярность плазмы, что служит основным стимулом секреции вазопрессина.

Вазопрессин способствует прогрессированию ХСН, так как увеличивает пред- и постнагрузку в результате гиперволемии и периферической вазоконстрикции.

Секрецию вазопрессина повышают ацетилхолин (через н-холинорецепторы), гистамин (через  $\text{H}_1$ -рецепторы), дофамин (через  $\text{D}_1$ - и  $\text{D}_2$ -рецепторы), глутаминовая кислота, холецистокинин, нейропептид Y, субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид, простагландины, лекарственные средства (эпинефрин, морфин в больших дозах, трициклические антидепрессанты, винкристин, циклофосфамид). Ингибиторами секреции являются натрийуретические пептиды, ГАМК, динорфин (через опиоидные  $\kappa$ -рецепторы), буторфанол, этанол, фенитоин, флуфеназин, галоперидол, глюкокортикоиды. Карбамазепин и хлорпропамид усиливают антидиуретический эффект вазопрессина в собирательных трубочках.

Вазопрессин активирует метаботропные рецепторы первого (среди которых выделяют подтипы  $\text{V}_{1a}$  и  $\text{V}_{1b}$ ) и второго типа.

- $V_{1a}$ -рецепторы - наиболее распространены, находятся в гладких мышцах сосудов, кишечника и мочевого пузыря, в миометрии, адипоцитах, тромбоцитах, печени, почках, селезенке, половых железах, ЦНС.

- $V_{1b}$ -рецепторы - обнаружены только в передней доле гипофиза.

- $V_2$ -рецепторы - расположены на мембране главных клеток собирательных трубочек.

Рецепторы вазопрессина содержат 35-60% гомологичных аминокислот, состоят из 7 пронизывающих мембрану доменов, соединенных тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями.  $V_2$ -рецепторы обладают намного большей чувствительностью к вазопрессину (АДГ) по сравнению с  $V_1$ -рецепторами.

$V_1$ -рецепторы, ассоциированные с G-белком, активируют ферменты группы фосфолипаз. Фосфолипаза С катализирует гидролиз мембранного фосфатидилинозитолдифосфата. В этой реакции образуются два вторичных мессенджера - ИФ<sub>3</sub> (высвобождает ионы кальция) и ДАГ (активатор протеинкиназы С). Фосфолипаза D участвует в продукции фосфатидной кислоты - предшественника ДАГ. Фосфолипаза А<sub>2</sub>, отщепляя от фосфолипидов арахидоновую кислоту, обеспечивает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Таким образом  $V_1$ -рецепторы вызывают спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов, секрецию АКТГ, активируют гликогенолиз, усиливают моторику кишечника, при участии протоонкогенов стимулируют образование фактора роста гладких мышц сосудов.

$V_1$ -рецепторы, активируя через G<sub>s</sub>-белки аденилатциклазу, увеличивают образование цАМФ. В свою очередь, цАМФ фосфорилирует протеинкиназу А и при ее участии - другие белки. Фосфорилированные белки повышают миграцию белков-аквапоринов-2 (каналы для воды) в апикальную мембрану собирательных трубочек, а также препятствуют эндоцитозу аквапоринов-2 в цитоплазму. Аквапорины-2 транспортируют воду в нефроциты. Затем аквапорины-3 и -4 базолатеральной мембраны переносят воду в кровь.  $V_2$ -рецепторы также стимулируют реабсорбцию мочевины и расширяют сосуды, высвобождая NO из эндотелия.

В почках находятся рецепторы вазопрессина обоих типов.  $V_2$ -рецепторы вызывают сокращение мезангиальных клеток почечных клубочков, спазм выносящей артериолы и прямых сосудов, стимулируют синтез простагландина E<sub>2</sub> интерстициальными клетками мозгового слоя. Простагландин E<sub>2</sub> ослабляет антидиуретический эффект  $V_2$ -рецепторов. Это не имеет физиологического значения, так как вазопрессин активирует  $V_2$ -рецепторы в концентрациях, значительно меньших, чем требуются для активации  $V_1$ -рецепторов. НПВС, особенно индометацин, усиливают антидиуретическое действие вазопрессина, блокируя синтез простагландина E<sub>2</sub> в почках. Литий ослабляет активирующее действие  $V_2$ -рецепторов на синтез цАМФ и вызывает полиурию.

При нормальном осмотическом давлении крови концентрация вазопрессина минимальная, собирательные трубочки непроницаемы для воды и мочевины. При ограниченном поступлении воды увеличиваются осмотическое давление крови, концентрация вазопрессина и реабсорбция воды в собирательных трубочках. Вода всасывается из гипосмотической мочи собирательных трубочек в гиперосмотический мозговой слой почек.

#### ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИЙ ВАЗОПРЕССИНА

При несахарном диабете уменьшается реабсорбция воды в собирательных трубочках почек. Патогенез несахарного диабета центрального происхождения обусловлен снижением секреции вазопрессина (АДГ) на 85%. Нефрогенная, резистентная к вазопрессину форма развивается при уменьшении чувствительности почек к действию гормона. Реже причиной несахарного диабета становится ускоренная инактивация вазопрессина вазопрессиназами циркулирующей крови. При беременности течение несахарного диабета становится более тяжелым из-за повышения активности вазопрессиназ или уменьшения чувствительности  $V_2$ -рецепторов собирательных трубочек.

Больные несахарным диабетом за сутки выделяют большое количество (более 30 мл/кг) разбавленной (менее 200 мосм/кг) мочи, страдают от жажды и пьют 3-10 л воды (полидипсия). Для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета используют десмопрессин. Этот аналог вазопрессина оказывает лечебное действие только при центральной форме. При врожденной и психогенной полидипсии осмотическое давление крови снижено, при несахарном диабете - увеличено.

Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется неполным подавлением секреции вазопрессина (АДГ) при низком осмотическом давлении плазмы и отсутствии гиповолемии. Сопровождается повышенным выделением мочи, гипонатриемией и гипоосмотическим состоянием плазмы (менее 270 мосм/кг). Этот синдром может проявляться анорексией, тошнотой, рвотой, мышечными подергиваниями, судорогами, угнетением сознания вплоть до комы.

В патогенезе синдрома неадекватной секреции АДГ имеют значение снижение чувствительности осморорецепторов гипоталамуса, нарушение механизмов обратной связи, увеличение чувствительности собирательных трубочек к низким концентрациям вазопрессина. Состояние больных ухудшается при поступлении в организм больших объемов воды (как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении). Напротив, ремиссия наступает при ограничении употребления воды.

Первичный ночной энурез встречается у 15% детей пятилетнего возраста, с возрастом его частота уменьшается. Энурез сохраняется у 1% подростков и взрослых людей. Важным фактором в развитии заболевания служит наследственная предрасположенность. Если оба родителя страдали энурезом, то у ребенка риск составляет 77%, если был болен один родитель, риск снижается до 43%. Патогенез обусловлен нарушением биоритмов секреции вазопрессина и большой глубиной сна. Ночью секреция вазопрессина становится необычно низкой. Ребенок не пробуждается при переполнении мочевого пузыря и мочеиспускании. Для лечения применяют десмопрессин в виде назальных капель.

Характеристика заболеваний, вызванных нарушением функций вазопрессина, приведена в табл. 36-1.

Таблица 36-1. Заболевания, вызванные нарушением функций вазопрессина

заболевание	патология	фармакотерапия
центральная форма неадекватной секреции АДГ	врожденная анатомическая патология гипоталамуса и/или гипофиза, их повреждение при операции, опухоли, мозговой ишемии, нейроинфекциях. Наследственная формно-доминантная форма (мутация в хромосоме 17q21.31)	десмопрессин, хлорпропамид (0,1-0,2 мг/сут) в виде ингаляций или в комбинации с хлоротиазидом, карбамазепин (800-1000 мг)
почечная форма неадекватной секреции АДГ	гиперкальциемия, обструктивная почечная недостаточность, функциональная гиперплазия предстательной железы, токсическое действие лития. Мутация генов в хромосоме, ответственных за синтез и структуру рецепторов	гидрохлортиазид, метацин, при интоксикации лития - триамтерен

Окончание табл. 36-2

заболевание	патология	фармакотерапия
синдром неадекватной секреции АДГ	опухоль головного мозга и легких, туберкулезный менингит, нарушения мозгового кровообращения, тропическая малярия, хирургические операции, интоксикации (никотином, карбамазепином, производными фенотиазина, антидепрессантами, гидрохлортиазидом, пропамидом, цисплатином, винбластином, винкристином, фосфамидом)	внутривенно тонический раствор хлорида (200-300 мг раствора), уросемид, аскорбиновая кислота
первичный ночной энурез	мутация генов хромосомы 13	десмопрессин назально

В конце XIX в. для лечения «несахарного мочеизнурения» безуспешно применяли атропин и пропилтиоурацил. В 1912 г. с хорошим лечебным эффектом была применена вытяжка задней доли гипофиза крупного рогатого скота. Первые препараты вазопрессина характеризовались низкой эффективностью, малой продолжительностью действия и значительной токсичностью. Наиболее известный препарат того времени - питрессин вводили внутримышечно в масляном растворе. Он действовал в течение 5-6 дней, часто вызывал боль и абсцессы в месте инъекции. Нередкими были случаи передозировки питрессина. В 1955 г. американский биохимик Винсент



склерозированы и не способны к расширению. Кислородный запрос миокарда можно ограничить, снижая ЧСС, пред- и постнагрузку.

$\beta$ -Адреноблокаторы и ивабрадин уменьшают потребность миокарда в кислороде. Нитраты, молсидомин, никорандил и блокаторы кальциевых каналов ограничивают кислородный запрос миокарда и расширяют коронарные сосуды.

#### НИТРАТЫ

Эфиры азотной кислоты имеют группу  $-C-O-NO_2$ , эфиры азотистой кислоты - группу  $-C-O-N=O$ .

Нитроглицерин - умеренно летучая маслянистая жидкость, взрывоопасен. В состав таблеток включена микрокристаллическая целлюлоза для повышения стабильности. Срок хранения таблеток нитроглицерина составляет 2 мес после того, как больной открыл стеклянный пузырек с резиновой пробкой. Высокомолекулярные нитраты длительного действия - изосорбида динитрат и изосорбида моонитрат - стабильные твердые вещества.

Нитроглицерин («гремучее масло») синтезировал в 1846 г. профессор Туринской артиллерийской академии Асканио Собреро. Этот ученый заметил, что нитроглицерин при приеме под язык в малых дозах вызывает головную боль. В 1856 г. гомеопат Константин Геринг подтвердил, что после приема нитроглицерина сильно болит голова. Он рекомендовал это средство под названием «глоноин» в гомеопатических дозах для лечения головной боли согласно «закону подобия». В 1860-1880 гг. тысячи рабочих заводов Нобеля по производству динамита, попадая в атмосферу паров нитроглицерина, жаловались на головную боль. Через несколько недель работы головная боль проходила, но она возобновлялась в выходные дни. Помогала повязка, смоченная нитроглицерином. В 1857 г. известный врач из Эдинбурга Томас Лаудер Брантон открыл способность амилнитрита купировать за грудиною боль при стенокардии через 30-60 с после ингаляционного применения. В 1879 г. лондонский врач Уильям Мэррил опубликовал в английском журнале «Ланцет» серию статей, в которых описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение под язык для купирования приступов стенокардии.

Одним из первых пациентов, принимавших нитроглицерин, был Альфред Нобель. Он писал: «Это ирония, похоже, ирония судьбы - мне предписано принимать нитроглицерин. Они называют его тринитрином, чтобы не волновать аптекарей и публику».

Изосорбида динитрат применяют с 1961 г., препараты нитроглицерина пролонгированного действия - с 1965 г., изосорбида моонитрат - с 1981 г. Гемодинамические и метаболические эффекты нитратов аналогичны действию эндотелиального сосудорасширяющего фактора - NO. Нитраты в цитоплазме гладких мышц сосудов при участии сульфгидрильных групп глутатиона и других тиолов образуют нитрозотиол ( $R=SN0$ ). Этот нестабильный интермедиат высвобождает группу  $-NO$ . В активации нитратов участвует фермент митохондрий альдегиддегидрогеназа -2.

В гладких мышцах группа  $-NO$  активирует гемсодержащую лигазу - цитозольную гуанилатциклазу, катализирующую продукцию цГМФ. Под его влиянием активируется  $Ca^{2+}$ -зависимая АТФаза саркоплазматического ретикулума с последующим депонированием ионов кальция; цГМФ также повышает проницаемость калиевых каналов клеточной мембраны, что сопровождается гиперполяризацией и снижением входа  $Ca^{2+}$  по потенциалозависимым каналам L-типа (рис. 37-1).

Нитраты в наибольшей степени расширяют венозные объемные сосуды конечностей и брюшной полости, так как в гладких мышцах вен они интенсивнее восстанавливаются с образованием группы  $-NO$ .

L-аргинин поступает в эндотелий сосудов с помощью специального транспортного механизма. Эндотелиальный металлофермент NO-синтаза окисляет аминокгруппу в гуанидиновом остатке аргинина с выделением NO, при этом аргинин преобразуется в L-цитруллин. NO-синтаза образована двумя идентичными белковыми субъединицами, каждая из них содержит редуктазный и оксидазный центры. Редуктазный центр забирает электроны от НАДФН и передает его на оксидазный центр другой субъединицы.

Известны три формы NO:  $NO^{\bullet}$  (свободный радикал с неспаренным электроном),  $NO^-$  (нитросильный радикал) и  $NO^+$  (нитросониевый радикал). Эти радикалы связываются в

эритроцитах с железом гема, остатком цистеина в  $\beta$ -цепи глобина и восстановленным глутатионом с образованием нитритов и нитратов. Газообразный NO превращается в  $\text{NO}_2$ . Период полуэлиминации NO составляет всего 0,05-1,8 мс.

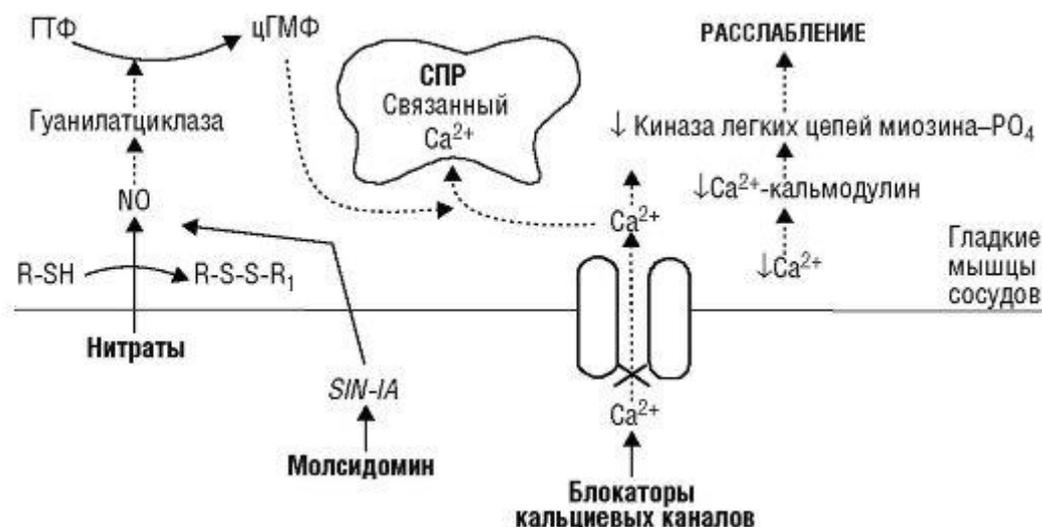


Рис. 37-1. Механизм действия антиангинальных средств: СПР - саркоплазматический ретикулум

Различают постоянные (эндотелиальные, нейрональные) и индуцированный изоферменты NO-синтазы. Постоянные конституциональные кальций-кальмодулинзависимые изоферменты 1, 3, 4 (nNOS) проявляют очень низкую активность в эндотелии, тромбоцитах, нейронах, почечных клубочках, остеобластах и остеокластах. Выделение ранее синтезированного NO повышают ацетилхолин, катехоламины, серотонин, глутаминовая кислота (при участии NMDA-рецепторов), адениловые нуклеотиды, брадикинин, тромбин, субстанция P.

Индуцированный кальцийнезависимый изофермент 2 NO-синтазы (iNOS) образуется под влиянием иммуногенных и провоспалительных факторов (липолисахаридов бактерий, интерферона  $\gamma$ , интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ). При этом синтез и секреция NO продолжаются в течение нескольких часов и даже суток, превышая исходный уровень в тысячи раз.

NO участвует во многих физиологических и патологических процессах. Он расширяет сосуды, улучшает кровоснабжение органов, снижает АД, тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов. В сосудах NO препятствует пролиферации гладких мышц и фибробластов и образованию атеросклеротических бляшек. Противоатеросклеротический эффект обусловлен снижением экспрессии генов, ответственных за синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), селектина E и моноцитарного хемоаттрактанта. NO защищает от окисления ЛНП. В миокарде NO тормозит развитие гипертрофии и фиброза, в почках уменьшает секрецию ренина.

В периферической и центральной нервной системе NO выполняет функции медиатора. Нитрергические нейроны расслабляют гладкие мышцы сосудов (таким образом, NO поступает в гладкие мышцы не только из эндотелия, но и из нервных окончаний адвентиция), регулируют моторику и секреторную деятельность пищеварительного тракта. Нитрергические нейроны коры больших полушарий, гиппокампа, стриатума и мозжечка осуществляют сопряжение активности нейронов с локальным мозговым кровотоком, участвуют в процессах долговременной памяти и узнавания.

Радикал  $\text{NO}^{\bullet}$  самостоятельно и в комплексе с радикалом кислорода (пероксинитрильным радикалом -ONOO-):

- вызывает деструкцию ДНК;
- тормозит синтез нуклеиновых кислот и АТФ;
- инактивирует ферменты дыхательной цепи митохондрий;
- окисляет сульфгидрильные группы белков;
- оказывает токсическое влияние на бактерии, вирусы и опухолевые клетки;
- нарушает пролиферацию лимфоцитов;
- необходим для хемотаксиса нейтрофилов в очаге воспаления.

Радикалы NO защищают печень и легкие от микроорганизмов, поступающих соответственно из пищеварительного тракта и воздуха.

Дефицит NO при дисфункции эндотелия и гиперлипидемии сопровождается повышенной продукцией суживающих факторов - эндотелина-1 и ангиотензина II. Под их влиянием в эндотелии активируется ядерный фактор-кВ, стимулирующий экспрессию провоспалительных молекул клеточной адгезии и продукцию цитокинов с развитием воспаления. В результате возникают артериальная и легочная гипертензия, спазм коронарных, мозговых и периферических сосудов, атеросклероз, повышается риск тромбоза.

Избыточный синтез NO возникает при септическом шоке (сопровождается артериальной гипотензией и сердечной недостаточностью, рефрактерных к адреномиметикам), энцефалите, пневмонии, гломерулонефрите, гепатите, энтерите, колите.

В последнее время разработаны способы ингаляции NO для неотложной терапии легочной гипертензии и респираторного дистресс-синдрома. Ингаляция NO в послеоперационном периоде снижает летальность после трансплантации сердца и легких, хотя создается опасность метгемоглобинемии, бронхоспазма и токсического отека легких. Продукцию NO можно повышать с помощью L-аргинина, но при внутривенном введении в больших дозах он снижает АД.

При состояниях с повышенным образованием NO лечебный эффект могут оказывать ингибиторы NO-синтазы - преднизолон, метильные производные аргинина и аминогуанетидин. Последний селективно снижает активность индуцированной формы фермента.

За открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе американские ученые Роберт Ф. Ферчготт, Луис Дж. Игнаро и Ферид Мурад в 1998 г. получили Нобелевскую премию.

При ИБС нитраты в терапевтических дозах расширяют вены («бескровное кровопускание») и повышают венозное депонирование крови. В результате этих эффектов нитраты уменьшают преднагрузку на сердце и вызывают изменения гемодинамики, направленные на ограничение потребности сердца в кислороде и улучшение кровоснабжения пострадавших зон миокарда. Под влиянием нитратов снижаются растяжение полости левого желудочка, конечно-диастолическое давление и напряжение миокарда. Уменьшается кислородный запрос сердца, раскрываются коллатеральные сосуды, восстанавливается кровообращение в субэндокардиальных зонах миокарда, сокращается размер зоны ишемии.

Нитраты также расширяют периферические артерии со снижением постнагрузки на сердце, незначительно уменьшают системное АД, не изменяют ЧСС или вызывают умеренную рефлекторную тахикардию, улучшают сократимость миокарда, особенно при ХСН.

Нитраты расширяют крупные эпикардиальные коронарные сосуды в месте эксцентрических стенозов, где частично сохранена гладкая мускулатура. При расширении коронарных артерий возрастает градиент давления в стенозированных сосудах, что обеспечивает кровоснабжение зон ишемии миокарда. Нитраты не расширяют коронарные сосуды с концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками.

Нитраты в больших дозах вызывают значительное венозное депонирование крови, тахикардию, уменьшают сердечный выброс, систолическое и диастолическое АД. При выраженном снижении АД и сердечного выброса коронарный кровоток ухудшается.

Таким образом, нитраты оказывают антиангинальное действие в результате следующих механизмов (рис. 37-2):

- снижают потребность сердца в кислороде, уменьшая преднагрузку (расширение вен) и постнагрузку (расширение артерий);
- расширяют эпикардиальные отделы коронарных артерий;

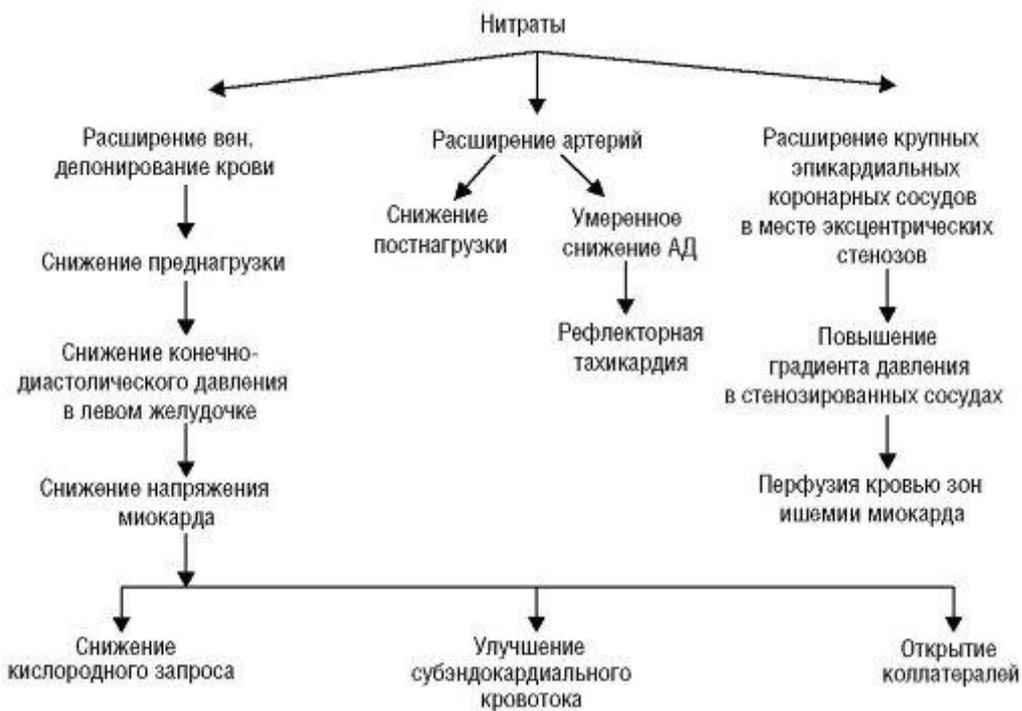


Рис. 37-2. Гемодинамические эффекты нитратов

- повышают эластичность аорты и замедляют распространение отраженной пульсовой волны к корню аорты, что увеличивает в ней диастолическое давление;
- улучшают коллатеральное кровообращение в миокарде;
- восстанавливают кровоток в зонах ишемии миокарда под эндокардом;
- уменьшают в эндотелии синтез молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1), селектина-3, моноцитарного хемоаттрактанта, тромбоксана A<sub>2</sub>, тормозят агрегацию тромбоцитов и тромбообразование в коронарных сосудах;
- повышают эластичность эритроцитов.

Нитраты расслабляют гладкие мышцы бронхов, пищевода, желудка, кишечника, матки, желче- и мочевыводящих путей.

Изосорбида динитрат и мононитрат меньше нитроглицерина вызывают рефлекторную тахикардию, значительно улучшают систолическую функцию миокарда, снижают сопротивление в легочной артерии.

Нитраты, обладая высокой липофильностью, быстро и полностью всасываются в полости рта и кишечнике. Нитроглицерин при назначении внутрь в дозах, предназначенных для приема под язык (0,5 и 1,0 мг), полностью подвергается пресистемной элиминации и не оказывает фармакологического действия. Биодоступность нитроглицерина (5-9 мг) в лекарственных формах для приема внутрь составляет 10%, изосорбида динитрата - 20-25%, изосорбида мононитрата - 100%. Биодоступность нитроглицерина в пластырях и дисках колеблется от 7 до 58% в зависимости от индивидуальных особенностей кожи и температуры окружающей среды.

Продукты биотрансформации нитроглицерина - ди- и мононитраты и их конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Динитрат глицерина оказывает гемодинамическое влияние в 10 раз слабее, чем нитроглицерин. Метаболиты нитроглицерина выводятся из организма с мочой. Период полуэлиминации нитроглицерина составляет 1-4,4 мин, его метаболитов - 4 ч.

Изосорбида динитрат при участии цитохрома P-450 превращается в более активный продукт - изосорбида-5-мононитрат (60%) и менее активное производное - изосорбида-2-мононитрат (25%). В почках изосорбида мононитраты присоединяют глюкуроновую кислоту. Период полуэлиминации изосорбида динитрата составляет 1,1-1,3 ч, изосорбида-5-мононитрата - 4,2 ч, изосорбида-2-мононитрата - 1,8 ч.

Нитраты применяют при вазоспастической стенокардии, безболевого ишемии миокарда, стабильной и реже нестабильной стенокардии. Препараты принимают в положении сидя. В вертикальном положении они вызывают головокружение вследствие ортостатической

гипотензии, в горизонтальном положении действие ослабляется из-за увеличенного возврата венозной крови в сердце.

Препараты нитроглицерина, изосорбида динитрата и моонитрата выпускают во многих лекарственных формах - таблетках, спансулах, буккальных пластинках, аэрозолях, ТТС (пластыри) (табл. 37-1).

При инфаркте миокарда левого желудочка (особенно передней стенки), нестабильной стенокардии, острой сердечной недостаточности и гипертоническом кризе нитраты вводят внутривенно в первые 24-48 ч<sup>1</sup>. Применяют не содержащие этанол препараты нитроглицерина изокет<sup>▲</sup>, нитрокардин<sup>▲</sup>, перлинганит<sup>▲</sup>, препарат изосорбида динитрата изокет<sup>▲</sup>. Препараты нитроглицерина как средства короткого действия имеют преимущества при инфаркте миокарда у больных с нестабильной гемодинамикой.

Таблица 37-1. Препараты нитратов

Нитраты	Применение при стенокардии	Пути введения	Начал действия	Продолжительность действия
<b>Нитроглицерин</b>				
таблетки, капсулы, спрей	всасывание	под язык	3	3-30 мин
аэрозоль «Нитроминт <sup>▲</sup> »	всасывание	под язык	5-1	5-30 мин
полимерные пластинки нитролонг <sup>▲</sup> »	всасывание	приклеивать к слизистой рта	5	5 ч
таблетки пролонгированного действия нитрогранулонг <sup>▲</sup> , нитрокор <sup>▲</sup> , нитронг форте <sup>▲</sup> , нитрокор форте <sup>▲</sup> , сустонит <sup>▲</sup>	всасывание	внутрь	0-45	6 ч
пластыри и диски «Депонит 10 <sup>▲</sup> », нитроперкутен ТТС <sup>▲</sup> »	всасывание	на кожу	2 ч	12 ч
<b>Изосорбида динитрат</b>				
аэрозоль «Изокет <sup>▲</sup> »	всасывание	на внутреннюю поверхность щеки	3	ч
полимерные пластинки нитросорбилонг <sup>▲</sup> »	всасывание	приклеивать к слизистой рта	10 мин	8 ч
таблетки кардикет <sup>▲</sup> , нитросорбид <sup>▲</sup>	всасывание	внутрь	5-45	5 ч
<b>Изосорбида моонитрат</b>				
таблетки монизол <sup>▲</sup> , мооничинкве <sup>▲</sup> , моонид <sup>▲</sup>	всасывание	внутрь	0-45	8 ч
таблетки и капсулы пролонгированного действия мооничинкве ретард <sup>▲</sup> , оликард 60 <sup>▲</sup> , эфокс лонг <sup>▲</sup>	всасывание	внутрь	2 ч	10-12ч

Пациентам, которые нуждаются в продолжительном (более 24 ч) внутривенном вливании нитратов, скорость введения увеличивают каждые несколько часов с целью поддержания эффекта.

При инфаркте миокарда правого желудочка нитраты не применяют, так как уменьшение притока крови к правым отделам сердца за счет венозного депонирования может резко снизить выброс крови из левого желудочка с развитием выраженной артериальной гипотензии.

Критерии эффективности нитратов:

- уменьшение частоты и количества приступов стенокардии;
- рост толерантности к физической нагрузке;
- исчезновение эпизодов ишемии по данным мониторинга регистрации ЭКГ;
- легкая головная боль;
- увеличение ЧСС на 7-10 в минуту.

Нормальное систолическое АД недопустимо снижать менее 90 мм рт.ст. При артериальной гипертензии АД снижают не более чем на 20-25% исходного. Дозы нитратов титруют для определения эффективной терапевтической дозы (удваивают каждые 3-7 сут).

Ограничения для внутривенного вливания нитратов при инфаркте миокарда:

- выраженные брадикардия (<50 в минуту) и тахикардия (>100 в минуту);

<sup>1</sup> Используют системы из полипропилена и полиэтилена, не поглощающие нитраты; системы из полиуретана и поливинилхлорида поглощают 50-80% нитроглицерина.

- тампонада сердца;
- асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия;
- церебральная ишемия.

Примерно 1/4 больных стенокардией изначально рефрактерны к лечению нитратами.

При регулярном лечении у 50-60% больных развивается толерантность (привыкание) к нитратам, у 10-15% антиангинальный эффект полностью отсутствует. Сначала толерантность формируется к гемодинамическим эффектам, затем - к антиангинальному и противоишемическому влиянию. В наибольшей степени толерантность вызывают препараты нитроглицерина длительного действия. Например, через 8 ч после наложения пластыря с нитроглицерином («Депонит 10<sup>а</sup>») возникает перекрестная толерантность к нитроглицерину, принимаемому под язык. При назначении изосорбида динитрата по 80 мг 1 раз в сутки толерантность не развивается, применение этого средства 2 раза в сутки вызывает ее через 2 нед. В случае приема 4 раза в сутки толерантность наступает спустя 1 нед. Постоянное внутривенное вливание нитроглицерина в блоках интенсивной терапии сопровождается толерантностью у 65% больных.

Механизмы толерантности к нитратам (рис. 37-3):

- нарушается восстановление нитратов вследствие истощения ресурсов восстановленных тиолов в эндотелии сосудов (в процессе преобразования группы  $-NO_2$  в  $-NO$  сульфгидрильные группы тиолов окисляются в дисульфидные);
- при дефиците восстановленных тиолов накапливается супероксидный анион, инактивирующий  $NO$  и гуанилатциклазу;
- снижается активность  $NO$ -синтазы под влиянием избытка экзогенных нитритов;
- снижается чувствительность гуанилатциклазы к действию  $NO$ , ускоряется инактивация цГМФ фосфодиэстеразой V;

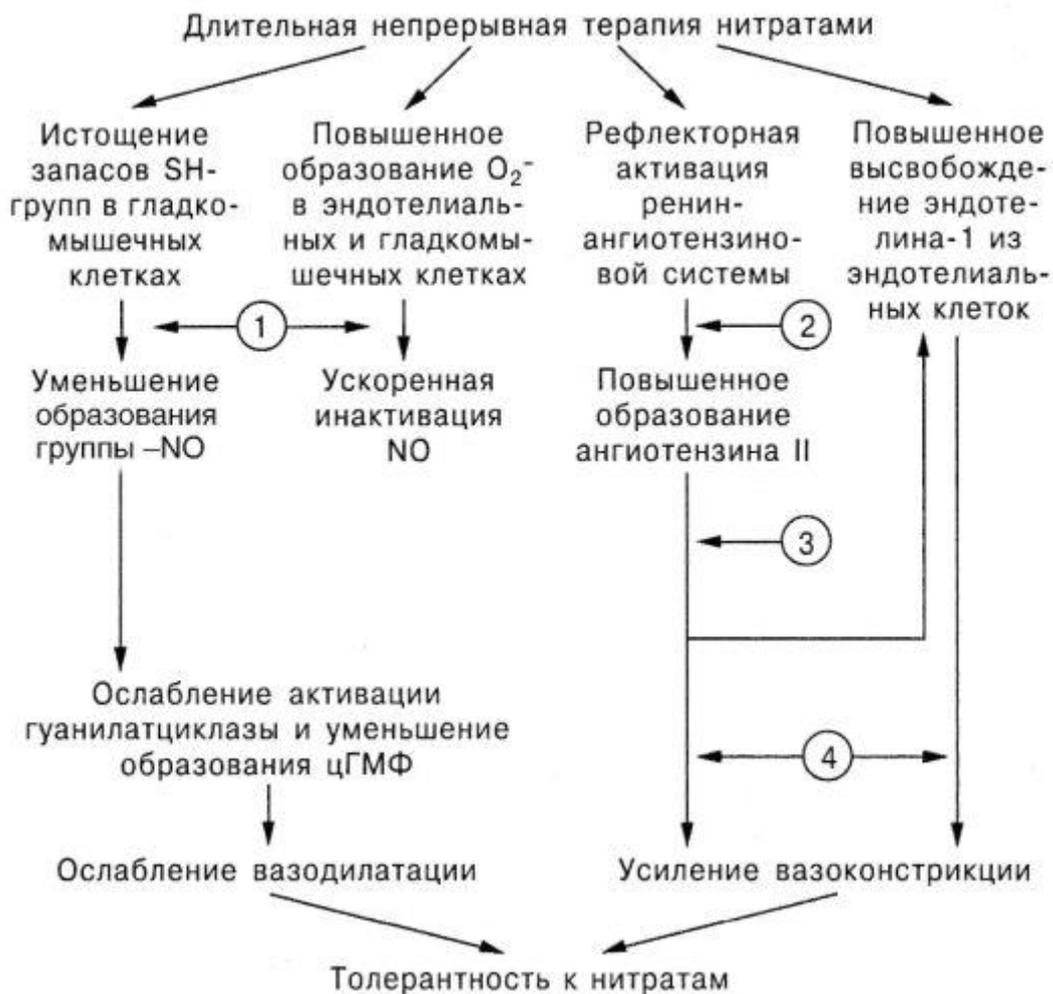


Рис. 37-3. Механизмы толерантности к нитратам и места приложения действия лекарственных средств, способных ослабить толерантность к эффектам нитратов: 1 - донаторы сульфгидрильных групп; 2 - ингибиторы АПФ; 3 - блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II; 4 - гидралазин. АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; SH - сульфгидрильные группы; NO - оксид азота; O<sub>2</sub><sup>-</sup> - супероксидный радикал

- из эндотелия выделяется сосудосуживающий фактор - эндотелин-1;
- рефлекторно активируется симпатическая нервная система (повышается концентрация сосудосуживающих веществ - ренина, ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов);
- уменьшается синтез простаглицлина вследствие инактивации простаглицлинсинтазы супероксидным анионом;
- ухудшается почечный кровоток с ростом ОЦК и венозного возврата в сердце.

Методы предупреждения толерантности.

- Увеличивают дозу нитратов, что обеспечивает временный эффект.
- При стенокардии напряжения:
  - I функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, назначают нитраты короткого действия непосредственно перед физической нагрузкой;
  - функционального класса применяют нитраты средней продолжительности действия в течение дня с интервалом 8-12 ч и отменой на ночь;
  - IV функционального класса назначают нитраты с пролонгированным действием 2 раза (утром и на ночь), препараты со средней продолжительностью эффекта - 3-4 раза в сутки.
- При стабильной стенокардии чередуют прием нитратов и блокаторов кальциевых каналов на протяжении суток.
- Применяют корректоры - донаторы сульфгидрильных групп (ацетилцистеин, метионин), ингибиторы АПФ (каптоприл, зофеноприл, эналаприл, периндоприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан)<sup>1</sup>, мочегонные средства, антиоксиданты (витамин Е, аскорбиновую кислоту).

При приеме изосорбида мононитрата 1 раз в сутки остается интервал 6-8 ч, свободный от нитрата.

После окончания антиангинального действия разовой дозы нитратов может возникать синдром раннего отрицательного последствия:

- обострение клинически выраженной или бессимптомной ишемии миокарда;
- повышение АД;
- увеличение ударного и минутного объема крови;
- удлинение периода изгнания.

Внезапное прекращение приема нитроглицерина короткого действия создает опасность синдрома отдачи (синдрома рикошета, *withdrawal*,

*rebound*). У больных значительно увеличивается АД, возникают частые приступы стенокардии, эпизоды безболевой ишемии миокарда и инфаркт даже с летальным исходом (быстро активируются сосудосуживающие факторы). Синдром отдачи реже возникает при использовании нитроглицерина и изосорбида динитрата в лекарственных формах длительного действия. Изосорбида мононитрат синдрома отдачи не вызывает, так как его концентрация в крови снижается плавно.

Побочные эффекты нитратов имеют гемодинамическую и метаболическую природу (лучше других препаратов больные переносят изосорбида мононитрат). Нитраты вызывают головную боль, увеличивая внутричерепное давление. Это обусловлено расширением вен мозговых оболочек и повышением их проницаемости. В качестве корректоров применяют вентонизирующие средства - левоментол (входит в состав валидола<sup>\*</sup>), никетамид (кордиамин<sup>\*</sup>), кофеин, циннаризин, а также НПВС.

Лечение нитратами сопровождается у некоторых пациентов значительной ортостатической гипотензией, головокружением и рефлекторной тахикардией. Нитраты редко вызывают синдром коронарного обкрадывания, образование метгемоглобина, не повышают внутриглазного давления у больных глаукомой. Препараты для приема под язык и трансдермального введения могут оказывать местное раздражающее действие. Антиангинальный эффект нитроглицерина для приема под язык иногда не совпадает с ликвидацией ишемии миокарда. У таких больных возникает безболевая форма ишемии миокарда.

<sup>1</sup> Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II уменьшают продукцию супероксидного аниона за счет снижения активности НАДФН-оксидазы.

Известна опасная парадоксальная реакция на нитраты в виде приступов стенокардии, ишемии миокарда и внезапной смерти.

Нитраты противопоказаны при плохой индивидуальной переносимости (сильная головная боль, артериальная гипотензия, тахикардия), аллергических реакциях, шоке, систолическом АД менее 90 мм рт.ст., инфаркте миокарда правого желудочка, кровоизлиянии в головной мозг, травме головы, повышенном внутричерепном давлении, токсическом отеке легких, тяжелой анемии. При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, пролабировании митрального клапана и аортальном стенозе нитраты усиливают обструкцию выносящего тракта левого желудочка и митральную регургитацию. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия, изосорбида динитрат и мононитрат не назначают в первые 3 мес беременности и при кормлении грудным молоком. Недопустимо одновременное назначение нитратов с препаратами, применяемыми при эректильной дисфункции, - силденафилом, варденафилом и тадалафилом. Стимуляторы эрекции ингибируют фосфодиэстеразу V - фермент, инактивирующий цГМФ. При комбинации с нитратами резко возрастает количество цГМФ. Это опасно из-за значительного снижения АД и усиления ишемии миокарда. Нитраты можно применять спустя 24 ч после отмены силденафила и варденафила и через 48 ч после прекращения приема тадалафила при условии, что у больного не снижено АД.

#### МОЛСИДОМИН, НИКОРАНДИЛ

Молсидомин - производное сиднонимина, применяется с 1972 г. Он не обладает свойствами психостимулятора (в отличие от средства аналогичной химической структуры мезокарба).

Гемодинамическое действие молсидомина такое же, как у нитратов (см. рис. 37-3), поскольку его активный метаболит SIN-1A имеет функционально активную группу -NO.

Молсидомин снижает потребность сердца в кислороде, уменьшая преднагрузку (расширяет вены) и постнагрузку (увеличивает эластичность крупных артерий). Улучшает коллатеральное кровообращение в миокарде, тормозит внутрикоронарную агрегацию тромбоцитов (нарушает синтез тромбоксана  $\alpha_2$ , повышает образование простаглицина), снижает легочную гипертензию, устраняет спазм бронхов, в больших дозах расширяет периферические артерии и крупные эпикардальные ветви коронарных сосудов. Оказывает выраженное противоатеросклеротическое действие. Оно обусловлено антиоксидантным эффектом, торможением адгезии тромбоцитов и миграции макрофагов с усилением их апоптоза при участии протеина p53.

Молсидомин хорошо всасывается из полости рта и кишечника. В печени превращается в метаболит SIN-I (3-морфолиносиднонимин). В крови SIN-I активируется с образованием метаболита SIN-IA (N-морфолино-N-аминоацетонитрил, линсидомин). SIN-IA освобождает группу -NO и превращается в SIN-IC способный нормализовать иммунные процессы в зоне некроза миокарда. С мочой в виде метаболитов выводится 90% дозы. Молсидомин оказывает антиангинальное влияние через 2-10 мин при приеме под язык и спустя 1 ч после назначения внутрь. Длительность терапевтического эффекта составляет 5-7 ч, период полуэлиминации - 3,5 ч. В таблетках пролонгированного действия молсидомин (диласидомретард<sup>®</sup>) эффективен в течение 12 ч.

Молсидомин применяют в таблетках под язык для купирования приступа стабильной стенокардии (при толерантности к нитратам), а также внутрь для курсового лечения ранней постинфарктной и стабильной стенокардии напряжения, легочной, артериальной (у пожилых) и портальной (на почве цирроза печени) гипертензии. При инфаркте миокарда и баллонной ангиопластике молсидомин вводят внутривенно.

Побочные эффекты молсидомина - головная боль и артериальная гипотензия - выражены слабее, чем при лечении нитратами. К молсидомину не возникает толерантности. Препарат противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии, кардиогенном шоке, геморрагическом инсульте, в первые 3 мес беременности, индивидуальной непереносимости.

Никорандил, созданный в 1976 г. в Японии, содержит группу -NO и остаток никотиновой кислоты. Он является донатором группы -NO и дополнительно активирует АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц сосудов, что сопровождается развитием гиперполяризации, уменьшением входа ионов кальция и, в конечном итоге, расширением сосудов. Никорандил расширяет коронарные, мозговые и периферические сосуды, снижает пред- и постнагрузку на сердце, оказывает выраженное эндотелий- и кардиопротективное действие. Последний эффект обусловлен улучшением биоэнергетики миокарда, уменьшением его перегрузки ионами кальция и защитой миофибрилл, митохондрий и саркоплазматического ретикулума от повреждающего действия  $Ca^{2+}$ . Никорандил не вызывает тахикардии, не повышает потребности сердца в кислороде, снижает АД менее чем на 10%.

Биодоступность никорандила при приеме внутрь - 75-80%, около 20% введенной дозы выводится с мочой в виде неактивных метаболитов, 2% элиминируется с желчью. Период полуэлиминации - 0,5-1 ч. Фармакокинетика никорандила мало зависит от возраста больного, сопутствующей патологии печени и почек. Никорандил применяют в таблетках внутрь для курсового лечения стабильной стенокардии напряжения, в том числе перед предстоящим чрескожным коронарным вмешательством. Побочное действие ограничивается редкими случаями тошноты и головной боли.

#### БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Ионы кальция играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы:

- в синусном и атриовентрикулярном узле вызывают потенциал действия;
- в кардиомиоцитах, связывая тропонин в тропонин-тропомиозиновом комплексе, облегчают взаимодействие актина и миозина, активируют АТФазу миофибрилл;
- в гладких мышцах артерий в комплексе с кальмодулином активируют киназу легких цепей миозина, что увеличивает фосфорилирование легких цепей миозина, вступающих в реакцию с актином (см. рис. 37-1).

В результате этих эффектов ионы кальция вызывают тахикардию, облегчают атриовентрикулярную проводимость, усиливают сократительную функцию миокарда, повышают его потребность в кислороде, суживают артерии.

Характеристика кальциевых каналов приведена в лекции 34. Блокаторы кальциевых каналов с антиангинальным эффектом снижают проводимость потенциалозависимых кальциевых каналов L-типа в сердце и гладких мышцах артериол и крупных артерий. Их слабое влияние на вены обусловлено особенностями строения кальциевых каналов вен и низким базальным тонусом этого отдела сосудистого русла.

Блокаторы кальциевых каналов являются производными фенилалкиламина, дигидропиридина, бензотиазепина, эфирами диариламино-пропиламина (табл. 37-2).

Таблица 37-2. Химическое строение и фармакологические свойства блокаторов потенциалозависимых кальциевых каналов

Химическая группа	Блокаторы кальциевых каналов L-	Блокаторы кальциевых каналов а с дополнительными свойствами*
Производные алкиламина	верапамил	верапамил (блокатор натриевых каналов), фалипамил (блокатор коронарного узла)
Производные пропиридина	дилтиазем, лацидипин, нимодипин, нифедипин, флуандипин, ридипин, дилтиазем	дилтиазем (блокатор каналов R-типа), нифедипин (активатор кальциевых каналов)
Производные тиазепина	дилтиазем	
Эфиры диариламинопропиламина		дилтиазем (блокатор натриевых и кальциевых каналов)
Препараты другого химического строения		дилтиазем (блокатор кальциевых и калиевых каналов), пропранолол (α <sub>1</sub> -адреноблокатор)

Примечание: \* не являются лекарственными средствами.

Для клиницистов имеет значение классификация препаратов в зависимости от преимущественного влияния на кальциевые каналы сердца и гладких мышц артерий:

- блокаторы открытых кальциевых каналов сердца - производные фенилалкиламина;
- блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц - производные 1,4-дигидропиридина;
- блокаторы кальциевых каналов обеих локализаций - производные бензотиазепина.

Влияние блокаторов кальциевых каналов на сердечно-сосудистую систему и другие сведения о них приведены в табл. 37-3, 37-4.

Таким образом, в основу классификации блокаторов кальциевых каналов положено их селективное действие на кальциевые каналы проводящей системы сердца и сократительного миокарда или артерий. Блокаторы кальциевых каналов артерий, в свою очередь, разделяют на три генерации в зависимости от скорости развития эффекта, продолжительности действия и способности вызывать симпатическую активацию.

Блокаторы кальциевых каналов как антиангинальные средства оказывают следующие эффекты:

- повышают доставку кислорода к миокарду, так как расширяют коронарные артерии, устраняют коронарораспазм, улучшают функции коллатералей;
- уменьшают потребность сердца в кислороде, снижая ЧСС (верапамил, дилтиазем) и постнагрузку (все средства);
- ослабляют активирующее влияние ионов кальция на лизосомальные протеолитические ферменты и АТФазу в зоне ишемии миокарда, сохраняют макроэргические фосфаты, улучшают функции миофибрилл, митохондрий и саркоплазматического ретикулума (кардиопротективное действие);

• восстанавливают локальную сократимость миокарда в очаге ишемии в период реперфузии;

- ускоряют процессы репарации после инфаркта миокарда;
- обладают антиагрегантными и противоатеросклеротическими свойствами.

Антиагрегантный эффект блокаторов кальциевых каналов развивается только при их введении в больших дозах. Верапамил и дилтиазем нарушают кинетику ионов кальция, блокируют  $\alpha$ -адренорецепторы, фосфодиэстеразу цАМФ, продукцию тромбоксана  $\alpha_2$  в тромбоцитах, стимулируют образование простаглицина в эндотелии сосудов. Нифедипин, ингибируя фосфолипазу  $\alpha_2$  тромбоцитов, нарушает высвобождение арахидоновой кислоты, является антагонистом тромбоксановых рецепторов, повышает образование NO.

Блокаторы кальциевых каналов оказывают противоатеросклеротическое влияние. Они тормозят продукцию факторов роста, пролиферацию гладких мышц и их миграцию в субэндотелиальную ткань, нормализуя нарушенный в местах формирования атеросклеротических бляшек транспорт ионов кальция в гладкомышечные клетки.

Таблица 37-3. Влияние блокаторов кальциевых каналов на сердце и тонус артерий

локаторы иевых ов	аспирение арных ерических ий	и нижение тимости арда	нижение атизма ного узла	нижение ентрикулярной димости	нижение бности а в кислороде
ерапамил					
ифедипин					
илтиазем					

Примечания: 0 - отсутствие эффекта; 1-5 - фармакологическое действие разной степени.

Таблица 37-4. Блокаторы кальциевых каналов

локаторы иевых ов	иодоступн	вязь иками ы,	ериод лиминации,	пути элиминации	особенности действия
локаторы открытых кальциевых каналов сердца					
ерапамил	0-30	0	-7	0% с мочой (3-5% в ененном виде), 16-25% желчью, образует ный метаболит рапамил	нижает ЧСС и ентрикулярную димность
локаторы инактивированных кальциевых каналов артерий					
генерация					
ифедипин	0	0-95	-4	0-80% с мочой, 15% с ью в виде неактивных олитов	ызывает атическую чительно выраженную активацию, проникает в

Продолжение табл. 37-4

локаторы иевых ов	иодоступн	вязь ми ы,	ериод лиминации,	пути элиминации	особенности действия
генерация					
имодипин	3	5	-9	% с мочой в ененном виде, с желчью в виде ивных олитов	орошо проникает в ЦНС, тивно расширяет сосуды ного мозга, оказывает ноотропное вие, препятствует перегрузке онов ионами кальция и гибели ых клеток; применяют при ении мозгового кровообращения

Литрендипин	50-70	8	1-12	100% с мочой, 70% в виде активных метаболитов	вызывает слабую симпатическую реакцию
Лидипин	50-75	2-9	1-16	100% с мочой, 20% в виде активных метаболитов	вызывает слабую симпатическую реакцию
Фелодипин	50	9	1-16	100% с мочой, 10% в виде активных метаболитов	вызывает слабую симпатическую реакцию, оказывает диуретическое и сберегающее действие
II генерация					
Ламлодипин	50-70	7	5-52	100% с мочой в неизменном виде; 20-25% с мочой и 20-25% в виде активных метаболитов	проникает в ЦНС, снижает преимущественно систолическое АД, оказывает самое длительное действие

Окончание табл. 37-4

Блокаторы кальциевых каналов	Биодоступность	Связывание с белками	Период элиминации	Пути элиминации	Особенности действия
Лацидипин	100	50	1-14	100% с мочой, 70% в виде активных метаболитов	вызывает слабую симпатическую реакцию, не снижает нормальное АД, значительно улучшает функцию сердца, мозговой, коронарный и почечный кровоток, является мощным антиоксидантом
Верканидипин	100	80	1-5	100% с мочой в виде активных метаболитов	в максимальной степени блокирует кальциевые каналы, не угнетает сердечную деятельность, расширяет коронарные и мозговые сосуды, ослабляет гемостатическую функцию, блокирует не только приносящую, но и выносящую артериолу почечных клубочков, оказывает кардиопротективное действие, является антиоксидантом
Блокаторы кальциевых каналов сердца и артерий					
Дилтиазем	100	100	1-4,5	5% с мочой, 65% с желчью в виде метаболитов, образует неактивный метаболит - дилтиазем	снижает ЧСС и увеличивает атриовентрикулярную проводимость

Препараты также снижают поступление ЛНП в стенку артерий, препятствуют перекисному окислению липидов в сосудистой стенке, стимулируют синтез ЛВП и продукцию NO. Блокаторы кальциевых каналов замедляют рост атеросклеротических бляшек, повышают их стабильность, но не способствуют рассасыванию.

Блокаторы кальциевых каналов повышают продукцию NO, в результате улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, уменьшают воспаление сосудистой стенки, способствуют регенерации эндотелия.

Верапамил замедляет в кальциевых каналах восстановление потенциала покоя после предыдущей деполяризации. При внутривенном введении вызывает брадикардию и снижает атриовентрикулярную проводимость, при приеме внутрь изменяет эти функции сердца в меньшей степени. У больных без ХСН верапамил, уменьшая постнагрузку на левый желудочек, может улучшать сократительную функцию миокарда, при ХСН возникает опасность ослабления сердечной деятельности.

Производные дигидропиридина активируют дигидропиридиновые рецепторы в кальциевых каналах артерий. Они не нарушают восстановления проводимости кальциевых каналов после деполяризации. При прямом воздействии на сердце мало изменяют частоту и силу сокращений, не замедляют проведения потенциалов действия в атриовентрикулярном узле. В целом организме под влиянием производных дигидропиридина, особенно средства I генерации - нифедипина короткого действия, возникает рефлекторная тахикардия, повышается содержание ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина в крови. Эти эффекты обусловлены ростом симпатической активности из-за ослабления артериального барорефлекса.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов II-III генерации, медленно расширяя артерии, реже вызывают симпатическую активацию. Все же нифедипин в лекарственных формах с длительным высвобождением и другие дигидропиридины II генерации, несмотря на улучшенный фармакокинетический профиль и более высокую селективность по отношению к артериям, характеризуются недостаточной предсказуемостью клинических эффектов. Это обусловлено значительными колебаниями их концентрации в крови в течение междозового интервала и внезапным прекращением действия. Большинство средств II генерации приходится принимать 2 раза в сутки. Биодоступность нифедипина и большинства блокаторов кальциевых каналов II генерации составляет 15-75% вследствие пресистемной элиминации.

Средства III генерации амлодипин, лацидипин и лерканидипин отличаются действием в течение 24-36 ч и селективным влиянием на кальциевые каналы артерий (эффект амлодипина на артерии в 95, лацидипина - в 190, лерканидипина - в 730 раз больше, чем на сердце). Большая продолжительность действия амлодипина обусловлена длительным периодом полуэлиминации (35-52 ч) и медленным удалением из поверхностного слоя липидов мембран, так как модифицированное дигидропиридиновое кольцо образует сильные электростатические связи с группами фосфолипидов, обращенными к внеклеточной поверхности мембраны. Лацидипин и лерканидипин также действуют длительно, хотя имеют короткий период полуэлиминации. Такое противоречие объясняют значительным накоплением препаратов в глубоком слое мембранных липидов и медленным выведением из него. Концентрация лацидипина и лерканидипина в мембранах в 10-15 раз выше, чем амлодипина. Как известно, дигидропиридиновые рецепторы локализованы в глубоких слоях клеточной мембраны, поэтому у лацидипина и лерканидипина больше возможностей взаимодействовать с рецепторами, чем у амлодипина. Высокий уровень холестерина в стенке артерий не препятствует проникновению в нее блокаторов кальциевых каналов III генерации.

Амлодипин представлен рацемической смесью R- и S-энантиомеров. Левамлодипин (S-амлодипин) связывается с дигидропиридиновыми рецепторами в 1000 раз сильнее, чем R-изомер, имеет более длительный период полуэлиминации, лучше переносится больными. R-амлодипин способствует выделению NO из эндотелия.

Дилтиазем по влиянию на тонус артерий занимает промежуточную позицию между верапамилем и производными дигидропиридина. При действии дилтиазема проводимость кальциевых каналов после деполяризации восстанавливается быстрее, чем под влиянием верапамила. Дилтиазем вызывает умеренную брадикардию, снижает атриовентрикулярную проводимость, не нарушает сократимости миокарда.

Большинство блокаторов кальциевых каналов полностью всасывается из кишечника, но подвергается пресистемной элиминации, что снижает биодоступность. После внутривенного вливания блокаторы кальциевых каналов оказывают действие в 3-5 раз сильнее, чем при назначении внутрь. Биодоступность и период полуэлиминации увеличиваются при повторном

приеме (насыщаются системы метаболизма в печени), у больных циррозом печени и в пожилом возрасте. Исключение составляют амлодипин и лерканидипин, биодоступность которых достигает 65-90%. Сердечная и почечная недостаточность мало сказываются на фармакокинетике верапамила, но удлиняют элиминацию нифедипина. Блокаторы кальциевых каналов в лекарственных формах с медленным высвобождением создают в крови постоянную концентрацию в течение 12-24 ч. Верапамил и дилтиазем преобразуются в активные метаболиты норверапамил и дезацетилдилтиазем. Последний кумулирует при длительном применении.

Блокаторы кальциевых каналов как антиангинальные средства применяют при вазоспастической и стабильной стенокардии. Они хорошо переносятся больными, хотя и не лишены побочных эффектов.

При лечении верапамилем возникает брадикардия, нарушается атриовентрикулярная проводимость, ухудшается течение ХСН. Верапамил, увеличивая венозный возврат крови в сердце, может повышать конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Дилтиазем угнетает сердце меньше верапамила.

Производные дигидропиридина (особенно нифедипин короткого действия) вызывают тахикардию, чувство жара, гиперемия лица и верхней части плечевого пояса (*flashing*). У 20-30% больных диагностируют значительную артериальную гипотензию, осложненную ишемией миокарда. При выраженном атеросклерозе коронарных сосудов может развиваться синдром коронарного обкрадывания - расширение артерий в интактных зонах миокарда с уменьшением тока крови, направляемой в пораженные атеросклерозом, неспособные к расширению сосуды зоны ишемии.

Другие нежелательные эффекты блокаторов кальциевых каналов: головная боль, головокружение, ухудшение зрения, гиперплазия слизистой оболочки десен, тошнота, обратимое нарушение функций печени, кашель, одышка, отеки на голенях и лодыжках.

Периферические отеки обусловлены расширением прекапиллярных артериол и локальным нарушением ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах. Мочегонные средства при таких отеках неэффективны.

Блокаторы кальциевых каналов изредка вызывают гипергликемию, устраняя стимулирующее влияние ионов кальция на секрецию инсулина. Верапамил может вызывать гипогликемию, так как тормозит гликогенолиз в печени. Во время лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови. При применении нимодипина в больших дозах описано развитие судорог, аритмии, кровотечений.

Производные дигидропиридина длительного действия оказывают побочные эффекты в 2-3 раза реже, чем нифедипин в обычных таблетках и капсулах.

Через 2 мес курсового лечения нифедипином формируется толерантность к его антиангинальному, противоишемическому и гипотензивному действию. Внезапная отмена блокаторов кальциевых каналов у больных вазоспастической стенокардией сопровождается спазмом коронарных сосудов спустя 2-7 ч. Коронарный вазоспазм протекает наиболее тяжело при внутривенном вливании кальция хлорида.

Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при кардиогенном шоке, выраженной артериальной гипотензии, в первые 8 сут после инфаркта миокарда, клинически значимом субаортальном стенозе, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта с антидромной желудочковой тахикардией, мозговом инсульте с повышенным внутричерепным давлением, индивидуальной непереносимости, в первые 3 мес беременности и при кормлении грудным молоком. Верапамил и дилтиазем, кроме того, не назначают при брадикардии, синдроме слабости синусного узла, синоатриальной блокаде, атриовентрикулярной блокаде II-III степени, в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами у больных декомпенсированной ХСН.

#### БРАДИКАРДИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Высокая ЧСС служит предиктором заболеваемости и летальности при ИБС, артериальной гипертензии, ХСН. Тахикардия приводит к увеличению сократительной способности миокарда, но эффективность сокращений снижается, так как значительно возрастает потребность сердца в кислороде.

Снижение ЧСС:

- ограничивает потребность сердца в кислороде;
- удлиняет диастолическую перфузию миокарда кровью;
- препятствует развитию аритмий и формированию атеросклеротических бляшек в коронарной системе;
- стимулирует новообразование коллатеральных артериол и капилляров в миокарде;
- улучшает субэндокардиальный кровоток.

Для снижения ЧСС применяют  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда. Препараты этих групп снижают атриовентрикулярную проводимость и АД, при ХСН ослабляют сердечные сокращения, оказывают другие побочные эффекты. Перспективно применение антиангинальных средств, селективно снижающих ЧСС и потребность миокарда в кислороде при стенокардии без изменений работы сердца, коронарной и системной гемодинамики.

Таким препаратом является ивабрадин - специфический блокатор ионного тока  $I_f$  в синусном узле сердца. Ивабрадин состоит из двух циклических структур - бензодиазепина и бензоциклобутана, соединенных азапентановой цепочкой.

Синусный узел - единственный водитель ритма в нормально работающем сердце. Он спонтанно, во время диастолы, генерирует потенциалы действия при участии различных ионных токов, включая вход ионов натрия по  $f$ -каналам (см. лекцию 34). Название « $f$ -каналы» произошло от английского слова *funny* («странные»), что отражает их специфические, необычные свойства. Образование  $f$ -каналов кодируют гены семейства HCN<sup>1</sup>.  $f$ -Каналы активируются при гиперполяризации и под влиянием цАМФ.

Ивабрадин блокирует только открытые  $f$ -каналы синусного узла, взаимодействуя с белком на внутренней стороне мембраны. Его эффективность выше при тахикардии, когда частота открытия  $f$ -каналов возрастает. В результате нарушения проводимости  $f$ -каналов ослабляется ток  $I_f$  с замедлением спонтанной диастолической деполяризации и снижением ЧСС. Ивабрадин не влияет на реполяризацию и продолжительность потенциала действия, не удлиняет интервалы P-Q, S-T и комплекс QRS на ЭКГ.

Биодоступность ивабрадина при приеме внутрь составляет 40%, связь с белками плазмы - 70%, период полуэлиминации - 11 ч. Около 90% дозы ивабрадина окисляется изоферментом 3A4 с образованием 22 неактивных метаболитов, элиминируемых с мочой и желчью, 10% дозы выводится в неизменном виде с мочой.

Ивабрадин применяют при стабильной стенокардии напряжения, ХСН, синусовой тахикардии. ЧСС рекомендуют уменьшать до 55-60 в минуту. Рационально комбинированное лечение ивабрадином и кардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами.

При стабильной стенокардии ивабрадин оказывает выраженное антиангинальное и противоишемическое действие. Он снижает потребность сердца в кислороде с одновременным улучшением сократимости и кровоснабжения, особенно глубоких субэндокардиальных слоев миокарда, не вызывает атриовентрикулярную блокаду, не суживает коронарные артерии, не оказывает гипотензивного действия. При ХСН ивабрадин препятствует развитию фиброза миокарда, уменьшает ремоделирование левого желудочка. Длительный прием этого препарата не сопровождается развитием толерантности. После прекращения лечения не возникает синдрома отдачи.

<sup>1</sup> Сокращение английских слов *Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide gated* - каналы, активируемые гиперполяризацией и регулируемые циклическими нуклеотидами.

Ивабрадин хорошо переносится больными. Изредка он вызывает преходящие вспышки света в ограниченных полях зрения (фотопсии). Этот побочный эффект обусловлен блокадой  $f$ -каналов в фоторецепторах сетчатки глаза и исчезает при снижении дозы.

#### СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Средством метаболической кардиопротективной терапии является производное пиперазинатриметазидин. В кардиомиоцитах он ингибирует митохондриальный фермент  $\beta$ -окисления жирных кислот - ацетилтрансферазу КоА (тиолазу). Это переключает энергопродукцию от  $\beta$ -окисления жирных кислот на окисление глюкозы. В итоге значительно снижается потребность сердца в кислороде, лучше используется остаточный кислород, растет

образование АТФ и креатинфосфата. При ишемии триметазидин задерживает активацию анаэробного гликолиза, позволяя сердцу работать так, как будто кислорода достаточно; ликвидирует внутриклеточный ацидоз, проявляет свойства антиоксиданта и повышает захват ионов кальция митохондриями. Препарат также оказывает плеiotропное действие, не связанное с ингибированием  $\beta$ -окисления жирных кислот. Он нормализует функции фосфолипидов в мембранах кардиомиоцитов, уменьшает воспаление в сердце и агрегацию тромбоцитов, повышает в крови активность глутатионпероксидазы, препятствующей перекисному окислению липидов в составе липопротеинов. Важно, что триметазидин не оказывает прямых гемодинамических эффектов, но увеличивает общую работоспособность сердца и длительность нагрузки без депрессии сегмента S-T на ЭКГ.

Биодоступность триметазидина составляет около 90%, с белками плазмы связано 16% дозы. Препарат преобразуется в восемь неактивных метаболитов, 62% дозы выводится почками в неизменном виде. Период полужизни триметазидина составляет 6 ч. Его стационарная концентрация в крови сохраняется в течение 24 ч. Триметазидин МВ\* в лекарственной форме с модифицированным высвобождением действует еще длительное время.

Триметазидин назначают внутрь больным стабильной стенокардией напряжения, для лечения которых из-за низкого АД и брадикардии нельзя использовать  $\beta$ -адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Доказана клиническая эффективность триметазидина при ХСН, включая постинфарктную сердечную недостаточность. Особую категорию кардиологических больных, которым необходимо назначать триметазидин, составляют пожилые люди и пациенты с сопутствующим сахарным диабетом. Триметазидин не оказывает терапевтического влияния при синдроме перенапряжения миокарда и климактерической миокардио-дистрофии у женщин.

Триметазидин хорошо переносится больными. В редких случаях он вызывает тошноту, дискомфорт в области желудка, головную боль, головокружение и инсомнию.

## Лекция 38. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Артериальную гипертензию рассматривают как один из основных факторов риска ИБС, мозгового инсульта, хронической почечной недостаточности, ретинопатии, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Системное АД зависит от сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. На величину систолического АД преимущественное влияние оказывают ударный объем левого желудочка, максимальная скорость изгнания крови из него и эластичность аорты. Диастолическое АД обусловлено общим периферическим сосудистым сопротивлением и ЧСС. Пульсовое давление, рассчитанное как разница между систолическим и диастолическим, отражает эластичность магистральных артерий. Оно повышается при атеросклерозе. Классификация АД представлена в табл. 38-1.

Таблица 38-1. Классификация артериального давления

класс АД	Д, мм рт.ст.	
	истолическое	диастолическое
оптимальное АД	120	80
нормальное АД	120-129	80-84
высокое нормальное АД	130-139	85-89
Артериальная гипертензия		
1 степень (мягкая)	140-159	90-99
подгруппа: пограничная	140-149	90-94
2 степень (умеренная)	160-179	100-109
3 степень (тяжелая)	≥180	≥110
изолированная систолическая гипертензия	≥140	90
подгруппа: пограничная	140-149	90

*Примечание:* Если показатели систолического и диастолического АД находятся в разных классах, уровень АД у данного больного относят к более высокому классу.

В группе больных артериальной гипертензией с низким и средним риском сердечно-сосудистых заболеваний лечение начинают с изменения образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, низкосолевая диета, регулярные физические упражнения на свежем воздухе, при ожирении - снижение массы тела не менее чем на 5 кг). Необходимо также нормализовать содержание в крови глюкозы, холестерина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, увеличить клиренс креатинина. Сроки наблюдения при низком риске составляют 6-12 мес, при среднем - 3-6 мес. В группе пациентов с высоким и очень высоким риском медикаментозное лечение начинают немедленно.

У молодых людей АД необходимо снижать до 130/85 мм рт.ст., у пожилых - до 140/90 мм рт.ст. Некоторым категориям пациентов требуется более выраженное уменьшение АД. Например, при сахарном диабете и ХСН его следует снижать до 130/80 мм рт.ст., при заболеваниях почек с протеинурией - до 125/75 мм рт.ст. Таким образом, непосредственной целью антигипертензивной терапии считают достижение целевого уровня АД без ухудшения качества жизни больных, промежуточной целью - предотвращение или регресс функциональных и морфологических нарушений в органах-мишенях, конечной целью - уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшение долгосрочного прогноза.

Необходимо снижать как систолическое, так и диастолическое АД. Повышенное систолическое АД в 2-4 раза больше, чем диастолическое, создает риск мозгового инсульта, ИБС, сердечной и почечной недостаточности. При высоком систолическом АД быстро развивается гипертрофия левого желудочка (при утолщении его стенки на 1 мм риск летальных осложнений артериальной гипертензии возрастает в 7 раз).

Лекарственную терапию считают оптимальной, если гипотензивное действие продолжается в течение суток и сохраняется физиологический циркадный ритм АД. Важным показателем лечебного действия антигипертензивных средств считают отношение АД, измеренного перед приемом следующей дозы и на пике действия. Наиболее адекватно это отношение можно оценить при мониторинговании АД в течение суток. Соотношение конечного и пикового АД считают хорошим, если оно составляет 50%. В идеале оно должно превышать 60%.

Антигипертензивные средства назначают в малых дозах, затем на протяжении недель дозу титруют до эффективной. Широко используют комбинированную фармакотерапию с назначением препаратов, обладающих разным механизмом действия. Лечение проводят постоянно, без перерывов. После нормализации АД антигипертензивные средства принимают в поддерживающих дозах.

К антигипертензивным средствам первого ряда относят препараты, которые при длительном приеме:

- улучшают состояние органов-мишеней - вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий, уменьшают протеинурию и количество креатинина в крови;
- не угнетают ЦНС;
- не задерживают в организме ионы и воду;
- не нарушают обмена углеводов, липидов и мочевой кислоты;
- не вызывают ортостатическую гипотензию;
- не провоцируют подъема АД после отмены (не вызывают «рикошетную» артериальную гипертензию).

Указанными достоинствами в разной степени обладают мочегонные средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ, а также  $\alpha_1$ -адрено-блокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов (табл. 38-2).

#### КЛАССИФИКАЦИЯ

- Антигипертензивные средства, уменьшающие стимулирующее влияние адренергической иннервации на сердечно-сосудистую систему.
  - Агонисты имидазолиновых рецепторов. Центральные  $\alpha_2$ -адреномиметики.

- Симпатолитики.
- Блокаторы рецепторов:
  - $\alpha$ -адреноблокаторы;
  - $\beta$ -адреноблокаторы;
  - $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокаторы.
- Вазодилататоры.
  - Блокаторы кальциевых каналов.
  - Артериолярные вазодилататоры.
  - Артериолярные и венозные вазодилататоры.
- Средства, влияющие на РАС.
  - Ингибиторы АПФ.
  - Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II.
  - Ингибиторы ренина.
- Мочегонные средства.

Таблица 38-2. Рекомендации по выбору антигипертензивных средств

Группа гипертензивных	Показания		Противопоказания	
	Обязательные	Возможные	Обязательные	Возможные
Мочегонные	СН, пожилой возраст, систолическая гипертония	Сахарный диабет	Подагра	Ислипидемия у мужчин, ведущие активную жизнь
$\beta$ -Адреноблокаторы	Гипертрофия левого желудочка, стенокардия, тахикардия	Нарушение периферического кровообращения, перемежающаяся хромота, перемежающаяся слепота		Артериальная гипертония
$\alpha$ -Адреноблокаторы	Стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, тахикардия	СН, глаукома, бессонница	Хроническая обструктивная болезнь легких, вентрикулярная блокада II-III степени	
Диуретики (тиазидовые блокаторы кальциевых каналов)	Стабильная стенокардия, вентрикулярная тахикардия	Артериосклероз	СН, брадикардия, вентрикулярная блокада II-III степени	
Диуретики (петлевые блокаторы кальциевых каналов)	Стабильная стенокардия, пожилой возраст, систолическая гипертония	Артериосклероз, каротидный склероз, атеросклероз, сахарный диабет, прием НПВС, бессонница		

Окончание табл. 38-2

Группа гипертензивных	Показания		Противопоказания	
	Обязательные	Возможные	Обязательные	Возможные
Ингибиторы АПФ	СН, дисфункция левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия/микроальбуминурия	Хроническая почечная недостаточность, каротидный склероз, атеросклероз, стеноз артерий,	Бilateral почечная недостаточность, гиперкалиемия	

		олический ром		
локаторы $AT_1$ - торов	е же, кашель, вызываемый биторами АПФ	рибриляция ердий, олический ром	вусторонний з почечных ий, енность, калиемия	

### АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Сосудодвигательный центр продолговатого мозга регулирует АД при участии пресинаптических рецепторов -  $\alpha_2$ -адренорецепторов и имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов. Эти рецепторы, стабилизируя пресинаптическую мембрану, препятствуют выделению норадреналина к прессорным нейронам, что сопровождается снижением центрального симпатического тонуса и ростом тонуса блуждающего нерва. Основное значение в поддержании нормального АД имеют  $I_1$ -рецепторы, локализованные в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга, меньшую роль играют  $\alpha_2$ -адренорецепторы ядра солитарного тракта. Вероятный эндогенный лиганд  $I_1$ -рецепторов - декарбоксилированный метаболит аргинина - агмантин .

Локализация и функции  $\alpha_2$ -адренорецепторов и  $I_1$ -рецепторов представлены в табл. 38-3.

Таблица 38-3. Сравнительная характеристика  $\alpha_2$ -адренорецепторов и имидазолиновых  $I_1$ -рецепторов

локализация рецепторов	эффекты стимуляции
<b><math>\alpha_2</math>-Адренорецепторы</b>	
кора больших полушарий	седативный эффект, сонливость
гипоталамус	повышение секреции гормона роста
продолговатый мозг	снижение тонуса симпатической нервной системы, повышение тонуса блуждающего нерва
спинной мозг	снижение тонуса симпатических центров в боковых рогах, анальгезия
пресинаптическая мембрана преганглий симпатических нервов	уменьшение выделения норадреналина
гладкие мышцы артерий и вен	окрашивание, сужение сосудов
слюнные железы	уменьшение слюноотделения
почки	уменьшение секреции ренина. Повышение реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных канальцах
тромбоциты	агрегация
поджелудочная железа	уменьшение секреции инсулина
жировая ткань	уменьшение липолиза

Окончание табл. 38-3

локализация рецепторов	эффекты стимуляции
<b><math>I_1</math>-рецепторы</b>	
гипоталамус	снижение секреции нейропептида Y, повышение секреции рилизинг- ингибиторов для гормона роста и других гормонов гипофиза, уменьшение уровня гематокрита в крови
продолговатый	снижение тонуса симпатической нервной системы, повышение тонуса блуждающего нерва
артериальные сосуды	усиление функции
почки	уменьшение реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных канальцах
надпочечники	уменьшение выделения адреналина и норадреналина
поджелудочная железа	увеличение выделения инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой
жировая ткань	усиление липолиза

Селективными агонистами I<sub>1</sub>-рецепторов являются моксонидин и рилменидин (табл. 38-4). Они активируют I<sub>1</sub>-рецепторы в 40-70 раз больше, чем α<sub>2</sub>-адренорецепторы.

Таблица 38-4. Агонисты I<sub>1</sub>-рецепторов

Фармакокинетика	Моксонидин	Рилменидин
Биодоступность, %	100	100
Связь с белками, %	95	90
Элиминация	Почечная экскреция в виде двух активных метаболитов	Почечная экскреция в неизменном виде
Период элиминации, ч	13	12
Начало действия, ч	1,5	1,5
Максимум эффекта, ч	1,5	1,5
Продолжительность действия, ч	24	24

Агонисты I<sub>1</sub>-рецепторов препятствуют активации сосудодвигательного центра, усиливают барорефлекс, а также снижают в крови активность ренина, содержание норадреналина, адреналина и в меньшей степени - ангиотензина II, альдостерона, натрийуретического пептида. Как блокаторы антипорта Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> в апикальной мембране проксимальных канальцев почек тормозят реабсорбцию ионов натрия и воды.

Препараты этой группы снижают систолическое и диастолическое давление без ортостатических симптомов, давление в легочной артерии, ЧСС, увеличивают ударный объем крови, предотвращают утренний подъем АД. При курсовом назначении они вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, повышают эластичность крупных артерий. Уменьшают жажду, аппетит, уровень холестерина в ЛНП, количество инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах, повышают толерантность к глюкозе и секрецию лептина адипоцитами. Улучшают настроение и ослабляют реактивную и личностную тревогу.

Агонисты I<sub>1</sub>-рецепторов применяют при артериальной гипертензии, в том числе у людей в возрасте старше 65 лет и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Лечение больных артериальной гипертензией в течение 2 лет не сопровождается привыканием.

Агонисты I<sub>1</sub>-рецепторов лучше переносятся, чем агонист α<sub>2</sub>-адренорецепторов клонидин. Они вызывают побочные эффекты у 2-5% больных, лишь изредка на фоне лечения возникают симптомы активации α<sub>2</sub>-адренорецепторов - астения, сонливость, сухость во рту и уменьшение потенции, а также диспепсические нарушения и аллергические реакции.

Агонисты I<sub>1</sub>-рецепторов противопоказаны при слабости синусового узла, брадикардии (ЧСС <50 в минуту), атриовентрикулярной блокаде II-III степени, выраженной аритмии, ХСН, нестабильной стенокардии, печеночной и почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин), указании в анамнезе на ангионевротический отек. Препараты этой группы не назначают беременным, детям в возрасте до 18 лет, амбулаторно людям, профессия которых требует высокой психической и двигательной активности. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

#### ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α<sub>2</sub>-АДРЕНОМИМЕТИКИ

Центральные α<sub>2</sub>-адреномиметики клонидин, гуанфацин, метилдопа, активируя пресинаптические α<sub>2</sub>-адренорецепторы, уменьшают выделение депонированных медиаторов - ацетилхолина, норадреналина, дофамина и глутаминовой кислоты. Препараты снижают возбудимость сосудодвигательного центра и центральный симпатический тонус, повышают тонус блуждающего нерва. Не исключено, что в механизме гипотензивного действия центральных α<sub>2</sub>-адреномиметиков участвует неспецифическая активация I<sub>1</sub>-рецепторов.

Клонидин - производное имидазолина, синтезирован в начале 1960-х гг. Первые фармакологические исследования показали, что клонидин как агонист постсинаптических α-адренорецепторов оказывает сосудосуживающее действие. Капли клонидина были рекомендованы для уменьшения отека слизистой оболочки носа при рините.

Клонидин оказывает седативный, анальгетический, гипотермический и гипотензивный эффекты. В периферических адренергических окончаниях он активизирует пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, что тормозит выделение норадреналина. Однако синтез норадреналина в нервных окончаниях продолжается. Это отличает клонидин от пресинаптических симпатолитиков, которые истощают ресурсы медиатора.

У больных артериальной гипертензией клонидин оказывает следующие эффекты:

- расширяет артерии и снижает периферическое сосудистое сопротивление (в большей степени в вертикальном положении);
- уменьшает ЧСС и минутный объем крови (преимущественно в горизонтальном положении);
- тормозит секрецию ренина и функции РАС (корреляция с гипотензивным влиянием отсутствует);
- расширяет сосуды почек, головного мозга и коронарные сосуды;
- предотвращает гипертрофию левого желудочка и сердечную недостаточность;
- нормализует сон, оказывает ноотропное действие.

Клонидин обычно не вызывает ортостатических симптомов, так как слабо расширяет вены. Ортостатическое снижение АД возникает только при быстром внутривенном вливании препарата и на фоне значительного уменьшения ОЦК.

Гуанфацин - агонист центральных пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов с более селективным действием (в 3-10 раз), чем эффект клонидина. Гуанфацин уменьшает сосудистое сопротивление сильнее клонидина, повышает ударный объем крови, может оказывать гипотензивное влияние при резистентности к клонидину. Препарат снижает в крови содержание холестерина, триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот.

Клонидин и гуанфацин обладают высокой липофильностью. Они хорошо всасываются из полости рта, кишечника, с поверхности слизистых оболочек и кожи. Связь с белками плазмы - 20-40%. Половина дозы инактивируется в печени, другая - выводится почками в неизменном виде. Период полуэлиминации клонидина составляет 6-24 ч (в среднем 12 ч), гуанфацина - 12-24 ч. Он удлиняется при почечной недостаточности.

Клонидин назначают внутрь и под язык. Длительность эффекта при приеме внутрь составляет 6-12 ч, под язык - 3-4 ч. Гуанфацин принимают внутрь, длительность его действия - 24 ч.

Клонидин сохранил значение как средство для купирования гипертонического криза (под язык, внутрь). Гуанфацин применяют для курсового лечения артериальной гипертензии в качестве средства второго ряда. Центральные  $\alpha_2$ -адреномиметики могут ухудшать качество жизни пациентов, вызывать быстрое развитие толерантности и рефрактерности к лечению, переход артериальной гипертензии на кризовое течение.

Клонидин активизирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы волокон типа  $A_\delta$  и C, задних рогов спинного мозга и ствола головного мозга и является эффективным анальгетиком. Он также повышает выделение энкефалинов и  $\beta$ -эндорфина. Клонидин применяют для обезболивания в абдоминальной и ортопедической хирургии, травматологии, при родах, злокачественных опухолях, инфаркте миокарда, повреждении спинного мозга. В отличие от опиоидных анальгетиков, клонидин не вызывает лекарственной зависимости. Эффект клонидина сохраняется у онкологических больных, резистентных к опиоидным анальгетикам.

В анестезиологии клонидин вливают внутривенно. В последние годы разработаны методы его безопасного применения для спинномозговой и эпидуральной анестезии, блокады нервных стволов и сплетений. Для введения в субарахноидальное пространство рациональна комбинация клонидина с морфином, лидокаином, бупивакаином. При введении в эпидуральное пространство клонидина и морфина в малых дозах сенсорный и моторный блок удлиняется в 2-3 раза.

При быстром внутривенном вливании клонидин, активируя  $\alpha_2$ -адренорецепторы гладких мышц сосудов, может повышать АД на 5-15%.

Клонидин у 50% больных, гуанфацин у 25% вызывают значительный седативный эффект и сухость во рту. В 10% случаев эти нарушения, а также импотенция, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки носа и конъюнктивы, запор приводят к отказу от лечения. Редко клонидин

вызывает отек околоушной слюнной железы, расстройства сна с ночными кошмарами, депрессию, сильную брадикардию, атриовентрикулярную блокаду.

Внезапное прекращение приема клонидина приводит к быстрому выделению норадреналина, депонированного в адренергических окончаниях. Это сопровождается психоэмоциональным возбуждением, подъемом АД, тахикардией, аритмией, головной, загрудинной и абдоминальной болью, повышенной потливостью. В тяжелых случаях возникают нарушения мозгового кровообращения и острая левожелудочковая недостаточность. Синдром отдачи наступает через 18-36 ч после прекращения лечения у больных, принимавших клонидин внутрь в дозе больше 0,3 мг/сут.

Отмену клонидина проводят постепенным снижением первоначальной дозы в течение 7-10 сут. Для купирования синдрома отдачи при отсутствии энцефалопатии возобновляют прием препарата. Пациентам с энцефалопатией внутривенно вводят  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреноблокаторы или нитропруссид натрия.  $\beta$ -Адреноблокаторы противопоказаны, так как повышают АД.

Гуанфацин, имеющий длительный период полуэлиминации, реже вызывает синдром отдачи. Он протекает в мягкой форме.

Клонидин вызывает тяжелое отравление (токсические дозы - 4-5 мг для взрослых и 0,025-0,07 мг/кг для детей). Отравления у взрослых носят в большинстве случаев криминальный характер, у детей чаще бывают случайными. Они составляют 4-6% общего числа госпитализаций в токсикологический стационар.

Симптомы интоксикации клонидином:

- заторможенность, резкая слабость, головная боль;
- гипотермия;
- гипорефлексия, гипотония скелетных мышц;
- сужение зрачков;
- сухость слизистых оболочек;
- угнетение дыхания;
- кратковременная артериальная гипертензия, сменяемая ортостатической гипотензией;
- брадикардия, атриовентрикулярная блокада;
- в тяжелых случаях коматозное состояние. Принципы неотложной терапии отравления

клонидином:

- стабилизация состояния больного (интубация трахеи, ингаляция кислорода, преднизолон);
- удаление невсосавшегося яда (в первые 4 ч промывают желудок с активированным углем);
- назначение антагонистов (налоксона, атропина, блокатора  $D_2$ -рецепторов метоклопрамида, блокатора 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов ондансетрона);
- инфузионная терапия (вливание реополиглюкина<sup>▲</sup>, растворов кристаллоидов и глюкозы<sup>▲</sup>);
- гемосорбция.

Клонидин и гуанфацин противопоказаны при кардиогенном шоке, артериальной гипотензии, внутрисердечной блокаде, атеросклерозе сосудов головного мозга, выраженной депрессии, невозможности систематического приема. Их не назначают амбулаторно людям, профессия которых требует высокой психической и двигательной активности. Гуанфацин не рекомендуют назначать детям в возрасте до 12 лет из-за отсутствия достаточного клинического опыта. Во время лечения центральными  $\alpha_2$ -адреномиметиками запрещено употребление алкогольных напитков.

Метилдопа (L-изомер), предложенная в 1960 г. для лечения артериальной гипертензии, является пролекарством. Она сначала декарбоксилируется в метилдофамин, а затем окисляется в ложный медиатор - метилнорадреналин. В свою очередь метилнорадреналин, активируя пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы в сосудодвигательном центре, уменьшает его возбудимость и ослабляет симпатическую импульсацию к сердцу, сосудам, юкстагломерулярному аппарату почек и другим внутренним органам.

Метилнорадреналин истощает ресурсы норадреналина, вытесняя этот медиатор из гранул. Норадреналин инактивируется под влиянием MAO. Метилдопа и метилнорадреналин устойчивы к действию MAO.

У молодых людей с неосложненной артериальной гипертензией метилдопа снижает периферическое сосудистое сопротивление без значительного влияния на сердечный выброс и ЧСС; у пожилых пациентов уменьшает сердечный выброс в результате брадикардии и ослабления сокращений сердца. Метилдопа, расширяя в большей степени артерии, чем вены, снижает АД без выраженных ортостатических колебаний. Вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает мозговой и почечный кровоток, обладает седативным влиянием.

Метилдопа уменьшает в крови содержание норадреналина и активность ренина (влияние на секрецию ренина не коррелирует с гипотензивным эффектом). При длительном лечении возникает толерантность из-за нарушения почечной экскреции ионов натрия и воды (рационально комбинированное применение с мочегонными средствами).

После приема внутрь всасывается 50% дозы метилдопы при участии транспортных белков, специфических для аминокислот. Пик концентрации в крови регистрируется через 2-3 ч. Метилдопа проникает через ГЭБ активным транспортом. В печени образует конъюгаты с серной кислотой (50-70% дозы). Неизменный препарат и сульфаты выводятся почками. Период полуэлиминации составляет около 2 ч, при заболеваниях почек он удлиняется до 4-6 ч.

Гипотензивное действие метилдопы возникает не ранее чем через 6-8 ч после приема, стабилизируется на 2-5-е сутки и сохраняется в течение 24-48 ч после отмены. Длительный латентный период обусловлен медленным проникновением в головной мозг и образованием активного метаболита - метилнорадреналина.

Метилдопу назначают внутрь при артериальной гипертензии как средство второго ряда. Чувствительность к гипотензивному влиянию проявляют 60-70% пациентов. При лечении метилдопой необходимо считаться с опасностью депрессии, сильного седативного влияния (в первые 7-10 сут), паркинсонизма, брадикардии, аутоиммунной гемолитической анемии, гепатотоксических нарушений с холестазом и желтухой. У большинства пациентов анемия и патология печени проходят после прекращения лечения. Метилдопа вызывает также половую дисфункцию, повышает секрецию пролактина, что проявляется гинекомастией и галактореей. Реже возникают другие побочные эффекты - лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром системной красной волчанки, миокардит, ретроперитонеальный фиброз и панкреатит. Через 3 нед и 3 мес после начала лечения определяют в крови активность аминотрансфераз и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы для оценки функций печени, регулярно проводят анализы крови. При подозрении на гемолитическую анемию необходим антиглобулиновый тест Кумбса.

### ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Вазодилататоры снижают АД, расширяя артерии и/или вены. Они оказывают влияние на проницаемость ионных каналов и метаболические процессы в гладких мышцах сосудов.

#### Блокаторы кальциевых каналов

У больных артериальной гипертензией возрастает плотность кальциевых каналов L-типа в артериях, нарушается депонирование  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме. Ионы кальция не только вызывают тахикардию и спазм сосудов с ростом АД, но и способствуют развитию гипертрофии левого желудочка и прекапиллярных сфинктеров.

Блокаторы кальциевых каналов, улучшая эластичность аорты, преимущественно снижают систолическое АД, отличаются нейтральным метаболическим профилем, не нарушают метаболизма липидов и пуринов.

В качестве антигипертензивных средств используют блокаторы:

- открытых кальциевых каналов проводящей системы и сократительного миокарда (верапамил);
- инактивированных кальциевых каналов гладких мышц артерий (производные 1,4-дигидропиридина);
- кальциевых каналов обеих локализаций (дилтиазем).

Верапамил оказывает гипотензивный эффект, так как снижает ЧСС и расширяет периферические артерии. Артериальная гипотензия не сопровождается ортостатическими симптомами. Верапамил не ослабляет систолу у больных с нормальной сократительной функцией миокарда, однако на фоне ХСН оказывает кардиодепрессивное действие и нарушает атриовентрикулярную проводимость.

Блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц представлены производными 1,4-дигидропиридина (см. лекцию 37). Они эффективно расширяют артериолы и крупные артерии, но могут вызывать рефлекторную симпатическую активацию, ослабляя раздражение артериальных барорецепторов. Это проявляется тахикардией, повышением сердечного выброса и концентрации норадреналина в крови. Секреция ренина не изменяется. Симпатическая реакция особенно значительна при лечении нифедипином короткого действия больных с нормально функционирующими барорецепторами, потенцируется  $\alpha$ -адреноблокаторами. Увеличение симпатического тонуса менее выражено при назначении нифедипина в лекарственных формах с медленным высвобождением и производных дигидропиридина II генерации, практически отсутствует при приеме препаратов III генерации. У больных пожилого возраста чувствительность артериальных барорецепторов снижается.

Дилтиазем снижает АД в положении лежа и стоя без ортостатических симптомов, при этом увеличивает минутный объем крови за счет повышения ударного объема, снижает или не изменяет ЧСС, уменьшает атриовентрикулярную проводимость, мало влияет на секрецию ренина, ослабляет гемодинамические и почечные эффекты ангиотензина II.

Блокаторы кальциевых каналов вызывают регресс гипертрофии левого желудочка и мышечной оболочки артерий, увеличивают в эндотелии синтез NO, оказывают нефропротективное, противоатеросклеротическое и антиагрегантное действие, усиливают фибринолиз.

Верапамил и дилтиазем применяют при гиперкинетическом типе кровообращения (тахикардии, повышенном сердечном выбросе), а также при артериальной гипертензии, вызванной стрессом, развившейся после инфаркта миокарда или на фоне сахарного диабета с протеинурией. Препараты назначают внутрь в таблетках и капсулах короткого и длительного действия. При приеме верапамила и дилтиазема в большой дозе в лекарственных формах с длительным высвобождением возможна кумуляция. Для своевременной диагностики атриовентрикулярной блокады у таких больных необходим регулярный электрокардиографический контроль. Запрещено одновременное применение верапамила и дилтиазема с  $\beta$ -адреноблокаторами из-за опасности угнетения сердечной деятельности.

Производные дигидропиридина являются препаратами выбора у пожилых, пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией в сочетании с брадикардией, атриовентрикулярной блокадой, стенокардией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, диабетической нефропатией, метаболическим синдромом. Блокаторы кальциевых каналов этой группы эффективны при хронической и гестационной артериальной гипертензии у беременных, легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

При гипертоническом кризе принимают нифедипин короткого действия внутрь каждые 4-6 ч. Необходимо учитывать, что нифедипин может вызывать значительную артериальную гипотензию, покраснение лица и головокружение. У людей, страдающих ИБС, быстрое снижение АД ухудшает коронарный кровоток вплоть до инфаркта миокарда, при ишемическом инсульте усиливает отек головного мозга. Следует развеять миф о быстром поступлении нифедипина в кровь при приеме под язык, поскольку он всасывается только в тонком кишечнике. Для ускорения развития гипотензивного эффекта таблетку или капсулу нифедипина лучше разжевать и проглотить.

Гипотензивный эффект блокаторов кальциевых каналов III генерации развивается медленно, через 2-4 нед лечения.

Блокаторы кальциевых каналов - единственный класс препаратов, антигипертензивный эффект которых не ослабляется НПВС. Их рассматривают как средства первого выбора при длительном лечении артериальной гипертензии у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Лечение блокаторами кальциевых каналов в течение нескольких недель сопровождается нефропротективным, натрийуретическим и мочегонным эффектами без сопутствующей гипокалиемии. Блокаторы кальциевых каналов улучшают кровоток в почках, преимущественно расширяют приносящую артериолу, увеличивают клубочковую фильтрацию, подавляют пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшают кальцийзависимую реабсорбцию ионов натрия в проксимальных извитых канальцах. При этом экскреция  $\text{Na}^+$  возрастает до 1-2,5%. Под влиянием блокаторов кальциевых каналов ослабляются эффекты ангиотензина II и

адреномиметиков, активируется синтез депрессорных простагландинов в почках, прекращается протеинурия.

#### Артериолярные вазодилататоры

Представителем группы артериолярных вазодилататоров является производное фталазина с гидразиновой группой (гидразиофталазин) - гидралазин.

Гидралазин был одним из первых антигипертензивных средств, зарегистрированных в США. Сосудорасширяющее действие гидралазина направлено на артериолы. Он повышает выделение NO, нарушает вход ионов кальция в гладкомышечные клетки, тормозит выход  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, препятствует фосфорилированию легких цепей миозина.

Гидралазин уменьшает АД без ортостатических симптомов, расширяет коронарные сосуды, артерии головного мозга и почек, не изменяет кровотока в коже и скелетных мышцах, тормозит агрегацию тромбоцитов, снижая синтез тромбосана  $\alpha_2$ . Гидралазин как вазодилататор, ослабляющий барорефлекс, повышает симпатический тонус, что сопровождается тахикардией, ростом потребности сердца в кислороде, легочной гипертензией, секрецией ренина и катехоламинов. Лечение гидралазином не вызывает регресса гипертрофии левого желудочка.

Гидралазин хорошо всасывается из кишечника (90%), но обладает низкой биодоступностью, так как ацетируется при первом прохождении через слизистую оболочку кишечника и печень. У быстрых ацетиляторов биодоступность гидралазина составляет 16%, у медленных - 35%. В крови препарат, соединяясь с циркулирующими  $\alpha$ -кетокислотами, образует малоактивные гидразоны. Период полуэлиминации гидралазина - 1 ч, гидразонов - несколько больше. При почечной недостаточности возможна кумуляция. Продолжительность гипотензивного действия гидралазина составляет 2-6 ч.

Гидралазин назначают внутрь для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии, а также при ХСН (снижает постнагрузку).

Применение его допустимо только в комбинации с мочегонными средствами и  $\beta$ -адреноблокаторами или симпатолитиком резерпином. Выпускают ряд комбинированных препаратов, содержащих дигидралазина по 10 мг, - адельфан-эзидрекс\* (дигидралазин+резерпин+гидрохлоротиазид), адельфан-эзидрекс К\* (дигидралазин+резерпин+гидрохлоротиазид+калия хлорид).

К гидралазину быстро формируется толерантность. Ее механизмы - увеличение сердечного выброса, гиперсекреция ренина и альдостерона с задержкой ионов натрия и воды. После отмены гидралазина через 2-5 сут возвращается исходное высокое АД.

#### Побочные эффекты гидралазина:

- гемодинамические реакции, обусловленные расширением артерий и рефлекторным повышением симпатического тонуса (артериальная гипотензия, головная боль, головокружение, покраснение лица, тошнота, отеки, тахикардия, стенокардия с синдромом коронарного обкрадывания, при повышенной чувствительности - инфаркт миокарда);
- иммунологические реакции по типу системной красной волчанки (противоядерные антитела в крови, лихорадка, гемолитическая анемия, васкулит, артрит, боль в суставах, плеврит, перикардит с тампонадой сердца, быстро прогрессирующий гломерулонефрит).

Гидралазин вызывает синдром системной красной волчанки через 6 мес систематического применения в дозах, превышающих 300 мг/сут. Группой риска считают больных с фенотипом медленных ацетиляторов. Спустя 3 года лечения синдром системной красной волчанки возникал при приеме гидралазина в дозе 200 мг/сут у 10,4% пациентов, в дозе 100 мг - у 5,4%. Назначение препарата в дозе 50 мг/сут не сопровождалось иммунологическими нарушениями. После отмены гидралазина симптомы системной красной волчанки самостоятельно проходят, хотя иногда требуется применение глюкокортикоидов.

Гидралазин в дозах, превышающих 200 мг, может вызывать полиневрит, парестезию, тромбоцитопению и судороги. Эти проблемы обусловлены превращением витамина В<sub>6</sub> в неактивный гидразон. К лечению гидралазином рационально добавлять пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>).

Гидралазин противопоказан при расслаивающей аневризме аорты, ИБС, ревмокардите, пороках митрального клапана, нарушениях мозгового кровообращения, прогрессирующей

почечной недостаточности, гиперчувствительности, беременности. Его не применяют для монотерапии.

#### Артериолярные и венозные вазодилататоры

Артерии и вены в значительной степени расширяет нитропруссид натрия. Это вещество было синтезировано в 1850 г. Его гипотензивное действие известно с 1929 г. Препарат применяют в медицинской практике с 1950 г. Раствор нитропруссида натрия имеет темно-красный цвет, разрушается на свету с образованием токсического аквапентацианоферрата. Раствор готовят перед употреблением, емкость завертывают в темную бумагу.

Нитропруссид натрия метаболизируется в эритроцитах с выделением NO. Он подобно нитроглицерину относится к классу нитровазодилататоров. В образовании NO участвует нитроксидгенирирующая система, которая отличается от системы метаболизма нитратов. При толерантности к нитратам действие нитропруссида натрия сохраняется.

Нитропруссид натрия вызывает ортостатическую гипотензию, снижает артериальное сопротивление, увеличивает венозное депонирование крови. Под влиянием препарата в большей степени уменьшается преднагрузка на сердце, чем постнагрузка. Он снижает сердечный выброс при нормальной сократительной функции левого желудочка, но повышает выброс крови при сердечной недостаточности; мало изменяет кровоток в почках и не ухудшает клубочковую фильтрацию; увеличивает активность ренина, тормозит агрегацию тромбоцитов.

Нитропруссид натрия в отличие от других вазодилататоров только умеренно увеличивает ЧСС и потребность сердца в кислороде.

После внутривенного вливания сосудорасширяющее действие нитропруссида натрия развивается через 30 с, достигает пика спустя 2 мин и прекращается через 3-5 мин после окончания инфузии.

При восстановлении нитропруссида натрия не только образуется NO, но и появляются цианиды, которые преобразуются в тиоцианаты. Период полуэлиминации тиоцианатов составляет 3-4 сут, при почечной недостаточности он удлиняется.

Нитропруссид натрия вводят внутривенно медленно (с помощью специального дозатора под мониторным контролем АД) при расслаивающей аневризме аорты, для управляемой гипотензии в анестезиологии и купирования гипертонического криза. Вливание нитропруссида натрия при расслаивающей аневризме аорты допустимо только в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами, чтобы избежать усиления сердечных сокращений и повышения давления крови в аорте. Нитропруссид натрия применяют при тяжелом отравлении алкалоидами спорыньи (эрготизм), кокаином, амфетамином, синдроме отдачи после прекращения приема клонидина.

Побочные эффекты нитропруссида натрия: кратковременные гемодинамические нарушения (головная боль, головокружение, ортостатическая гипотензия) и интоксикация цианидами и тиоцианатами. Интоксикация цианидами возможна при вливании нитропруссида натрия со скоростью больше 5 мкг/кг в минуту. Возникает кома, обусловленная метаболическим ацидозом и гистотоксической (тканевой) гипоксией. Для профилактики отравления используют натрия тиосульфат и гидроксокобаламин. Последний не только связывает цианиды, но и ликвидирует вызываемый натрием нитропруссидом гиповитаминоз В<sub>12</sub>.

Риск интоксикации тиоцианатами возрастает при введении нитропруссида натрия в течение 24-48 ч, особенно на фоне почечной недостаточности. При концентрации тиоцианатов в крови выше 0,1 мг/мл возникают анорексия, тошнота, рвота, слабость, дезориентация, острый психоз, симптомы гипотиреоза (нарушается поглощение йода щитовидной железой).

После прекращения введения нитропруссида натрия возникает опасность синдрома отдачи с ростом АД (повышается секреция ренина).

Нитропруссид натрия противопоказан при гиповолемии, оптической атрофии Лебера, беременности (возможно токсическое действие тиоцианатов на плод). При повышенном внутричерепном давлении нитропруссид натрия вызывает его дальнейший подъем, при нарушенных функциях легких усугубляет гипоксемию, суживая сосуды малого круга кровообращения в ответ на недостаточное поступление кислорода. Большая осторожность требуется при назначении нитропруссида натрия больным почечной недостаточностью.

Скорость введения и доза препарата не должны превышать способность организма удалять цианиды и тиоцианаты.

### АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА

Название «эндотелин» носят четыре различных вещества эндотелиального происхождения. Они имеют строение бициклических полипептидов полуконической формы, состоят из 21 аминокислоты с двумя дисульфидными связями. В структуре первых трех эндотелинов присутствуют шесть С-концевых аминокислотных остатков и два остатка цистеина в середине последовательности. Основные различия между эндотелиновыми изопептидами касаются аминокислотного состава N-концевого домена. По химической структуре эндотелины близки сарафотоксину - яду египетской змеи *Atractaspis engaddesis*.

Эндотелины синтезируются не только в эндотелии, но и в гладких мышцах, мезангиальных клетках почек, макрофагах, лейкоцитах, интерстициальных фибробластах, гепатоцитах, кардиомиоцитах. Эндотелин-1 образуется также в нейронах, астроцитах, эндометрии, эпителии молочных желез, клетках Сертоли. Эндотелин-1 в основном присутствует в сердечно-сосудистой системе, эндотелин-2 - в почках, эндотелин-3 - в ЦНС, эндотелин-4 - в кишечнике. Основное функциональное значение имеет эндотелин-1.

Эндотелин-1 синтезируется по мере необходимости и не хранится в секреторных гранулах клеток. Сначала образуется препроэндотелин, состоящий из 212 аминокислот. Под влиянием фуриноподобной конвертазы от него отщепляется фрагмент из 38 аминокислот - проэндотелин. Протеолиз последнего с образованием эндотелина-1 катализирует эндотелин-1-превращающий фермент из группы мембраносвязанных металлопротеиназ, небольшое количество образуется при участии химаз. Образование эндотелина-1 невозможно подавить только с помощью ингибиторов эндотелин-1-превращающего фермента.

Через базальную мембрану эндотелия в сторону гладких мышц выделяется 75-80% эндотелина-1, лишь небольшая часть поступает в кровь. Из кровотока эндотелин-1 удаляется преимущественно легкими (50-80%), а также почками и печенью. Гидролиз эндотелина-1 в лизосомах эндотелия сосудов катализируют нейтральная эндопептидаза (энкефалиназа) и деаминаза. Период полуэлиминации эндотелина-1 составляет 4-7 мин.

Эндотелины активируют метаболитные рецепторы А и В (ЕТА, ЕТВ), ассоциированные с G-белками. ЕТА-рецепторы, активируя фосфолипазу С, повышают образование вторичных мессенджеров - ИФ<sub>3</sub> и ДАГ. Максимальная экспрессия ЕТА-рецепторов развивается в артериях (гладких мышцах, атеросклеротических бляшках), сердце и почках, аффинитет к эндотелину-1 и эндотелину-2 в 100 раз больше, чем к эндотелину-3. ЕТА-рецепторы вызывают сужение сосудов, тахикардию, усиление сердечных сокращений, гипертрофию миокарда, пролиферацию гладких мышц, фибробластов, мезангиальных и глиальных клеток.

ЕТВ-рецепторы локализованы в эндотелии, макрофагах и гладких мышцах. Большое их количество обнаружено в ЦНС, легких, почках, матке. Эти рецепторы обладают равным аффинитетом ко всем типам эндотелина, повышают выделение NO и простаглицлина из эндотелия, подавляют апоптоз.

NO активирует гуанилатциклазу с увеличением продукции цГМФ, регулирует транскрипцию на стадии препроэндотелина по принципу отрицательной обратной связи. В итоге ЕТВ-рецепторы расширяют сосуды, тормозят активацию и агрегацию тромбоцитов, уменьшают продукцию эндотелина-1. Комплекс ЕТВ-рецептора и эндотелина-1 подвергается интернализации и деградации в лизосомах.

Многообразные эффекты эндотелина-1 обусловлены спецификой рецепторной организации сосудистых регионов и образованием в сосудах различных вторичных мессенджеров, обладающих противоположными функциями. В физиологических условиях эндотелин-1, взаимодействуя с ЕТВ-рецепторами, расширяет сосуды и повышает диурез. При патологии уровень эндотелина-1 в крови значительно возрастает. В высокой концентрации он преимущественно активирует ЕТА-рецепторы, что сопровождается сужением сосудов, включая коронарные, легочные и почечные артерии. Эндотелин-1 в высокой концентрации оказывает антидиуретическое действие в результате ухудшения почечного кровотока и фильтрации и увеличения реабсорбции ионов и воды в проксимальных извитых канальцах почек.

Эндотелин-1 участвует в патогенезе стенокардии, инфаркта миокарда, аритмий, легочной и системной артериальной гипертензии, атеросклероза, рестеноза после ангиопластики, гломерулонефрита, субарахноидального кровотечения, сахарного диабета. Эндотелин рассматривают как маркер и предиктор степени тяжести и исхода этих патологических состояний. При легочной гипертензии повышается образование эндотелинов в легких, снижается их клиренс.

В настоящее время на различных стадиях доклинических и клинических испытаний находятся селективные антагонисты  $ET_A$ -рецепторов эндотелина (атразентан, дарузентан) и неселективные антагонисты  $ET_A$ -и  $ET_B$ -рецепторов (амбризентан, ситаксентан, тезозентан, энразентан). Эти вещества снижают АД и протеинурию, вызывают регресс гипертрофии и ремоделирования левого желудочка. При ХСН тяжелой степени они увеличивают сердечный выброс, нормализуют системное и легочное сосудистое сопротивление, хотя не уменьшают летальности. Следует учитывать, что на ранних стадиях ХСН эндотелин-1 при участии  $ET_A$ -рецепторов поддерживает сократительную функцию миокарда. Неселективные блокаторы  $ET_A$ -и  $ET_B$ -рецепторов снижают в крови активность ренина, содержание альдостерона и норадреналина. Селективные блокаторы  $ET_A$ -рецепторов не влияют на гуморальные факторы.

В клинической практике применяют неселективный антагонист бозентан как средство лечения первичной и ассоциированной легочной гипертензии. Бозентан принимают внутрь. Он обладает высокой биодоступностью, прочно связывается с белками плазмы, окисляется в печени изоферментами 2C9 и 3A4, имеет период полуэлиминации около 4 ч.

Бозентан может вызывать тахикардию, головную боль, гиперемию и отек лица, тошноту, рвоту, диарею. Опасными побочными эффектами считают поражение печени (у 10-15% больных) и анемию (у 3-6%). Гепатотоксичность проявляется различными нарушениями - от бессимптомного роста активности аминотрансфераз до острого гепатита. Бозентан дозозависимо снижает уровень гемоглобина и гематокрит.

Бозентан противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и беременности, так как он может вызывать у плода краниофациальную мальформацию.

Эффекты эндотелина-1 неспецифически ослабляют аденозина фосфат, карведилол, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, ингибиторы АПФ.

## **Лекция 39. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ**

РАС играет важную роль в регуляции АД, сердечной деятельности, водно-электролитного баланса. Ее активность возрастает при артериальной гипертензии, ХСН и диабетической нефропатии. Высокую активность проренина и ренина, а также повышенное содержание ангиотензина II в крови считают показателями неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, у больных артериальной гипертензией с высокой активностью ренина по сравнению с низкой риск развития инфаркта миокарда в 4 раза выше. При инфаркте миокарда активность РАС повышается уже в 1-е сутки, при осложненном течении инфаркта чрезмерная ее активация сохраняется длительно после выписки больного из стационара.

Для фармакологической блокады РАС используют ингибиторы АПФ, непептидные антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ренина.

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) подавляют ключевой фермент РАС, связывая ионы цинка в его активном центре. Ингибиторы АПФ блокируют прессорные механизмы и активируют депрессорные механизмы регуляции АД.

Первая реакция в каскаде образования ангиотензина II - превращение ангиотензиногена в ангиотензин I при участии протеолитического фермента ренина (рис. 39-1).

Ренин (от лат. *ren* - почка) открыли шведские ученые. В 1897 г. уроженец шведской части Финляндии профессор физиологии Каролингского института в Стокгольме Роберт Тигерштедт готовился к выступлению на XII съезде врачей в Москве. По его заданию студент-медик Пер Густав Бергман изучал эффекты экстракта почек кролика. При введении этого экстракта

другому кролику через 15 мин значительно повышалось АД. Гипертензивное действие было особенно выражено после нефрэктомии. Эксперименты Тигерштедта отличались совершенной техникой исполнения, их проводили в асептических условиях. У других исследователей подобные эксперименты не получались, так как экстракт почек подвергался бактериальному загрязнению с разрушением гипертензивного фактора.

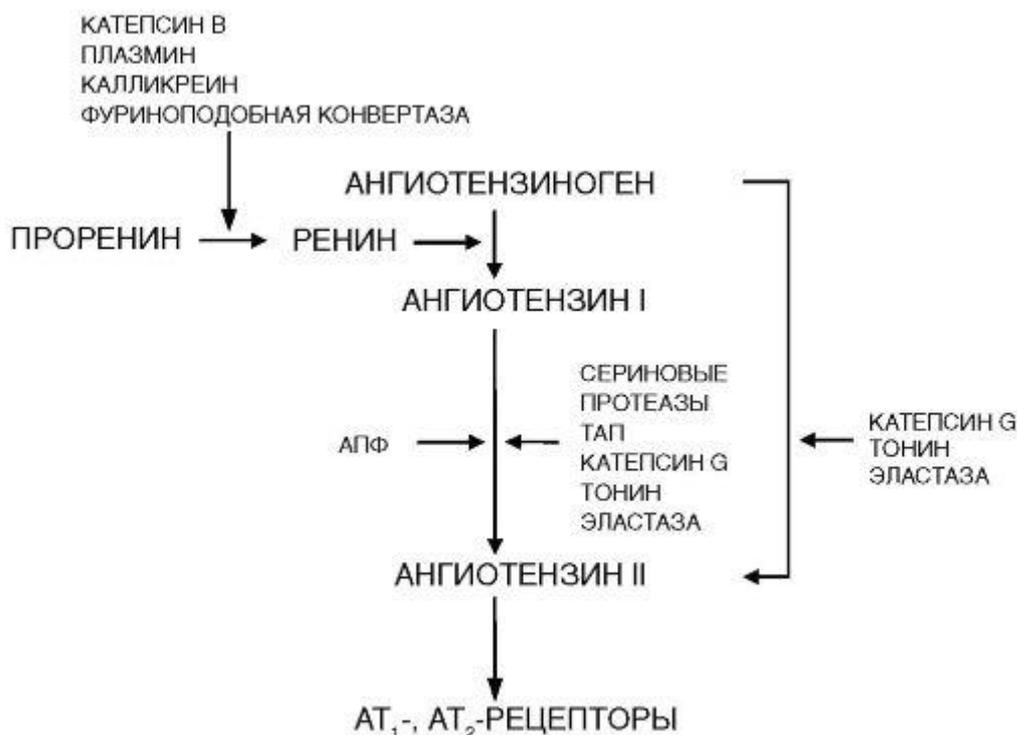


Рис. 39-1. Ренин-ангиотензиновая система. ТАП - тканевый активатор плаз-миногена

Спустя 30 лет канадский ученый Гарри Голдблатт установил, что действующим веществом экстракта почек является протеолитический фермент ренин. В 1935 г. Эдуардо Мендес в Аргентине и Ирвинг Пейдж в США открыли, что после пережатия почечной артерии в крови кроликов появляется низкомолекулярный прессорный агент. Мендес назвал это вещество ангиотонином, Пейдж предложил название «гипертензин». В 1958 г. ученые сравнили результаты своих исследований и поняли, что речь идет об одном и том же соединении. Для его обозначения было придумано химерное название «ангиотензин».

Ренин представляет собой одноцепочечную аспартиловую протеазу с высокой субстратной специфичностью для ангиотензиногена. Ренин синтезируется в виде проренина в ЭПР эпителиоидных клеток юкстагломерулярного аппарата почек (ренинпродуцирующий сегмент приносящей артериолы). Для активации проренина необходимо отщепление блокирующего пептида при участии катепсина В, плазмينا, калликреина или фуриноподобной конвертазы. Ренин выделяется из гранул в ответ на снижение АД и недостаточное раздражение барорецепторов в приносящих артериолах, активацию  $\beta$ -адренорецепторов, уменьшение содержания ионов натрия и хлора в клубочковом фильтрате. Секрецию ренина тормозят ангиотензин II, альдостерон, натрийуретические пептиды, эндотелин-1, тромбоксан  $A_2$ , аденозин. Колебания АД в течение суток (ночное снижение и повышение в утренние часы) совпадают с динамикой активности ренина в крови. В вертикальном положении активность ренина в крови возрастает в 2-4 раза.

При артериальной гипертензии проренин оказывает самостоятельное действие, без отщепления полипептидного фрагмента и превращения в ренин. Взаимодействуя с рецепторами в мезангиоцитах почечных клубочков, нефроцитах дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек, кардиомиоцитах, гладких мышцах сосудов, проренин катализирует образование ангиотензина I, активирует трансформирующий фактор роста- $\beta$  (стимулятор фиброза) и ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (фактор эндотелийзависимого звена гемостаза). Эти метаболические эффекты сопровождаются патологическим ремоделированием миокарда, сосудов и почек. Обычно активность проренина и ренина в крови коррелирует и изменяется параллельно, но при сосудистых осложнениях сахарного диабета,

ХСН, синдроме поликистозных яичников, преэклампсии преимущественно повышается активность проренина.

Ангиотензиноген - гликопротеин ( $\alpha_2$ -глобулин) с молекулярной массой 60 кДа, состоящий из 14 аминокислотных остатков. Образуется преимущественно в печени, а также головном мозге, миокарде и почках. Под влиянием ренина от ангиотензиногена отщепляется декапептид ангиотензин I.

АПФ содержит в активном центре цинк, является трансмембранной эндопептидазой эндотелия сосудов и секретируется в растворимой форме в кровь и ткани. Ген АПФ характеризуется полиморфизмом: в его 16-м интроне присутствует (вариант I) или отсутствует (вариант D) 287-й остаток. У людей, гомозиготных по наличию 287-го остатка (генотип II), активность АПФ в крови ниже, чем при генотипе DD, соответственно, меньше риск повышения АД. Люди с генотипом DD более чувствительны к солевой диете и значительно хуже отвечают на лечение иАПФ, у них выше риск депрессии, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии и микроангиопатии.

АПФ катализирует ряд биохимических реакций:

- образование октапептида ангиотензина II из декапептида ангиотензина I (отщепляет от последнего карбоксильный дипептид);
- инактивацию брадикинина (АПФ, участвующий в этой реакции, получил название «кининаза II»);
- инактивацию энкефалинов,  $\beta$ -эндорфина, субстанции P, АКТГ, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона,  $\beta$ -цепи инсулина.

Ангиотензин II имеет период полуэлиминации 12 мин. При участии аминопептидазы A он трансформируется в ангиотензин III, состоящий из 7 аминокислот. Затем аминопептидаза N превращает ангиотензин III в ангиотензин IV (6 аминокислот). АПФ-2 превращает ангиотензины I и II в ангиотензин-(I-VII). Ангиотензин-(I-VII) активирует митогенактивированные протеинкиназы, участвует в выделении NO и простаглицина, тормозит ангиогенез, пролиферацию гладких мышц сосудов, повышает натрийурез, снижает свертывание крови. В итоге ангиотензин-(I-VII) противодействует эффектам ангиотензина II.

В регуляции функций участвуют плазменная (циркулирующая, эндокринная), тканевая (локальная, паракринная) и внутриклеточная PАС. Только 10% ангиотензина II образуется в плазме крови, 90% имеет тканевое происхождение или поступает в ткани в результате захвата из крови. Плазменная PАС способна к моментальной активации и оказывает кратковременное воздействие. Она играет роль скорой помощи при кровотечении, падении АД, инфаркте миокарда. Тканевая PАС находится в легких, сердце, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, яичниках, жировой ткани, головном мозге (из этих органов выделены проренин, ренин, АПФ, ангиотензиноген, ангиотензины I и II). Активность тканевой PАС нарастает постепенно, что приводит к длительным и часто необратимым изменениям функций и структуры органов. В эффектах внутриклеточной PАС не участвуют  $AT_1$ - и  $AT_2$ -рецепторы.

PАС головного мозга регулирует мозговое и периферическое кровообращение, обучение, память, мотивации поведения, питьевой и пищевой инстинкты.

Ангиотензин II активирует метаболитные  $AT_1$ - и  $AT_2$ -рецепторы. Они состоят из семи трансмембранных доменов и ассоциированы с G-белками.

$AT_1$ -рецепторы локализованы в сердце, артериях, почках, надпочечниках, гипофизе, нервной системе (табл. 39-1). Активируют посредством  $G_q$ -белка фосфолипазу C мембран и повышают образование вторичных мессенджеров - ИФ<sub>3</sub> и ДАГ. ИФ<sub>3</sub> высвобождает ионы кальция из ЭПР, ДАГ активирует протеинкиназу C. В сердце  $AT_1$ -рецепторы при участии протеинкиназы C передают сигнал на митогенактивированные протеинкиназы. Комплекс этих ферментов активирует в ядре кардио-миоцитов протоонкогены с усилением синтеза структурных белков и ферментов, а также инициирует апоптоз кардиомиоцитов. Такие механизмы лежат в основе гипертрофии миокарда с последующей систолической дисфункцией.

Таблица 39-1. Эффекты ангиотензина II при активации  $AT_1$ -рецепторов в норме и при патологии

орган	эффекты ангиотензина II
сердце	

Миокард	повышение сократимости, гипертрофия, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов
Коронарные артерии	сужение
Периферическая вазодилатация	сужение с ростом АД; повышение чувствительности барорецепторов; уменьшение секреции и инактивация NO; ускоренный апоптоз эндотелия; гипертрофия и гипертрофия гладких мышц; пролиферация фибро-бластов
Почки	
Почечная функция	сужение с ухудшением почечного кровотока и фильтрации

Окончание табл. 39-1

Орган	Эффекты ангиотензина II
Лимфоциты	сужение приносящей и выносящей (в большей степени) артериолы, ренальная гипертензия, повышение проницаемости базальной мембраны эндотелия, пролиферация мезангиальных клеток и образование в них свободных радикалов кислорода, цитокинов и активаторов продукции матриксина, коллагена IV типа и других компонентов мезангиального матрикса
Дистальные извитые канальцы	уменьшение реабсорбции Na <sup>+</sup>
Секреторный аппарат надпочечников	увеличение секреции ренина
Корковый слой надпочечников	увеличение секреции альдостерона (с повышением реабсорбции Na <sup>+</sup> и секреции дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек почек) и гидрокортизона
Мозговой слой надпочечников	увеличение секреции катехоламинов
Аденогипофиз	увеличение секреции вазопрессина (АДГ) с повышением реабсорбции воды в собирательных трубочках и сужением сосудов
Гипоталамус	активация центра жажды с повышением потребления жидкости
Продолговатый мозг	активация сосудодвигательного центра
Периферические симпатические окончания	увеличение секреции норадреналина
Поджелудочная железа	увеличение секреции инсулина в β-клетках, ускорение их апоптоза, уменьшение массы островков
Глаз	регуляция кровотока в увеальном тракте и сетчатке, продукция внутриглазной жидкости. Миграция перицитов микрососудов сетчатки, уменьшение активности факторов роста эндотелия сосудов, избыточная пролиферация сетчатки

AT<sub>1</sub>-рецепторы повышают секрецию вазопрессина (АДГ), альдостерона, гидрокортизона, адреналина, выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний, тормозят секрецию проренина, ренина и инсулина.

Кроме того, AT<sub>1</sub>-рецепторы ассоциированы с тирозинкиназой и фосфорилируют внутриклеточные протеинкиназы; активируют фосфолипазу A<sub>2</sub>, прямо увеличивают проницаемость кальциевых каналов, ингибируют аденилатциклазу.

AT<sub>2</sub>-рецепторы, функционирующие при участии G<sub>j</sub>-белков, активируют фосфатазы, продукцию NO, открывают калиевые каналы, снижают кальциевую проводимость мембран. Эти рецепторы расширяют сосуды, улучшают почечный кровоток и фильтрацию, оказывают натрийуретическое действие, тормозят пролиферацию эндотелия, гладких мышц и мезангиальных клеток, снижают гипертрофию кардиомиоцитов, образование межклеточного матрикса, ингибируют коллагеназу. AT<sub>2</sub>-рецепторы ЦНС являются антагонистами NMDA-рецепторов, участвуют в регуляции поведения. У здоровых взрослых соотношение рецепторов AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> составляет 1:2. В клетках плода AT<sub>2</sub>-рецепторов значительно больше, чем в клетках взрослых. Возможно, AT<sub>2</sub>-рецепторы необходимы для роста и дифференцировки клеток,

нейрогенеза в периоде эмбрионального развития. Они участвуют в апоптозе. Их активность возрастает в поврежденных тканях, например в зонах ишемии миокарда. При блокаде АТ<sub>1</sub>-рецепторов активируются АТ<sub>2</sub>-рецепторы, что может быть полезным при лечении артериальной гипертензии.

АТ<sub>3</sub>-рецепторы активируются ангиотензином III. Они повышают секрецию вазопрессина, альдостерона, экспрессию нефротоксических цитокинов, вызывают жажду и спазм сосудов. АТ<sub>4</sub>-рецепторы селективно взаимодействуют с ангиотензином IV, вызывают зависимое от эндотелия расширение сосудов, увеличивают мозговой и почечный кровоток, участвуют в формировании памяти и познавательной деятельности. Возможно, АТ<sub>4</sub>-рецепторы представляют собой тирозинкиназу. Нежелательные эффекты активации плазменной РАС:

- сужение артерий и вен (повышение АД, пред- и постнагрузки на сердце);
- учащение сердечных сокращений, аритмия;
- ухудшение коронарного кровотока;
- задержка в организме ионов натрия и воды, гипокалиемия.

Гиперактивность тканевой РАС сопровождается нарушением функций и структуры сердечно-сосудистой системы, почек и других органов. Возникают следующие нарушения:

- гипертрофия мышечных волокон сердца в результате активации протоонкогенов, воздействия катехоламинов, ионов кальция и эндотелина-1;

- пролиферация фибробластов и синтез коллагена в миокарде (повышаются секреция альдостерона, синтез трансформирующего фактора роста-β и фактора роста фибробластов);

- гиперплазия и гипертрофия гладких мышц сосудов (прекапиллярных сфинктеров);

- клубочковая гипертензия и гиперфльтрация с последующей гибелью клубочков почек, пролиферация мезангиальных клеток в клубочках, снижение чувствительности почек к натрийуретическим пептидам;

- прогрессирование атеросклероза (усиливаются окислительный стресс, местные воспалительные реакции, рост гладкомышечных клеток и их миграция в интиму сосудов; интима инфильтрируется моноцитами/макрофагами, в этих клетках аккумулируются модифицированные ангиотензином II ЛНП, атеросклеротические бляшки становятся нестабильными);

- снижение секреции и изменение активности инсулина (ангиотензин II тормозит секрецию инсулина, вызывает апоптоз β-клеток и фиброз островков за счет образования свободных радикалов, по конкурентному механизму блокирует рецепторы инсулина с ослаблением пострецепторной передачи сигнала, усиливает митогенные и пролиферативные эффекты инсулина).

Первым иАПФ, использованным в клинической практике (1971), был тепротид - полипептид, выделенный Сергио Ферейро из яда бразильской змеи жарараки (*Bothrops gararaca*). Тепротид проявил высокую терапевтическую эффективность при артериальной гипертензии, но был пригоден только для внутривенного введения, действовал кратковременно и оказывал многочисленные побочные эффекты.

В 1975 г. в лаборатории фирмы *Squibb* был синтезирован и изучен каптоприл - синтетический иАПФ для приема внутрь. С 1991 г. каптоприл производят в России под названием «капотен». Первое сообщение о препарате II генерации, получившем название «эналаприл», было опубликовано в журнале «*Nature*» в 1980 г. сотрудниками фирмы *Merck Sharp & Dohme*. В настоящее время в медицинской практике используют около 15 иАПФ (табл. 39-2). Они отличаются по химическому строению (каптоприл и зофеноприл содержат сульфгидрильную группу, многие препараты имеют карбоксил, фозиноприл включает фосфинильную группу), фармакокинетики, силе ингибирования АПФ в различных органах.

Ингибиторы АПФ, блокируя продукцию ангиотензина II, уменьшают секрецию норадреналина, адреналина, вазопрессина (АДГ) и альдостерона; как ингибиторы киназы II задерживают инактивацию брадикинина. Они также препятствуют протеолизу предсердного натрийуретического пептида, тормозят образование провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и молекул клеточной адгезии. Ингибиторы АПФ ослабляют тормозящее действие ангиотензина II на синтетические функции эндотелия.

Таблица 39-2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибитор АПФ	Биодоступность	Связь с белками, %	Активный метаболит	Период элиминации, ч	Особенности действия
Лекарства, содержащие сульфгидрильную группу					
Каптоприл	5	5-30			оказывает выраженное антиоксидантное и вазодилаторное действие
Лекарства, содержащие карбоксильную группу (карбоксиалкилпептиды)					
Лекарства, имеющие почечный клиренс					
Лизиноприл	10	0-25		13	гидрофильное активное вещество, не превращается в диацетилное производное, в отличие от других ИАПФ вызывает накопление метаболита. Рекомендован для лечения артериальной гипертензии у тучных больных, так как не депонируется в жировой ткани
Периндоприл	5-95	0	Периндоприл	7-40	значительно улучшает мозговое и коронарное кровообращение; повышает синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и оказывает гастропротективное действие
Лизинаприл	10	7	Лизинаприл		
Амлодипин	10-95	0-60	Амлодипин	12	
Нитроглицерин	10	0	Нитроглицерин	11	

Окончание табл. 39-2

Ингибитор АПФ	Биодоступность	Связь с белками, %	Активный метаболит	Период элиминации, ч	Особенности действия
Лекарства, имеющие почечный и желчный клиренс					
Лозексиприл	3	0	Лозексиприл	9-30	лекарство выбора при артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы
Амиприл	10-60	5	Амиприлат	3-48	стимулирует синтез тканевого активатора плазминогена (способствует тромболизису)
Пираприл	10-95	0-60	Пираприл	6	
Рандолаприл	10	0	Рандолаприл	6-24	оказывает самое длительное вазодилаторное действие (36-48 ч); эффект сохраняется в течение 1-2 нед после отмены
Лекарства, содержащие карбоксильную и сульфгидрильную группы					
Лозартан	8	5-85	Лозартан	5	содержит две сульфгидрильные группы, активно ингибирует АПФ сердца и почек, значительно повышает выделение NO из эндотелия, активный антиоксидант, обладает выраженными противовоспалительными, кардиопротективными и вазодилаторными свойствами
Лекарства, содержащие фосфинильную группу					
Фозиноприл	6	5	Фозиноприл	2-15	

В результате они повышают продукцию простагландина E<sub>2</sub>, простациклина, NO, эндотелиального гиперполяризующего фактора.

Таким образом, сосудорасширяющее действие иАПФ обусловлено снижением в организме количества ангиотензина II, вазопрессина, норадреналина, адреналина, альдостерона, накоплением брадикинина, простагландина E<sub>2</sub>, простациклина и NO.

Ингибиторы АПФ оказывают прямое влияние на функции сердечнососудистой системы и вызывают метаболический, органопротективный, антипролиферативный, противовоспалительный, противосвертывающий эффекты:

- расширяют артерии и вены, снижают АД;
- расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга;
- вызывают регресс гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток артерий, повышают эластичность крупных артерий (ангиопротективное действие);
- улучшают систолическую и диастолическую функции сердца;
- снижают преднагрузку (расширяют вены, уменьшают ОЦК) и постнагрузку на левый желудочек (расширяют артерии);
- нормализуют ЧСС при тахикардии и оказывают антиаритмическое влияние (тормозят выделение катехоламинов, вход Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоциты, устраняют гипокалиемию);
- вызывают регресс гипертрофии, фиброза и ремоделирования миокарда (снижают секрецию норадреналина, адреналина, альдостерона, эндотелина-1, высвобождение ионов кальция, ослабляют пролиферативные эффекты протоонкогенов и инсулина);
- повышают синтез АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце;
- оказывают мочегонное действие и ликвидируют гипокалиемию (улучшают почечный кровоток, изменяют гормональный баланс);
- уменьшают клубочковую гипертензию, гиперфильтрацию, протеинурию, пролиферацию мезангиальных клеток и образование мезангиального матрикса (нефропротективное действие);
- тормозят агрегацию тромбоцитов (блокируют АТ<sub>1</sub>-рецепторы тромбоцитов, вызывают накопление цАМФ, уменьшают продукцию фактора Виллебранда, повышают выделение простациклина);
- активируют фибринолиз (подавляют продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена-1);
- оказывают антиоксидантное действие (препятствуют активации под влиянием ангиотензина II ксантиноксидазы, НАДН- и НАДФН-оксидазы, катализирующих образование супероксидных анионов, активируют супероксиддисмутазу; иАПФ с сульфгидрильной группой прямо нейтрализуют свободные радикалы кислорода);
- оказывают эндотелийпротективное действие (повышают выделение из эндотелия NO и тормозят его превращение в пероксинитрильный радикал, уменьшают апоптоз эндотелиальных клеток, стимулируют новообразование капилляров и митозы эндотелия, усиливают действие эндотелиального фактора роста);
- препятствуют развитию атеросклероза (повышают включение холестерина в ЛВП, концентрацию аполипопротеинов А-I и А-II в крови, защищают от повреждения эндотелий, тормозят продукцию цитокинов, молекул клеточной адгезии, факторов роста, пролиферацию и миграцию гладких мышц и моноцитов/макрофагов в интиму сосудов, подавляют трансформацию макрофагов в пенистые клетки, увеличивают стабильность атеросклеротических бляшек);
- улучшают гликемический контроль (при коротком курсе приема повышают у больных сахарным диабетом 2-го типа секрецию инсулина, препятствуют апоптозу β-клеток и фиброзу островков поджелудочной железы, восстанавливают чувствительность тканей к инсулину<sup>1</sup>).

По степени сродства к тканевым изоферментам иАПФ располагаются в следующем порядке: зофеноприл > хинаприл > рамиприл > периндоприл > лизиноприл > эналаприл > фозиноприл > каптоприл. Липофильная молекула зофеноприла быстро поступает из крови в ткани и селективно блокирует АПФ сердца и артерий. Через 4 ч после приема зофеноприла активность АПФ в сердце снижается на 70-90%, через 24 ч остается уменьшенной на 50% (зофеноприл блокирует АПФ сердца в 6-10 раз сильнее каптоприла и вдвое эффективнее

эналаприла). Каптоприл, трандолаприл и эналаприл, проникая через ГЭБ, ингибируют АПФ головного мозга.

Ингибиторы АПФ с сульфгидрильной группой - каптоприл и особенно зофеноприл - обладают выраженным антиоксидантным, противоатеросклеротическим, кардиопротективным и эндотелийпротективным эффектами. Эти препараты способствуют открытию в кардиомиоцитах АТФ-зависимых калиевых каналов, что уменьшает перегрузку клеток ионами кальция; уменьшают повреждение миокарда и нарушение его сократительной функции в условиях ишемии-реперфузии; вызывают накопление в миокарде сосудорасширяющих простагландинов; активируют NO-синтазу и препятствуют ее инактивации свободными радикалами. Зофеноприл оказывает самое сильное в группе иАПФ эндотелийпротективное действие, уменьшает окисление ЛНП и эффективно препятствует развитию атеросклероза.

<sup>1</sup> Ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина - вещества с инсулиноподобным действием, повышающего чувствительность рецепторов к инсулину.

Ингибиторы АПФ эффективны у 50-75% больных мягкой и умеренной эссенциальной и реноваскулярной артериальной гипертензией (у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии), хотя только у 10-20% пациентов повышена активность проренина и ренина. Гипотензивный эффект выражен у больных разных возрастных групп, включая людей старше 75 лет. Ингибиторы АПФ улучшают прогноз при осложненной артериальной гипертензии у больных, перенесших инфаркт миокарда, мозговой инсульт, страдающих ХСН, сахарным диабетом, заболеванием почек или имеющих высокий риск ИБС.

Соотношение конечного и пикового АД составляет для трандолаприла 80-100%, за ним следуют зофеноприл (73%), фозиноприл (64%), лизиноприл (50-70%), рамиприл (50-63%), эналаприл (40-64%). Остаточный эффект каптоприла составляет 25%. Таким образом, большинство иАПФ снижают АД в течение суток равномерно, без опасных подъемов в утренние часы.

Лечебное действие иАПФ при длительной терапии может ослабляться (феномен ускользания). Это обусловлено активацией проренина и ренина, преобразованием ангиотензина I в ангиотензин II без участия АПФ, ростом секреции альдостерона. После прекращения лечения синдром отдачи не развивается, так как увеличение содержания ангиотензина II в крови сопровождается подавлением синтеза ангиотензиногена в печени.

При гипертоническом кризе назначают каптоприл под язык, вливают в вену в виде болюса каптоприл или эналаприлат. Особенно эти иАПФ эффективны для купирования криза у больных острой левожелудочковой сердечной недостаточностью.

Ингибиторы АПФ, особенно часто мозексиприл, применяют для лечения артериальной гипертензии и ХСН у женщин в перименопаузе. Повышение АД и дисфункция левого желудочка у таких больных обусловлены дефицитом эстрогенов, что ведет к нарушению продукции простагландина E<sub>2</sub>, простаглицина, избыточному образованию тромбосана A<sub>2</sub>, преобладанию атерогенных фракций липопротеинов. Ингибиторы АПФ снижают АД, препятствуют ремоделированию левого желудочка, ослабляют клинические симптомы климакса, а также, подавляя зависимую от ангиотензина II стимуляцию остеокластов, задерживают развитие остеопороза.

Ингибиторы АПФ оценивают как основные средства лечения ХСН II-IV функционального класса, вызванной систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. При систолическом АД 90/100 мм рт.ст. лечение начинают с назначения иАПФ в малых дозах, затем дозы удваивают 1 раз в течение 1-2 нед под контролем АД до достижения целевой дозы.

Ингибиторы АПФ применяют при стабильной стенокардии, протекающей в сочетании с артериальной гипертензией и систолической дисфункцией левого желудочка. Препараты оказывают противоишемическое действие, улучшают функции эндотелия, препятствуют прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистых осложнений, уменьшают число ишемических событий после аортокоронарного шунтирования.

При инфаркте миокарда иАПФ сокращают размер зоны некроза, расширяют коронарные сосуды, снижают потребность сердца в кислороде, улучшают сердечную деятельность, обладают антиаритмическими и эндотелийпротективными свойствами, препятствуют тромбообразованию, развитию постинфарктного ремоделирования левого желудочка и ХСН.

На фоне приема иАПФ реже возникают реперфузионные осложнения тромболитической терапии и повторный инфаркт. Лучших результатов достигают у больных инфарктом миокарда левого желудочка с передней локализацией и симптомами систолической дисфункции, получавших иАПФ в малых дозах через 24-48 ч после коронарной катастрофы. Не рекомендуют применение иАПФ в 1-е сутки после инфаркта, когда из-за нестабильности гемодинамики возникает артериальная гипотензия с ухудшением коронарного кровотока и снабжения миокарда кислородом. Исключение составляет кардиоселективный иАПФ зофеноприл, меньше снижающий АД. Его можно назначать уже в первые часы после инфаркта. При постинфарктной ХСН иАПФ принимают постоянно.

При нетяжелом хроническом гломерулонефрите иАПФ, расширяя выносящую артериолу, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, гиперфильтрацию, протеинурию, риск развития нефросклероза, повышают функциональный резерв почечных клубочков.

У больных сахарным диабетом наряду с сахароснижающими средствами применяют иАПФ для профилактики диабетической нефропатии, если диагностируют внутриклубочковую гипертензию. На стадии микроальбуминурии иАПФ вызывают регресс диабетической нефропатии, препятствуя набуханию и деструкции базальной мембраны капилляров, окклюзии капилляров, протеинурии, формированию нефросклероза. На стадии необратимой протеинурии иАПФ задерживают развитие почечной недостаточности. Нефропротективный эффект иАПФ повышается при сочетании с низкосолевой диетой (поваренной соли не более 5 г/сут) и не зависит от наличия или отсутствия артериальной гипертензии. Ингибиторы АПФ также препятствуют гибели островков поджелудочной железы, гликозилированию гемоглобина, ослабляют инсулинорезистентность, замедляют прогрессирование ретинопатии.

Ингибиторы АПФ оказывают лечебное действие при легочном сердце и легочной гипертензии на фоне тяжелых приобретенных и врожденных пороков сердца, а также при болезни Рейно и системной склеродермии.

Выпускают комбинированные препараты капозид<sup>▲</sup> (каптоприл+ гидрохлоротиазид), экватор<sup>▲</sup> (лизиноприл+амлодипин), корентек<sup>▲</sup> (эналаприл+гидрохлоротиазид), энзиск<sup>▲</sup> (эналаприл+индапамид), нолипрел<sup>▲</sup> (периндоприл+индапамид) и др.

Ингибиторы АПФ отличаются низкой токсичностью. Изредка они вызывают артериальную гипотензию первой дозы с симптомами пониженного кровоснабжения сердца, почек и головного мозга. Артериальная гипотензия особенно выражена при высокой активности ренина в крови. У больных тяжелой ХСН с гиповодемией и гипонатриемией и при хронической почечной недостаточности назначение иАПФ может вызвать срыв компенсаторной перестройки внутривисцерального кровообращения: снижается внутриклубочковое давление, происходит сброс крови через атрофированные клубочки, нарушается фильтрация, возникают протеинурия, рост уровня креатинина в крови и гиперкалиемия. Риск нефротоксичности повышается у пожилых, при одновременном применении с НПВС, сильнодействующими диуретиками и тиазидами. Гиперкалиемию усиливают калийсберегающие диуретики.

У 5-20% пациентов лечение иАПФ сопровождается персистирующим сухим кашлем вследствие накопления брадикинина, субстанции P, нейропептида Y и нейрокинина A и выделения под их влиянием гистамина и простагландина E<sub>2</sub> в слизистой оболочке бронхов. Эти вещества раздражают рецепторы волокон C чувствительных нервов, образующих афферентное звено кашлевого рефлекса. Сухой кашель, как правило, не требует отмены препаратов. Его трудно отличить от кашля, вызванного застоем крови в легких.

При длительном назначении иАПФ известны редкие случаи анемии, нейтропении, агранулоцитоза, патологии печени, расстройства вкуса, синдрома «обожженного языка». Нарушения кроветворения обусловлены устранением стимулирующего влияния ангиотензина II на эритропоэз и повышением содержания циркулирующего пептида N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина, тормозящего созревание гемопоэтических стволовых клеток (этот пептид инактивируется при участии АПФ).

Аллергические реакции на иАПФ проявляются зудящей макулопапулезной сыпью (у 1-5% больных) и ангионевротическим отеком (у 0,1-0,2%).

Ингибиторы АПФ оказывают фетотоксическое и тератогенное действие. Они могут вызывать у плода олигогидроамниоз<sup>1</sup>, тубулярную нефропатию, гипоплазию легких и почек,

контрактуру конечностей, недоразвитие затылочной кости с возникновением экзэнцефалии<sup>2</sup>, становятся причиной длительной анурии и анемии в раннем постнатальном периоде.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при артериальной гипотензии (систолическое АД <90-100 мм рт.ст.), тяжелом аортальном стенозе, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, первичном гиперальдостеронизме, индивидуальной непереносимости (ангионевротическом отеке в анамнезе), беременности, лактации. При аортальном стенозе и АПФ могут ухудшать коронарный кровоток. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение и АПФ создает опасность парадоксальной артериальной гипертензии и обратимой острой почечной недостаточности. При хронической почечной недостаточности дозу всех и АПФ уменьшают на 25-50%.

#### БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В конце 1980-х гг. было установлено, что в сердце, почках и легких только 15-25% ангиотензина II образуется под влиянием АПФ. Продукцию основного количества этого тканевого вазоактивного пептида катализируют другие ферменты: сериновые протеазы, тканевый активатор плазминогена, химостатинчувствительный ангиотензинообразующий фермент, катепсин G, тонин и эластаза. В сердце функции сериновой протеазы выполняет химаза, в головном мозге функционируют катепсин G и тонин. Катепсин G, тонин и эластаза могут образовывать ангиотензин II из ангиотензиногена, минуя стадию ангиотензина I.

Ингибиторы АПФ, не влияя на альтернативные, дублирующие пути продукции ангиотензина II, обладают недостаточной терапевтической эффективностью у части больных артериальной гипертензией и ХСН. Более того, при применении и АПФ возможна активация этих альтернативных путей.

Большинство блокаторов рецепторов ангиотензина II являются неконкурентными необратимыми антагонистами АТ<sub>1</sub>-рецепторов сердечно-сосудистой системы, почек, ЦНС и в меньшей степени - надпочечников. Эпросартан блокирует АТ<sub>1</sub>-рецепторы как конкурентный обратимый антагонист ангиотензина II. Он сильнее, чем другие средства данной группы, блокирует АТ<sub>1</sub>-рецепторы на пресинаптической мембране адренергических синапсов. В результате такого эффекта эпросартан снижает выделение норадреналина.

Блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов сопровождается активацией АТ<sub>2</sub>-рецепторов, которые при сердечно-сосудистой патологии оказывают благоприятное действие: расширяют сосуды, повышают почечный кровоток и натрийурез, подавляют пролиферацию. Кроме того, блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов снижают активность рецепторов тромбосана А<sub>2</sub>, что сопровождается торможением агрегации тромбоцитов и расширением сосудов.

<sup>1</sup> Олигогидроамниоз - состояние, когда амнион содержит необычно мало околоплодной жидкости.

<sup>2</sup> Экзэнцефалия - полное или частичное отсутствие костей крыши черепа при правильно сформированном головном мозге.

Блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ослабляют гемодинамические эффекты ангиотензина II независимо от того, каким путем он образовался, не активируют кининовую систему. Под их влиянием содержание альдостерона уменьшается слабее, чем при действии и АПФ; увеличивается количество ангиотензинов I и II (по принципу отрицательной обратной связи), не изменяются активность проренина и ренина, количество брадикинина, простагландина Е<sub>2</sub>, простаглицлина, NO и ионов калия (табл. 39-3). Дополнительно блокаторы рецепторов ангиотензина II, уменьшая продукцию ядерного фактора-кВ, тормозят образование фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-6, молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, проникающие через ГЭБ, снижают активность сосудодвигательного центра.

Таблица 39-3. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II

Фармакологические эффекты	иАПФ	Блокаторы AT <sub>1</sub> -рецепторов
Активность AT <sub>1</sub> -рецепторов	↓	↓↓
Активность AT <sub>2</sub> -рецепторов	↓	↑
Активность АПФ	↓	–
Активность проренина и ренина	↑	–
Содержание в крови:		
ангиотензина I	↑	↑
ангиотензина II	↓	↑
альдостерона	↓	↓
норадреналина	↓	↓
адреналина	↓	↓
брадикинина	↑	–
простагландина E <sub>2</sub> и простациклина	↑	–
ионов калия	↑	–
АД	↓	↓
Гипертрофия левого желудочка	↓	↓

Окончание табл. 39-3

Фармакологические эффекты	иАПФ	Блокаторы AT <sub>1</sub> -рецепторов
Нефропротективное действие	+	+
Ангиопротективное действие	+	+
Частота побочных эффектов, %	4–26	2–4
в том числе:		
кожные реакции	4–5	2–3
сухой кашель	9–26	3
слабость	7	4
головокружение	6	4

Примечания: + – наличие эффекта; – – отсутствие эффекта; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II уменьшают систолическое и диастолическое АД на 50-70% на протяжении 24 ч (на следующие сутки после приема препаратов степень снижения АД составляет 60-75% максимального эффекта). Стойкий гипотензивный эффект развивается через 2-4 нед курсовой терапии. Блокаторы не изменяют нормальное АД (отсутствует гипотензивное влияние брадикинина), снижают ЧСС и давление в легочной артерии, вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, тормозят гиперплазию и гипертрофию гладких мышц сосудов, улучшают почечный кровоток, оказывают натрийуретическое и нефропротективное действие. Блокаторы рецепторов ангиотензина II улучшают мозговое кровообращение в результате профилактики ремоделирования мозговых сосудов и косвенной активации AT<sub>2</sub>-рецепторов, снижают риск мозгового инсульта у больных артериальной гипертензией.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II активируют ядерные рецепторы PPAR $\gamma$  (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом). Это сопровождается уменьшением в крови содержания триглицеридов, общего холестерина, ЛНП, ростом количества ЛВП. Важным эффектом считают также снижение в крови концентрации мочевой кислоты в результате блокады в нефроцитах транспортных систем, участвующих в реабсорбции уратов. Лучшим гипоурикемическим влиянием обладает лозартан, слабее действуют валсартан, ирбесартан и кандесартан. Препараты предупреждают развитие гиперурикемии, возникающей при приеме мочегонных средств.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают частоту эректильной дисфункции и даже повышают сексуальную активность, что выгодно отличает их от других антигипертензивных средств.

Сведения о блокаторах рецепторов ангиотензина II представлены в табл. 39-4.

Первые блокаторы рецепторов ангиотензина II имели низкую и вариабельную биодоступность, в новых препаратах она улучшена и стабильна. Олмесартана медоксомил

является пролекарством и в кишечнике гидролизуется с высвобождением олмесартана. Все препараты значительно связываются с альбуминами, липопротеинами,  $\alpha_1$ -гликопротеином и  $\gamma$ -глобулином крови, создают максимальную концентрацию в крови через 2 ч после приема внутрь, выводятся преимущественно с желчью, характеризуются продолжительным периодом полуэлиминации (9-24 ч). Липофильные блокаторы рецепторов ангиотензина II телмисартан и ирбесартан хорошо проникают через клеточные мембраны и имеют большой объем распределения. Метаболизму в печени подвергается менее 20% дозы, большая часть молекул покидает организм в неизмененном виде, метаболит олмесартана медоксомила олмесартан и валсартан полностью элиминируются в неизмененном виде. У больных тяжелой печеночной недостаточностью и билиарной обструкцией биодоступность многих блокаторов рецепторов ангиотензина II возрастает, а желчный клиренс снижается.

Первый и наиболее известный непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II - производное имидазола лозартан. Его биодоступность при приеме внутрь составляет всего 33%. В слизистой оболочке кишечника и печени лозартан при участии изоферментов 2C9 и 3A4 преобразуется в активный карбоксилированный метаболит EXP-3174. Селективное действие метаболита на AT<sub>1</sub>-рецепторы в 30 000 раз превышает влияние на AT<sub>2</sub>-рецепторы, его гипотензивное действие в 20 раз сильнее, чем эффект лозартана. Лозартан больше других препаратов этой группы блокирует на тромбоцитах гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa и рецепторы тромбоксана A<sub>2</sub>, увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты. Лозартан считают средством первого ряда при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и подагрой. Выпускают комбинированный препарат лозартан+гидрохлоротиазид (гизаар<sup>®</sup>).

Ирбесартан (производное лозартана) связывается с AT<sub>1</sub>-рецепторами в 2,5 раза прочнее лозартана и обладает аффинитетом к ним в 40 000 раз большим, чем к AT<sub>2</sub>-рецепторам. Препарат окисляется CYP2C9 в неактивный метаболит, который выводится с желчью в виде глюкуронида.

Препарат негетероциклической структуры валсартан в 24 000 раз сильнее связывается с AT<sub>1</sub>-рецепторами, чем с AT<sub>2</sub>-рецепторами.

Таблица 39-4. Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокатор рецепторов	Биодоступность	Связываемость, %	Активный метаболит	Период элиминации, ч	Печеночная элиминация, %	Почечная экскреция, %	Особенности действия
Имидазоловые производные тетразола							
Лозартан	33	99	EXP-3174	3-2,5 (6-9)*	5	5	действует активный метаболит EXP-3174, необратимо блокирующий рецепторы в 30 000 раз сильнее, чем AT <sub>2</sub> -рецепторы; больше других препаратов блокирует на тромбоцитах гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa и рецепторы тромбоксана A <sub>2</sub> , подавляет агрегацию тромбоцитов, увеличивает образование NO, блокирует рецепторы PPAR $\gamma$ , увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты
Ирбесартан	10-85	96		1-15	10	10	антагонист с индексом селективности 40 000:1, фармакокинетика не нарушается при почечной недостаточности, циррозе печени и у пожилых
Валсартан	4-56	99		5-4	7	3	блокирует AT <sub>1</sub> -рецепторы в 80 раз сильнее лозартана, оказывает гипотензивное действие в течение 36-

--	--	--	--	--	--	--	--

Окончание табл. 39-4

Блокатор торов	Биодоступн	Вязь ками ы,	Активн олит	Период лиминации,	Печеноч инация,	Почечн еция,	Особенности действия
Лмесарт ксомил	5-26	9	Лмесарт	0-15	0	0	антагонист с индексом тивности 12 500:1, выводится в измененном виде, не вступает в фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными средствами
Гибифениловые производные тетразола							
Лелмесарт	0-50	98		6-24	9		Блокатор АТ <sub>1</sub> -рецепторов с высокой селективностью
Гибифениловые нететразолы							
Лпросарт	3	8		9	0	0	Конкурентный обратимый антагонист АТ <sub>1</sub> -рецепторов, в том числе на пресинаптической уровне адренергических рецепторов, снижает выделение норадреналина
Гетероциклические соединения							
Лалсарта	3-29	4-97		15	3	7	антагонист с индексом тивности АТ <sub>1</sub> /АТ <sub>2</sub> 24 000:1, выводится в неизменном виде почками

\*В скобках указан период полуэлиминации активного метаболита.

Выводится в неизменном виде, что снижает риск нежелательного взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Общепринятые показания к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина II:

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- реноваскулярная гипертензия и артериальная гипертензия, возникающая в результате применения циклоспорина после трансплантации почки;
- ХСН, обусловленная систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, в том числе у больных, перенесших инфаркт миокарда;
- диабетическая нефропатия (лечение и профилактика);
- микроальбуминурия и протеинурия недиабетической этиологии. При ХСН с нормальным или низким АД блокаторы рецепторов ангиотензина II меньше иАПФ вызывают артериальную гипотензию. У больных артериальной гипертензией уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа. Блокаторы рецепторов ангиотензина II:
  - повышают утилизацию глюкозы скелетными мышцами за счет расширения их сосудов;
  - оказывают самостоятельное гипогликемическое действие - активируют транспортер глюкозы GLUT 4 и гексокиназу;
  - способствуют дифференцировке преадипоцитов в адипоциты со снижением в крови содержания свободных жирных кислот;
  - ликвидируют гипокалиемию и устраняют ее тормозящее влияние на секрецию инсулина.

Вопрос о комбинированном применении иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II решают неоднозначно. Считают нецелесообразным добавлять иАПФ к лечению блокаторами, так как последние вызывают полное и селективное снижение активности РАС. Кроме того, при комбинированной терапии максимально возрастает секреция ренина, иАПФ подавляют вызываемое блокаторами рецепторов ангиотензина II реактивное повышение синтеза ангиотензина II и вследствие этого ослабляют косвенную стимуляцию сосудорасширяющих АТ<sub>2</sub>-рецепторов. С другой стороны, при комбинированном применении препаратов

максимально уменьшается активность РАС, иАПФ способствуют накоплению важного гипотензивного фактора - брадикинина.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II отличаются хорошей переносимостью. Побочные эффекты при их применении встречаются с такой же частотой, как при использовании плацебо.

Иногда в процессе лечения возникают головная боль, головокружение, слабость, анемия. На сухой кашель жалуются только у 3% больных. После прекращения лечения не наступает синдром отдачи, хотя в крови возрастает содержание ангиотензина II. Развитию синдрома отдачи препятствует длительное действие препаратов или их метаболитов.

Подобно иАПФ, блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов оказывают фетотоксическое и тератогенное действие: вызывают олигогидроамниоз, гипоплазию почек, тубулярную нефропатию, недоразвитие легких, гипоплазию затылочной кости.

Противопоказания к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина II: индивидуальная гиперчувствительность, артериальная гипотензия, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, гиперкалиемия, обструкция желчевыводящих путей (большинство препаратов выводится с желчью), нефрогенная анемия, беременность, грудное вскармливание. Отсутствуют доказательства безопасности блокаторов рецепторов ангиотензина II при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки.

### ИНГИБИТОРЫ РЕНИНА

Повышенная активность проренина и ренина в крови угрожает развитием инфаркта миокарда при артериальной гипертензии, повторного инфаркта миокарда и ХСН после перенесенного инфаркта, служит фактором риска поражения органов-мишеней и возникновения потенциально фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Нередко рост активности ренина в крови имеет ятрогенную этиологию и обусловлен компенсаторной реакцией на прием иАПФ, мочегонных средств группы тиазидов и сильнодействующих диуретиков.

Ингибиторы ренина тормозят образование ангиотензина I из ангиотензиногена, снижают активацию рецепторов ренина и вызываемое ими ремоделирование сердца, сосудов и почек, устраняют ятрогенный рост секреции ренина. Они препятствуют избыточной активации РАС при артериальной гипертензии, ИБС и ХСН, сохраняя базальный физиологический тонус РАС.

В эксперименте были исследованы антитела к ренину и его субстрату - N-аминокислотной последовательности ангиотензиногена, а также ингибитор аспартиловых протеаз пепстатин, синтетические вещества занкирен, ремикирен, эналкирен. Все эти вещества характеризуются низкой антирениновой активностью и короткой продолжительностью действия, слабо снижают АД. В клинической практике начато применение нового непептидного селективного ингибитора ренина - алискирена.

Алискирен накапливается в гранулах эпителиоидных клеток юкстагломерулярного аппарата почек, прямо инактивирует активный центр ренина. Он уменьшает активность ренина в крови, препятствует активации его рецепторов, тормозит продукцию ангиотензинов I и II. Имеет период полуэлиминации 40 ч (экскретируется с желчью), поэтому снижает АД и защищает органы-мишени в течение суток. Гипотензивное действие алискирена сохраняется в течение 2 нед после отмены. Алискирен оказывает выраженное органопротективное действие, вызывает регресс гипертрофии левого желудочка. При ХСН уменьшает концентрацию в крови маркеров неблагоприятного течения заболевания - мозгового натрийуретического пептида и альдостерона, препятствует альбуминурии и гломерулосклерозу, ослабляя стимулирующее влияние рецепторов ренина на экскрецию альбуминов в почках.

Алискирен принимают внутрь:

- при артериальной гипертензии высокого и очень высокого риска (целесообразно одновременное применение с иАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, мочегонными средствами);
- ХСН;
- высоким АД на фоне ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, почечной недостаточности.

Алискирен хорошо переносится, лишь у немногих больных вызывает диарею, в комбинации с иАПФ повышает уровень ионов калия в крови. Противопоказан при

индивидуальной непереносимости, беременности и грудном вскармливании, детям в возрасте до 18 лет.

## Лекция 40. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Осложнения атеросклероза - инфаркт миокарда, мозговой инсульт и заболевания периферических сосудов - в 50% случаев становятся причиной смерти больных в разных странах мира. У миллионов людей атеросклероз нарушает качество жизни, вызывая стенокардию, ХСН, перемежающуюся хромоту, эпизоды нарушения мозгового кровообращения. Средний возраст человека мог бы достигать 100 лет, если бы человек не заболел атеросклерозом так рано и в такой быстро протекающей форме.

Еще в 1913-1915 гг. молодые врачи Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга Н.Н. Аничков и С.С. Халатов сформулировали инфильтративную теорию атеросклероза, согласно которой «без холестерина не может быть атеросклероза».

В организме синтезируется около 1,5 г холестерина, с пищей поступает 700 мг. Основное количество холестерина образуется в печени и клетках дистального отдела тонкой кишки. Млекопитающие, в том числе человек, вполне могли бы обойтись без холестерина пищи. Холестерин присутствует в организме в четырех пулах (резервуарах). В крови, печени и кишечнике содержится 20-25 мг холестерина с быстрым обменом, в коже и жировой ткани находится 10-12 г холестерина с промежуточной скоростью обмена, в скелетных мышцах и сосудистой стенке - 40 г холестерина с медленным обменом. Четвертый пул составляет нервная ткань, в которой холестерин присутствует постоянно. Безопасным в отношении развития ИБС считают уровень общего холестерина в крови меньше 5 ммоль/л, холестерина ЛНП - меньше 3 ммоль/л, холестерина ЛВП - больше 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов - меньше 1,77 ммоль/л.

В экспериментальных и эпидемиологических исследованиях доказано, что при высоком уровне холестерина в крови увеличиваются риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и количество вызванных ими фатальных случаев. Неблагоприятное прогностическое значение имеет, прежде всего, высокое содержание холестерина в ЛНП, участвующих в образовании, дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбогенезе. В развитии атеросклероза доказано также участие гипертриглицеридемии и дефицита ЛВП.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ

Липиды нерастворимы в воде и транспортируются в крови в составе липопротеинов (табл. 40-1).

В сферических частицах липопротеинов неполярные липиды (эферы холестерина) и триглицериды образуют гидрофобное ядро; полярные липиды (холестерин) и фосфолипиды совместно с амфипатическими белками (аполипопротеинами) [апо] расположены в гидрофильном поверхностном слое. Аполипопротеины придают липопротеинам стабильность, выполняют функции лигандов клеточных рецепторов, определяют метаболическую судьбу липопротеинов. В структуру липопротеинов входят амфифильные спирали, устанавливающие контакт липидов гидрофильного слоя с плазмой крови.

Таблица 40-1. Классы липопротеинов

класс протеинов	плотность	диаметр	основные липиды	основные липопротеины	место синтеза	подвижность в электрофорезе
липопротеин микроглобулин	0,95	0-0,1	пищевые триглицериды, эфиры холестерина	-I, A-IV, B-48, -II, C-III, E	тонкий кишечник	стабильны на старте
ОНП	1,006	0-80	эндогенные триглицериды	-100, C-I, C-II, E	печень	ре-β
ЛПНП	1,006-1,019	3-35	эферы холестерина, триглицериды	-100, C-II, C-III, E	плазма крови (продукт катаболизма ЛПНП)	медленные

НП	,019-	6-25	фиры холестерина	-100	плазма крови	
ВП	,063-	-12	фиры холестерина, олипиды	-I, А-II, С-I, С-II, Е	очень, тонкий чник, плазма	
липопротеи	,055-	0	фиры холестерина	-100 (а)	очень	медленные

*Примечания:* ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности; ЛПП - липопротеины промежуточной плотности, ЛНП - липопротеины низкой плотности; ЛВП - липопротеины высокой плотности.

Липопротеины участвуют в транспорте липидов пищи (экзогенный путь) и липидов, синтезированных в организме (эндогенный путь).

Экзогенный путь - всасывание липидов пищи в виде хиломикрон в тонком кишечнике. В энтероцитах холестерин этерифицируется линолевой или олеиновой кислотой при участии ацилКоА-ацилтрансферазы. Эфиры холестерина представляют собой неактивную транспортную форму, свободный холестерин является метаболически активной формой и при избытке оказывает цитотоксическое действие. Хиломикроны состоят из пищевых триглицеридов и эфиров холестерина в комплексе с апо А-I, А-IV, В-48, поступают в кровотока через лимфатический грудной проток. В крови хиломикроны получают апо С-I, С-II, С-III и Е из ЛВП.

Триглицериды хиломикрон подвергаются липолизу под влиянием фермента эндотелия сосудов - липопротеинлипазы (активатор - апо С-II). Хиломикроны с истощенным содержанием триглицеридов становятся ремнантами (остатками) хиломикрон. Ремнанты, содержащие эфиры холестерина, захватываются гепатоцитами при участии рецепторов апо В/Е, а также накапливаются в сосудистой стенке с опасностью развития атеросклероза. Период полуэлиминации хиломикрон составляет несколько минут. Гипертриглицеридемия за счет высокого содержания в крови хиломикрон и их ремнантов у здоровых людей длится 8-10 ч, при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете она намного продолжительнее. Это обусловлено нарушением рецепторного захвата ремнантов и снижением активности липопротеинлипазы из-за дефекта гена, кодирующего синтез апо С-II.

Эндогенная система включает ЛОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), ЛНП и ЛВП.

ЛОНП синтезируются в печени, обогащены триглицеридами, содержат эфиры холестерина и аполипопротеины. В сборке частиц ЛОНП участвует микросомальный белок-транспортёр. Для секреции ЛОНП из гепатоцитов в кровь необходим апо В-100, затем в крови присоединяются апо С-I, С-II, С-III и Е. В крови ЛОНП превращаются в ЛНП через стадию ЛПП, при этом триглицериды гидролизуются эндотелиальной липопротеинлипазой, эфиры холестерина поступают из ЛВП при участии белка-транспортёра. Жирные кислоты триглицеридов используются для ресинтеза жира в жировой ткани, окисляются в скелетных мышцах и миокарде, образуют кетоновые тела в печени.

ЛНП, состоящие из эфиров холестерина и апо В-100, являются основным переносчиком эндогенного холестерина в периферические ткани (транспортируют 60-70% общего холестерина плазмы). Их период полуэлиминации составляет 1,5-2 сут. Известны два пути метаболизма ЛНП. В первом пути апо В-100 распознает, связывает и удаляет из циркуляции около 75% частиц ЛНП. Для транспорта ЛНП в клетки апо В-100 взаимодействует с рецептором апо В/Е. Наибольшее количество рецепторов апо В/Е находится в печени, надпочечниках, гладких мышцах и фибробластах.

Больные семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, у которых отсутствуют рецепторы апо В/Е, не реагируют на диетические и лекарственные воздействия, направленные на снижение концентрации холестерина. За это открытие американские ученые Майкл Стюарт Браун и Джозеф Леонард Голдстейн в 1985 г. были удостоены Нобелевской премии.

Альтернативный путь метаболизма ЛНП - перекисное окисление. Перекисно-модифицированные ЛНП плохо распознаются рецепторами апо В/Е, но быстро распознаются

сквенджер-рецепторами макрофагов CD36 (от англ. *scavenger* - «мусорщик»). Этот путь метаболизма не подавляется при избытке внутриклеточного холестерина.

Атерогенность ЛНП зависит от размера частиц. Мелкие плотные частицы (фенотип В) отличаются высокой атерогенностью за счет избытка сиаловой кислоты, которая связывается с пептидогликанами сосудистой стенки. Такие ЛНП слабо взаимодействуют с рецепторами апо В/Е, имеют длительный период полуэлиминации, стимулируют синтез тромбосана А<sub>2</sub>, в значительной степени подвержены перекисному окислению. Крупные и плавучие частицы ЛНП (фенотип А) менее способны вызывать атеросклероз.

ЛВП образуются в печени, тонком кишечнике и крови в виде незрелых дисковидных частиц. Они содержат ядро из эфиров холестерина и фосфолипидный диск с апо А-I и А-II. Фермент плазмы лецитин-холестерин-ацилтрансфераза этерифицирует холестерин и направляет его в ядро ЛВП, освобождая на поверхности частиц место для новых молекул липида. По мере накопления эфиров холестерина дисковидные частицы ЛВП (фракция ЛВП-3) превращаются в сферические частицы (фракцию ЛВП-2).

ЛВП переносят эфиры холестерина из периферических тканей и других липопротеинов в печень для последующего катаболизма. Холестерин поступает в ЛВП-3 из пенистых макрофагов при участии АТФ-связывающего кассетного транспортера А-1. ЛВП передают эфиры холестерина в гепатоциты при участии рецепторов апо А, защищают ЛНП от перекисного окисления, тормозят их захват макрофагами артерий.

Липопротеин (а) состоит из одной частицы ЛНП и молекулы гликопротеина - апо (а). Последний представляет собой мутантную форму плазминогена.

Таким образом, липопротеины крови можно разделить на 3 группы в зависимости от атерогенных свойств:

- атерогенные - ремнанты хиломикрон, ЛПП, ЛНП и липопротеин(а);
- неатерогенные - хиломикроны и ЛОНП;
- антиатерогенные - ЛВП.

В ЛОНП находится 10-15% холестерина плазмы, в ЛНП - 60-70%, в ЛВП - 20-30%.

Развитию атеросклероза предшествует дисфункция эндотелия с нарушением эндотелийзависимого расширения сосудов. Особенно страдают эндотелиоциты в области бифуркации магистральных сосудов, где за счет гидродинамических эффектов усиливаются пролиферация, апоптоз и гибель клеток. Регенерирующий эндотелий утрачивает способность синтезировать и выделять NO.

Ключевое звено в формировании атеросклеротической фиброзной бляшки - накопление пенистых макрофагов, переполненных холестерином. Источником холестерина являются модифицированные ЛНП. Структура этих липопротеинов нарушается в результате перекисного окисления или связывания с аутоантителами. Гибель пенистых макрофагов сопровождается излиянием холестерина и оксистеринов в интиму артерий. Затем возникает пролиферация эндотелия, лимфоцитов, макрофагов, гладких мышц и фибробластов, направленная на изоляцию холестериновых очагов. В атерогенезе участвуют цитокины, факторы роста и молекулы клеточной адгезии - интерлейкины-1, -2, -6 и -8, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , колониестимулирующий гранулоцитарно-моноцитарный и моноцитарный факторы, эндотелиальный и тромбоцитарный факторы роста, фактор роста фибробластов, эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки развивается пристеночный или окклюзирующий тромбоз.

Цели современного гиполипидемического лечения: снижение повышенного уровня атерогенного холестерина ЛНП, коррекция гипертриглицеридемии и увеличение содержания холестерина в антиатерогенных ЛВП. Применяют следующие классы гиполипидемических средств:

- статины - ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А;
- средства, уменьшающие всасывание холестерина;
- никотиновую кислоту;
- фибраты.

Данные фундаментальных фармакологических исследований последних лет обозначили интересные перспективы в лечении пациентов с нарушениями обмена липидов. Открыты

ингибиторы белка, переносящего эфиры холестерина из ЛВП в ЛОНП; ингибиторы конвертазы, способные замедлять инактивацию рецепторов ЛНП; активаторы холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы, катализирующей синтез желчных кислот; средства, повышающие активность АТФ-связывающего кассетного транспортера А-1 - переносчика холестерина из пенистых макрофагов в ЛВП; синтетический аналог апо А-1 ЛВП.

Выбор гиполипидемических средств при различных типах гиперлипидемии представлен в табл. 40-2.

Таблица 40-2. Выбор гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии

Характер липидемии	препараты первого ряда	препараты второго ряда	комбинации препаратов
гипертриглицеридемия	фибраты, никотиновая кислота (эндурацин <sup>▲</sup> )	статины	фибраты+статины <sup>**</sup> ; фибраты+эндурацин <sup>****</sup>
гиперхолестеринемия	статины	фибраты, эндурацин <sup>▲</sup>	статины+фибраты
комбинированная липидемия	статины, фибраты	эндурацин <sup>*</sup>	статины+фибраты; статины+эндурацин <sup>*****</sup> ; фибраты+эндурацин <sup>*</sup>

\* Эндурин<sup>▲</sup> представляет собой препарат никотиновой кислоты длительного действия.

\*\* При комбинации фибратов и статинов повышается риск миопатии и рабдомиолиза.

\*\*\* При комбинации фибратов и эндурацина<sup>\*</sup> возрастает гепатотоксичность.

\*\*\*\* При комбинации статинов и эндурацина<sup>\*</sup> создается риск миопатии и печеночной недостаточности.

### СТАТИНЫ

Статины в настоящее время приобрели основное значение среди гиполипидемических средств. Благодаря им впервые в истории медицины достигнута стратегическая цель - уменьшение кардиологической и общей летальности у ранее бесперспективной когорты больных коронарным, мозговым и периферическим атеросклерозом.

Первый препарат группы статинов - мевастатин (оригинальное название - «компактин») был выделен Акира Эндо и Масао Курода в 1971 г. из культуры плесневых грибов *Penicillium citricum* и *Penicillium brevicompactum*. Первый разрешенный в 1987 г. для медицинского применения статин - ловастатин - продукт жизнедеятельности грибов *Aspergillus terreus* и *Monascus ruber*. Симвастатин и правастатин представляют собой модифицированные молекулы ловастатина. Остальные статины получены химическим синтезом и являются оригинальными соединениями. Характеристика статинов представлена в табл. 40-3.

Таблица 40-3. Статины

Статин	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Период элиминации, ч	Элиминация
Статины, содержащие лактон				
ловастатин	10	95	1-2	20% - с мочой, 83% - с желчью в виде активных метаболитов
симвастатин	15	95	1-2	3% - с мочой, 60% - с желчью в виде активных метаболитов
Статины, содержащие оксикислоту				
аторвастатин	12	98	1-2	образует два активных метаболита, 80% элиминируется с желчью
правастатин	14	90	1,5-2	20% - с мочой, 70% - с желчью в виде конъюгированных конъюгатов
розувастатин	10	90	1-2	20% - с желчью в неизменном виде, 10% - с мочой в виде малоактивных метаболитов
эрилувастатин	14	98	1,4-3,2	2% - с мочой, 93% - с желчью в виде активных метаболитов

Ловастатин и симвастатин - пролекарствалактоны. В печени их лактоновое кольцо гидролизуется в активную оксикислоту. Аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин содержат оксикислоту в нативной молекуле.

Оксикислота в боковой цепи придает статинам и их активным метаболитам стереоструктурное сходство с 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзимом А (ГМГ-КоА). Стадины по конкурентному принципу на 20-70% снижают активность НАДФН-зависимой редуктазы ГМГ-КоА - фермента, катализирующей лимитирующую реакцию синтеза холестерина - превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту (предшественник холестерина).

Стадины, снижая синтез холестерина в печени и слизистой оболочке кишечника, вызывают накопление предшественников холестерина. В других тканях статины создают очень низкую концентрацию и не ингибируют редуктазу ГМГ-КоА, поэтому продукция холестерина компенсаторно возрастает.

Гены, кодирующие синтез рецепторов апо В/Е, имеют стероидзависимые элементы. Уменьшение содержания холестерина в печени вызывает экспрессию генов при участии фактора транскрипции - стеролсвязывающего регуляторного белка SREBP-2<sup>1</sup>. Повышается синтез рецепторов апо В/Е, участвующих в захвате из крови апо В-100-содержащих липопротеинов - ЛНП и их предшественников (ЛОНП, ЛПП). Кроме того, замедляется инактивация этих рецепторов. В биоптатах печени пациентов, подвергнутых холецистэктомии и леченных статинами до операции, активность рецепторов апо В/Е оказалась увеличенной почти вдвое. Стадины также уменьшают синтез ЛОНП в печени, активируют продукцию апо А-I для ЛВП.

Стадины через 7-10 сут курсового приема уменьшают в крови количество холестерина ЛНП и ЛПП на 20-55%, триглицеридов ЛОНП - на 10-20%, повышают содержание холестерина ЛВП на 5-10%. Препарат группы суперстатинов розувастатин снижает содержание холестерина ЛНП на 50-65%, триглицеридов ЛОНП - на 35-40%, повышает количество холестерина ЛВП на 6-18%, что сопоставимо с эффектом экстракорпоральных процедур. Стадины, за исключением розувастатина, не изменяют уровня ЛНП у больных семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, когда отсутствуют рецепторы апо В/Е. После трансплантации печени этим пациентам лечебное влияние статинов возобновляется. Умеренное гиполипидемическое действие розувастатина при гомозиготной гиперхолестеринемии обусловлено уменьшением синтеза ЛОНП в печени.

Стадины оказывают кардиопротективное, эндотелийпротективное, антиаритмическое, противовоспалительное, иммунодепрессивное и нефропротективное действие, стабилизируют атеросклеротические бляшки и через 2-3 года лечения уменьшают их размер, тормозят агрегацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз, снижают АД, являются антиоксидантами. Такие, обусловленные не только гиполипидемическим действием, эффекты статинов обозначают как плеiotропные эффекты.

Стадины тормозят перекисное окисление ЛНП и как блокаторы лектиноподобных рецепторов-1 нарушают транспорт окисленных липидов в макрофаги, препятствуют формированию пенистых макрофагов и их миграции в субэндотелиальное пространство. Стадины уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, количество Т-лимфоцитов в липидной сердцевине атеросклеротической бляшки, увеличивают в ее покрышке содержание коллагеновых волокон и снижают активность металлопротеиназ, что через 4-6 мес лечения повышает стабильность бляшки.

В эндотелии сосудов статины активируют продукцию NO и простаглицлина, уменьшают образование эндотелина-1. Стадины ингибируют АПФ.

Биохимический механизм противовоспалительного и иммунодепрессивного действия статинов обусловлен, как и механизм гиполипидемического влияния, нарушением синтеза холестерина. Как известно, мевалоновая кислота, образование которой нарушают статины, является предшественником нестероидных изопреноидных веществ (геранилгеранилпирофосфата, фарнезилпирофосфата). Изопреноиды связываются с гуанозинтрифосфатазами (пренилирование) и через цепь промежуточных взаимодействий тормозят функцию ядерных рецепторов PPAR $\alpha$  (рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом). Этот эффект ослабляется под влиянием статинов, и, таким образом, они

повышают экспрессию рецепторов PPAR $\alpha$ . Активация рецепторов сопровождается торможением продукции интерлейкинов-1, -6 и -8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , эндотелина-1, молекул клеточной адгезии.

<sup>1</sup> SREBP - *Sterol Regulatory Element Binding Protein*.

Статины тормозят продукцию С-реактивного белка. Этот негликозилированный белок синтезируется под влиянием интерлейкина-6 не только в гепатоцитах, но и атеросклеротических бляшках. Высокое содержание С-реактивного белка ассоциируется с тяжелым воспалительным и атеросклеротическим поражением артерий.

Антиаритмическое действие статинов обусловлено улучшением кровоснабжения миокарда, антиоксидантным и противовоспалительным влиянием, снижением транспорта ионов кальция в кардиомиоциты и торможением функций PAC, повышением парасимпатического тонуса. При инфаркте миокарда статины препятствуют развитию фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий.

Статины ослабляют вызываемое перекисно-модифицированными ЛНП и ЛОНП повреждение почечных клубочков при хронической болезни почек. Они уменьшают депозицию липопротеинов в мезангиоцитах и подоцитах, пролиферацию этих клеток, продукцию коллагена, эндотелина-1, цитокинов и факторов роста, восстанавливают продукцию NO в эндотелии и нефрина в подоцитах (белка, поддерживающего функции щелевидной диафрагмы). В итоге статины препятствуют развитию гломерулосклероза, тубероинтерстициального воспаления, протеинурии, улучшают клубочковую фильтрацию. Статины усиливают нефропротективное действие иАПФ и блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II.

Статины стимулируют фибринолиз в результате повышения активности тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора.

При псориазе статины оказывают антиоксидантное действие, ингибируют в лейкоцитах и эндотелии экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1), антигена, регулирующего функции лимфоцитов (LFA-1), белка хемотаксиса моноцитов (MAC-1). Такие эффекты уменьшают воспалительную инфильтрацию кожи.

Согласно экспериментальным данным, статины предотвращают опухолевый рост, в частности гепатоцеллюлярной карциномы, нарушают ангиогенез в опухолях и внутри атеросклеротической бляшки, *in vitro* подавляют репродукцию вируса гепатита С.

Статины быстро всасываются из кишечника (от 12 до 34% дозы). Прием пищи увеличивает всасывание ловастатина и не изменяет биодоступности других статинов. Примерно 85% поступившей в кровь дозы задерживается в печени при первом пассаже. Транспорт статинов в печень осуществляет полипептид OATP 1B1. Связь с белками плазмы большинства статинов составляет 90-98%, правастатина - 50%.

В гепатоцитах ловастатин, симвастатин и аторвастатин окисляются изоферментом 3A4. Аторвастатин преобразуется в активные метаболиты, обеспечивающие 70% ингибирования редуктазы ГМГ-КоА. Флувастатин окисляется изоферментом 2C9. Розувастатин выводится в неизменном виде (90%) и в виде малоактивных метаболитов, окисленных изоферментами 2C9 и 2C19. Правастатин подвергается сульфатированию, в его метаболизме цитохром P-450 не участвует. Метаболиты статинов экскретируются с мочой и желчью (см. табл. 40-3).

Статины рассматривают как средства первого выбора при гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии. Препараты назначают однократно в вечернее время, после ужина, так как холестерин наиболее интенсивно синтезируется ночью. Отмена статинов сопровождается возвратом высокого уровня холестерина в ЛНП, поэтому лечение проводят длительно, иногда пожизненно. Добавление статинов к неотложной терапии рационально при острых коронарных синдромах.

Новым показанием к применению статинов считают хроническую болезнь почек III стадии и последующих, особенно когда значительно уменьшена клубочковая фильтрация, а альбуминурия/протеинурия превышает 1 г/сут и достигает нефротического уровня (более 3 г/сут). Статины оказывают самостоятельное терапевтическое действие при диабетической нефропатии и усиливают нефропротективный эффект иАПФ и блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II.

Комбинированный препарат аторвастатина и блокатора кальциевых каналов артерий амлодипина выпускают под названием «кадуэт<sup>▲</sup>».

Статины хорошо переносятся больными при длительном назначении. Только у 1% пациентов в крови дозозависимо повышается активность аминотрансфераз. Это не всегда свидетельствует о патологии печени, для подтверждения гепатотоксичности статинов обращают внимание на клинические симптомы и гипербилирубинемия. Статины тормозят в печеночный синтез убихинона - важного фактора антиперекисной защиты. Известны данные о лечебном действии статинов при неалкогольной жировой болезни печени. Они уменьшают портальную гипертензию за счет выделения NO, тормозят поступление в печень свободных жирных кислот, оказывают противовоспалительное влияние.

У 0,1% пациентов, получавших статины, развивается миопатия (усталость, боль в скелетных мышцах, миозит), в тяжелых случаях возникает рабдомиолиз с повышением в крови активности креатинфосфокиназы более чем в 10 раз и содержания креатина. В патогенезе этого побочного эффекта имеет значение нарушение синтеза стероидов в скелетных мышцах. Миопатия может осложняться почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии. Риск миопатии возрастает в пожилом возрасте, при гриппе, почечной недостаточности, сахарном диабете, гипотиреозе, сочетании статинов с фибратами, никотиновой кислотой и лекарственными средствами, которые окисляются, как и большинство статинов, СYP3A4 (эритромицином, итраконазолом, циклоспорином, ингибиторами протеазы ВИЧ). Реже других статинов миопатию вызывают флувастатин, правастатин и розувастатин<sup>1</sup>.

Исключительно редко статины вызывают протеинурию в результате нарушения эндоцитоза альбуминов в проксимальных извитых канальцах почек (реабсорбцию альбуминов активируют рецепторы, зависимые от мевалоновой кислоты).

<sup>1</sup> Розувастатин в 1000 раз сильнее ингибирует редуктазу ГМГ-КоА в гепатоцитах, чем в фибробластах.

Липофильные средства, проникающие через ГЭБ, - ловастатин и симвастатин могут вызывать инсомнию. Другие побочные эффекты статинов - диспепсические расстройства, аллергические реакции, экзема, ревматическая полимиалгия, васкулиты, тромбоцитопения и лейкопения, гемолитическая анемия. В экспериментах на животных статины вызывают катаракту, оказывают тератогенное и канцерогенное влияние.

Статины противопоказаны при беременности (нарушают формирование клеточных мембран у плода), приеме иммунодепрессантов, активных заболеваниях печени, печеночной недостаточности, индивидуальной непереносимости. Препараты с осторожностью назначают больным алкоголизмом, мышечной гипотонией, инфекционной патологией, эпилепсией, при травмах и необходимости проведения обширных операций.

#### СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Гиполипидемическое средство эзетимиб ингибирует в апикальной мембране энтероцитов аминотрансферазу N - фермент, регулирующий всасывание холестерина. В результате уменьшается всасывание холестерина и аналогичных фитостеролов. Через 12 нед лечения эзетимиб снижает уровень ситостеролов, холестерина в ЛНП (на 20%), триглицеридов в ремнантах хиломикронов, повышает количество холестерина в ЛВП, компенсаторно активирует редуктазу ГМГ-КоА, уменьшает в крови содержание С-реактивного белка. При комбинированном применении эзетимиба со статинами, фибратами и плазмаферезом усиливается как гиполипидемический, так и противовоспалительный эффект. Применяют комбинированный препарат симвастатин+эзетимиб - инеджи<sup>▲</sup>.

Эзетимиб хорошо всасывается из кишечника, в печени конъюгирует с глюкуроновой кислотой, подвергается энтерогепатической циркуляции, выводится кишечником (78%) и почками. Период полуэлиминации эзетимиба - 22 ч. Препарат переносится больными без значительных побочных эффектов, только у 1% в крови повышается активность аминотрансфераз.

#### НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Никотиновую кислоту применяют как гиполипидемическое средство с 1955 г. Она представляет собой пиридин-3-карбоновую кислоту - водорастворимый витамин PP (B<sub>3</sub>), участвующий в синтезе НАД и НАДФ. Никотинамид лишен гиполипидемического эффекта.

Никотиновая кислота в больших дозах оказывает многообразное влияние на обмен липидов:

- ингибирует липолиз в жировой ткани, что ограничивает доставку свободных жирных кислот в печень, тормозит печеночный синтез триглицеридов и ЛОНП;
- увеличивает расщепление ЛОНП и хиломикронов в крови как активатор липопротеинлипазы;
- снижает содержание в крови ЛНП, истощая ресурсы их предшественников - ЛОНП;
- повышает уровень ЛВП, задерживая печеночную элиминацию апо А-I по рецепторному пути.

Никотиновая кислота в дозе 2-6 г/сут снижает уровень триглицеридов ЛОНП на 35-45% спустя 4-7 сут лечения, в дозе 4,5-6,0 г/сут уменьшает количество холестерина ЛНП на 20-30% через 3-6 нед, повышает содержание холестерина ЛВП на 15-30%. Никотиновая кислота - единственное гиполипидемическое средство, способное снижать уровень липопротеина (а). Этот липидный фактор угрожает развитием тромбоза коронарных и мозговых артерий.

Никотиновая кислота хорошо всасывается из кишечника, 20% ее дозы связано с белками плазмы. При приеме в малых дозах она частично выводится в виде никотинуровой кислоты почками, при приеме в больших дозах элиминируется в неизменном виде. Период полуэлиминации составляет 1 ч. Никотиновая кислота кумулирует при почечной недостаточности и у людей пожилого возраста.

Никотиновую кислоту назначают при изолированной гипертриглицеридемии и комбинированной гиперлипидемии. Больные субъективно лучше переносят никотиновую кислоту в лекарственных формах с пролонгированным действием (эндурацин<sup>®</sup> - матрицы из тропического воска, содержащие никотиновую кислоту).

Только 50% больных удовлетворительно переносят никотиновую кислоту в дозе более 4,5 г/сут, так как она вызывает побочные эффекты: преходящие гиперемии и зуд на лице и в верхней половине тела вследствие выделения сосудорасширяющих простагландинов (у 70-80% пациентов), головную боль, аритмию (в том числе фибрилляцию предсердий), затуманенное зрение, сухость кожи, гиперпигментацию, гастроинтестинальные проблемы, рост в крови концентрации мочевой кислоты с обострением подагры. Изредка после приема никотиновой кислоты развивается ортостатический коллапс.

Опасным побочным эффектом является поражение печени (рост активности аминотрансфераз, гипергликемия, желтуха, печеночная недостаточность). Гепатотоксичность значительно выражена у никотиновой кислоты в лекарственных формах длительного действия.

У больных сахарным диабетом никотиновая кислота усиливает инсулинорезистентность и вызывает гипергликемию.

Никотиновая кислота противопоказана при кровотечении в анамнезе, тяжелой артериальной гипертензии, пептической язве желудка, сахарном диабете, подагре, заболеваниях печени, индивидуальной непереносимости, беременности и кормлении грудным молоком.

#### ФИБРАТЫ

Первый препарат группы производных фиброевой (*n*-хлорфеноксиизомасляной) кислоты - клофибрат<sup>®</sup>. В 1967 г. он был рекомендован в США в качестве гиполипидемического средства. В настоящее время клофибрат<sup>®</sup> из медицинской практики исключен, так как он повышает частоту образования холестериновых желчных камней, вызывает тяжелую миопатию и при длительном приеме увеличивает летальность от несердечных заболеваний, в частности от онкологической патологии.

В современной кардиологии применяют:

- гемфиброзил;
- фенофибрат;
- ципрофибрат.

Фибраты повышают в печени экспрессию ядерных рецепторов PPAR $\alpha$  (рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом). Образуется гетеродимерный комплекс рецептора PPAR $\alpha$  и ретиноидного рецептора X. Он модулирует транскрипцию генов, отвечающих за многие звенья метаболизма липидов и цитокинов. В результате такого воздействия фибраты:

- активируют липопротеинлипазу, подавляя синтез в печени ингибитора данного фермента - апо С-III, ускоряют гидролиз триглицеридов ЛОНП и их превращение в ЛПП;
- тормозят образование триглицеридов в печени, уменьшая экстракцию жирных кислот из крови и их синтез; как индукторы синтазы ацилКоА стимулируют окисление жирных кислот в митохондриях и пероксисомах;
- повышают поступление холестерина и триглицеридов в ЛВП (появляются ЛВП, обогащенные триглицеридами), улучшают синтез апо А-I и А-II для ЛВП.

Фибраты через 2-4 нед курсового приема снижают содержание триглицеридов ЛОНП на 30-50%, увеличивают количество холестерина ЛВП на 10-15%. Они неоднозначно изменяют содержание холестерина ЛНП. Гемфиброзил повышает содержание ЛНП, особенно на фоне гипертриглицеридемии. Фенофибрат и ципрофибрат при гипертриглицеридемии не влияют на уровень ЛНП или умеренно его увеличивают, при нормальном содержании триглицеридов в крови уменьшают количество ЛНП на 15-20%.

Рецепторы PPAR $\alpha$  стимулируют в печени образование стеролсвязывающего регуляторного белка SREBP-2. Он вызывает транскрипцию стероидзависимых элементов генов с повышением синтеза рецепторов V/E, участвующих в элиминации ЛНП. Под влиянием фибратов уменьшается доля мелких и плотных частиц ЛНП в пользу крупных и плавучих, обладающих меньшей атерогенностью и значительным аффинитетом к клеточным рецепторам. Фибраты также препятствуют образованию тромбов на атеросклеротической бляшке.

Фибраты оказывают противовоспалительное действие (снижают в крови содержание С-реактивного белка, интерлейкинов-1 $\beta$  и -6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ ), препятствуют перекисному окислению ЛНП и их захвату макрофагами, улучшают функции эндотелия. Фибраты активируют фибринолиз, снижают количество фибриногена в крови. Гемфиброзил обладает антиагрегантными свойствами, тормозит синтез фактора VII свертывания крови (проконвертина, аутопротромбина I), нормализует концентрацию глюкозы у больных сахарным диабетом. Фенофибрат уменьшает уровень мочевой кислоты в крови.

Фибраты обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь (более 90%), в значительной степени (95%) связываются с альбуминами плазмы, создают максимальную концентрацию в печени, почках и кишечнике. Гемфиброзил проникает через плаценту. Глюкурониды фибратов выводятся с мочой (60-90%). Период полуэлиминации гемфиброзила составляет 1,5 ч, фенофибрата - 20 ч, ципрофибрата - 80 ч. Фибраты кумулируют при заболеваниях печени, почек и у пожилых людей.

Фибраты назначают внутрь в утренние часы при гипертриглицеридемии и комбинированной гиперлипидемии у пациентов с низким уровнем холестерина ЛВП и нормальным или умеренно повышенным содержанием холестерина ЛНП. Такой липидный профиль характерен для больных сахарным диабетом 2-го типа, лиц с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и другими симптомами метаболического синдрома. При сахарном диабете фибраты уменьшают альбуминурию и риск развития ретинопатии.

Побочные эффекты фибратов возникают у 5-10% пациентов. Нарушаются функции печени, возникают диспепсические расстройства, миалгия, миозит, рабдомиолиз (риск поражения скелетных мышц возрастает при комбинированном применении со статинами), головная боль, головокружение, затуманенное зрение, катаракта, почечная недостаточность, анемия, импотенция, выпадают волосы. В экспериментах на крысах гемфиброзил повышает частоту развития доброкачественных и злокачественных опухолей. Фибраты потенцируют эффекты антикоагулянтов непрямого действия, вытесняя их из связи с белками плазмы и замедляя окисление при участии цитохрома P-450.

Фибраты противопоказаны при заболеваниях печени, почек, алкоголизме, индивидуальной непереносимости, беременности и кормлении грудным молоком. Их не назначают детям и при указаниях в анамнезе на калькулезный холецистит.

## Раздел VI. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

### Лекция 41. АНТИАГРЕГАНТЫ

Для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний применяют лекарственные средства, способные предотвращать тромбообразование в сосудистом русле или растворять уже образовавшиеся тромбы.

Физиологический гемостаз состоит из четырех последовательных процессов, при этом:

- локальный спазм сосудов ограничивает первоначальную кровопотерю и ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания в месте повреждения сосудистой стенки;
- адгезия и агрегация тромбоцитов способствуют образованию тромбоцитарного тромба;
- активация свертывающей системы крови сопровождается формированием фибринового тромба;
- механизмы фибринолиза восстанавливают кровоток, удаляя из просвета сосудов тромботические массы.

Противосвертывающие средства спасли жизнь миллионам людей, хотя полностью не ликвидировали проблему острого коронарного синдрома, мозгового инсульта и других тромботических состояний. Серьезную проблему при снижении свертывания крови составляет высокий риск кровотечений. К сожалению, чем выше эффективность препарата, тем чаще он вызывает кровотечения. Для решения этой проблемы необходимо создавать противосвертывающие средства, селективно тормозящие образование тромбов на атеросклеротической бляшке внутри артерии (патологический гемостаз), но не нарушающие свертывания при ранении сосуда (адаптивный гемостаз).

На мембране тромбоцитов находятся гликопротеины, выполняющие функции рецепторов. Некоторые из них представлены молекулами адгезии (интегрины), типичными для большинства клеток организма. Тромбоцитарные рецепторы взаимодействуют с компонентами субэндотелиальной соединительной ткани - коллагеном, фибронектином, ламинином, а также с фактором Виллебранда (табл. 41-1). Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелии и затем поступает в кровь и субэндотелиальное пространство. В крови он циркулирует в комплексе с фактором VIII свертывающей системы (антигемофильный глобулин).

Таблица 41-1. Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов

цепь	лиганды	функции тромбоцитов
IIb/IIIa	коллаген I и VI типа	адгезия
IIb/IIIa	фибронектин, ламинин	адгезия
IIb/IIIa	фактор Виллебранда	адгезия
IIb/IIIa	фибронектин, фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тиктопондин	адгезия
IIb/IIIa	фибронектин, фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тиктопондин	адгезия, агрегация

В наибольшей степени изучены рецепторы семейства интегринов - гликопротеины IIb/IIIa. На мембране одного тромбоцита находится 50 000 таких рецепторов. Механизм их функционирования заключается в узнавании двух аминокислотных последовательностей - аргинин-глицин-аспарагин и лизин-глицин-аланин-глицин-аспарагин-валин. Первая последовательность обнаружена в витронектине, фибронектине, факторе Виллебранда, α-цепи фибриногена, вторая - в γ-цепи фибриногена. Известен наследственный дефект рецепторов IIb/IIIa - тромбастения Гланцманна.

Эндотелиальный покров повреждается в месте ранения сосудов или формирования атеросклеротической бляшки. Компоненты субэндотелиального матрикса контактируют с рецепторами тромбоцитов. Это сопровождается адгезией - прилипанием тромбоцитов к

субэндотелию. В венах, где скорость кровотока низкая, для адгезии достаточно активации тромбоцитарных рецепторов к коллагену, фибронектину и ламинину. В артериях адгезию усиливает фактор Виллебранда. Он имеет два активных центра: один для связывания с коллагеном и гликозамино-гликанами субэндотелия, другой - для взаимодействия с рецепторами тромбоцитов.

Тромбоциты подвергаются активации и агрегации. При активации они приобретают сферическую форму с многочисленными выростами (филоподии), синтезируют и выделяют тромбоксан  $A_2$ , фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), аденозиндифосфат (АДФ), серотонин,  $\beta$ -тромбоглобулин и гепариннейтрализующий фактор. Секреторные гранулы тромбоцитов перемещаются к клеточной мембране. На мембране тромбоцитов возрастают содержание фосфолипидов и экспрессия рецепторов  $IIb/IIIa$ . Активаторами тромбоцитов являются как внешние факторы - коллаген, тромбин, адреналин, так и внутренние - тромбоксан  $A_2$ , ФАТ, АДФ и серотонин. В активации тромбоцитов участвует также АДФ, который выделяется в месте повреждения из гемолизированных эритроцитов.

Активаторы взаимодействуют с метаболитными рецепторами на тромбоцитах. Адреналин активирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы, серотонин -  $5-HT_{2A}$ -рецепторы, АДФ - рецепторы  $P2Y$ , тромбин - рецепторы  $PAR-I$ . Рецепторы  $PAR-I$  реагируют также на факторы свертывания  $VIIa$  (конвертин),  $Xa$  (фактор Стюарта-Прауэра), плазмин, катепсин  $G$ , усиливают функцию рецепторов  $P2Y$ . Рецепторы посредством  $G$ -белков повышают каталитическую активность фосфолипазы  $C$ . Последняя расщепляет фосфатидилинозитолдифосфат с образованием вторичных мессенджеров -  $ИФ_3$  и  $ДАГ$ .  $ИФ_3$  высвобождает  $Ca^{2+}$  из быстрообмениваемого пула тромбоцитарной мембраны и медленно обмениваемого пула ЭПР.  $ДАГ$ , активируя протеинкиназу  $C$ , поддерживает функции рецепторов.

Ионы кальция активируют фосфолипазу  $A_2$ , участвуют в выделении из гранул дополнительных порций внутритромбоцитарных индукторов, что сопровождается второй волной агрегации.

Фосфолипиды мембраны тромбоцитов под влиянием фосфолипазы  $A_2$  отщепляют арахидоновую кислоту. Затем арахидоновая кислота превращается циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1) в циклические эндопероксиды (простагландины  $G_2$  и  $H_2$ ). На последнем этапе циклические эндопероксиды при участии тромбоксансинтазы трансформируются в тромбоксан  $A_2$  - сильный индуктор агрегации, сосудо- и бронхосуживающий фактор.

Активированные тромбоциты объединяются в агрегат нитями фибриногена (фактор свертывания крови  $I$ ). Он взаимодействует с гликопротеиновыми рецепторами  $IIb/IIIa$  соседних клеток. В неактивированных, циркулирующих тромбоцитах гликопротеины  $IIb$  и  $IIIa$  разобщены. АДФ способствует их объединению. Начальную и обратимую фазы называют микроагрегацией (агрегат из примерно ста тромбоцитов), затем происходит макроагрегация за счет слипания микроагрегатов.

Таким образом, тромбоцитарный тромб представляет собой группу активированных тромбоцитов, соединенных молекулами фибриногена и прикрепленных к субэндотелиальному матриксу в месте повреждения сосудистой стенки. Тромбоцитарный тромб способен останавливать кровотечение в капиллярах и мелких венах, однако его прочность недостаточна, чтобы противостоять высокому внутрисосудистому давлению в артериальной системе. Здесь такой тромб нуждается в быстром укреплении фибрином, который образуется в процессе ферментативного свертывания крови.

Тромбоциты выделяют биологически активные вещества, участвующие в свертывании крови, реакциях воспаления, апоптоза, иммунитета, а также регуляторы функций сердечно-сосудистой системы.

Антиагреганты тормозят адгезию, агрегацию тромбоцитов и секрецию ими биологически активных веществ, формирование тромбоцитарного тромба.

Эндогенными антиагрегантами являются гепарин, простаглицлин, простагландины  $D_2$  и  $E_2$ . Простаглицлин, повышая активность аденилатциклазы, стимулирует синтез цАМФ. В свою очередь, цАМФ ингибирует фосфолипазы  $A_2$  и  $C$ , протеинкиназу  $C$ , нарушает выделение ионов кальция и увеличивает их депонирование, снижает функцию сократительного аппарата тромбоцитов; цГМФ тормозит активность фосфолипазы  $C$ .

Группы антиагрегантов:

- блокаторы рецепторов на тромбоцитах;
- ингибиторы синтеза тромбосана А<sub>2</sub>;
- средства, повышающие содержание аденозина и цАМФ в тромбоцитах.

#### БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРОМБОЦИТАХ

В настоящее время созданы антагонисты тромбоцитарных рецепторов:

- АДФ - тиклопидин, клопидогрел, празугрел, кангрелор;
- ФАТ - кетотифен (также тормозит выделение гистамина и блокирует Н<sub>1</sub>-рецепторы), гинкго двулопастного листьев экстракт (танакан);
- гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa - абциксимаб, эптифибатид.

Тиклопидин - производное тиенопиридина, применяется в клинической практике с 1978 г. Является антагонистом рецепторов АДФ (пуриновых рецепторов P2Y<sub>12</sub>) на мембране тромбоцитов и снижает вызываемую АДФ экспрессию гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. В результате нарушается связывание фибриногена с рецепторами IIb/ IIIa. Значительно ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызываемую АДФ, а также препятствует агрегации при действии коллагена, тромбина, серотонина, эпинефрина и ФАТ в малых концентрациях. Увеличивает в тромбоцитах уровень цАМФ, устраняя тормозящее действие АДФ на активность аденилатциклазы.

Тиклопидин улучшает эластичность эритроцитов, уменьшает вязкость крови и содержание фибриногена, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток в интиме сосудов.

Антиагрегантный эффект тиклопидина возникает через 24-48 ч после приема внутрь и достигает максимума спустя 3-5 сут. Он сохраняется в течение 3 сут после прекращения лечения. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, возвращается к исходным значениям только через 4-8 сут. Вероятно, антиагрегантное влияние оказывают нестабильные метаболиты тиклопидина, образуемые в кишечнике. Они изменяют функции тромбоцитов только в крови воротной вены. Это воздействие необратимо и повторяется после каждого приема препарата, постепенно приводя к максимальному лечебному эффекту.

Биодоступность тиклопидина составляет 80-90%, связь с белками плазмы - 98%, период полуэлиминации - около 13 ч после приема в однократной дозе 250 мг. При курсовом лечении период полуэлиминации удлиняется до 4-5 сут. Тиклопидин образует под влиянием изофермента 3A4 четыре метаболита, один из которых обладает фармакологической активностью. Две трети дозы тиклопидина экскретируется с мочой, одна треть - с желчью.

Тиклопидин эффективен для вторичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта у пациентов с нестабильной стенокардией и нарушениями мозгового кровообращения. Препарат применяют также при диабетической микроангиопатии и перемежающейся хромоте.

Тиклопидин оказывает нежелательное действие у 50-60% больных. Он вызывает диспепсию, желудочно-кишечные кровотечения, пептическую язву желудка, лейкопению, тромбоцитопению (в первые 3-4 мес лечения необходимо проводить анализ крови каждые 2 нед), повышает в крови активность ферментов печеночного происхождения. Препарат следует отменить за 10-14 сут до операции, чтобы уменьшить опасность кровотечения. При экстренной операции удлиненное время кровотечения, вызванное приемом тиклопидина, можно нормализовать в течение 2 ч с помощью внутривенной инъекции метилпреднизолона.

Тиклопидин противопоказан при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелых заболеваниях печени и системы крови, кровотечениях, беременности, кормлении грудным молоком, детям в возрасте до 18 лет.

Клопидогрел - другое производное тиенопиридина, в 6 раз сильнее тиклопидина подавляет активацию и агрегацию тромбоцитов, селективно и необратимо блокирует рецепторы P2Y<sub>12</sub> (образует дисульфидные связи с цистеином). Уменьшает АДФ-зависимую экспрессию гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, что нарушает связывание с ними фибриногена. Тормозит выделение из тромбоцитов стимулятора агрегации с лейкоцитами P-селектина и провоспалительного лиганда рецепторов CD40, уменьшает в крови содержание маркера воспаления - С-реактивного белка. При снижении экспрессии рецептора CD40 нарушаются кооперация Т- и В-лимфоцитов, продукция молекул адгезии, цитокинов, хемоаттрактантов и

факторов роста в клетках атеросклеротической бляшки, отложение в ней липидов, пролиферация гладких мышц и фибробластов.

Торможение агрегации начинается через 2 ч после приема клопидогрела внутрь в дозе 400 мг, максимальное действие развивается через 4-7 сут курсового лечения в дозе 50-100 мг/сут. Агрегация не восстанавливается в течение всего периода циркуляции тромбоцитов (7-10 сут).

Биодоступность клопидогрела составляет 50%, так как он удаляется из эритроцитов гликопротеином Р. Связь с белками плазмы - 94-98%. В печени клопидогрел при участии изоферментов 1А2, 2В6, 2С19, 3А4 и 3А5 преобразуется в активный метаболит 2-оксаклопидогрел. Основное значение имеет окисление при участии СYP2С19, полиморфизм его гена в наибольшей степени определяет индивидуальную реакцию на клопидогрел. Препарат нерационально принимать одновременно с блокаторами кальциевых каналов группы дигидропиридина, которые окисляются СYP3А4, а также с ингибиторами протонного насоса, снижающими активность СYP2С19 (исключение составляет пантопразол). Период полуэлиминации клопидогрела - 8 ч. Он выводится с мочой и желчью.

Клопидогрел назначают внутрь для профилактики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза периферических артерий, сердечно-сосудистой смерти у больных атеросклерозом, сахарным диабетом, при наличии более одного ишемического события в анамнезе, поражении нескольких сосудистых бассейнов. Клопидогрел предупреждает тромбозы после чрескожных коронарных вмешательств, хотя его применение ограничено из-за риска кровотечений.

Резистентность к антиагрегантному действию клопидогрела регистрируют у 10-15% больных. Ее механизм обусловлен полиморфизмом генов, кодирующих синтез рецепторов P2Y<sub>12</sub>, а также изменениями активности изофермента 2С19.

Клопидогрел реже тиклопидина вызывает гастроинтестинальные события, кровотечения, лейкопению, тромбоцитопению, кожные высыпания. У больных с хорошей ответной реакцией на прием клопидогрела ниже риск тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, но возрастает риск кровотечений. Противопоказания к применению клопидогрела такие же, как у тиклопидина.

Тиенопиридин празугрел тормозит агрегацию тромбоцитов быстрее клопидогрела. Быстрее клопидогрела преобразуется в активный метаболит (появляется в крови через 15 мин). Антиагрегантное действие празугрела мало зависит от полиморфизма генов и развивается у большинства больных. Продолжительность эффекта - 72 ч. Применяют при чрескожных коронарных вмешательствах. Риск кровотечений при приеме празугрела такой же, как при лечении клопидогрелом.

Аналог АТФ кангрелор блокирует рецепторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, не требует метаболической активации, отличается коротким периодом полуэлиминации (3-5 мин), оказывает быстрый антитромбоцитарный эффект в течение 60 мин. В крови кангрелор дефосфорилируется до неактивного нуклеозида. Кангрелор вливают в вену для экстренного торможения агрегации тромбоцитов при инфаркте миокарда и чрескожном коронарном вмешательстве, а также в случаях, когда необходим короткий эффект, например при аортокоронарном шунтировании.

Танакан\* - стандартизированный экстракт листьев реликтового растения гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*), содержит терпеновые вещества и флавоноиды - гинкголиды. Они расширяют сосуды, улучшают функции нейромедиаторных систем, являются активными антиагрегантами и антиоксидантами.

Танакан\* уменьшает агрегацию тромбоцитов, блокируя рецепторы ФАТ. Тормозит метаболизм арахидоновой кислоты. Стимулирует в эндотелии артерий образование сосудорасширяющего фактора - NO. Как ингибитор фосфодиэстеразы вызывает накопление цГМФ. Улучшает эластичность эритроцитов. Устраняет спазм артериальных сосудов, при этом повышает тонус капилляров и вен, нормализует увеличенную проницаемость капилляров, ГЭБ и гематоофтальмического барьера.

Танакан\* расширяет сосуды головного мозга и предотвращает тромбообразование. Это уменьшает гипоксию и набухание нейронов, воспалительную реакцию нейроглии, активизирует утилизацию глюкозы, потребление кислорода и синтез АТФ. Не вызывает синдрома

обкрадывания. Оказывает нейропротективное действие, блокируя NMDA-рецепторы. Является антиоксидантом, антидепрессантом и ноотропным средством (повышает выделение норадреналина, дофамина и серотонина, количество и чувствительность м-холинорецепторов).

Танакан<sup>▲</sup> назначают внутрь при артериитах, болезни Рейно, ослаблении внимания и памяти у пожилых людей, головокружении, нарушениях слуха и зрения, связанных с расстройствами кровообращения (хронические формы недостаточности мозгового кровотока, восстановительный период после ишемического инсульта). Под влиянием лечения танаканом<sup>▲</sup> у больных улучшаются настроение, память, внимание, обработка информации и другие психические процессы.

У 1% больных танакан<sup>▲</sup> вызывает нежелательные реакции: головную боль, кожные высыпания, диспепсию. Его не назначают при индивидуальной непереносимости.

Абциксимаб - химерные антитела, состоящие из Fab-фрагментов мышинных антител против гликопротеина Пб/Ша в комплексе с константным участком иммуноглобулина человека с7Е3. Содержит последовательность аминокислот «аргинин-глицин-аспарагин», которая необратимо блокирует рецепторы Пб/Ша на тромбоцитах (80% через 2 ч после вливания в вену). Нарушает связывание с рецепторами активаторов адгезии и агрегации - витронектина, фибронектина, фактора Виллебранда и фибриногена. Антиагрегантное действие сохраняется в течение 48 ч. Абциксимаб депонирован в связи с тромбоцитами.

Абциксимаб вводят непрерывно в вену при коронарной ангиопластике у мужчин с острым коронарным синдромом. Лечение наиболее эффективно при высоком уровне тропонинов и лиганда рецепторов CD40 в крови. У женщин уровень кардиальных тропонинов повышается в крови реже, поэтому лечебный эффект абциксимаба выражен слабее. Для безопасной терапии определяют активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), гематокрит, уровень тропонинов, гемоглобина и тромбоцитов.

Побочные эффекты абциксимаба - кровотечения, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, плевральный выпот, пневмония, периферические отеки, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, аллергические реакции (до анафилактического шока).

Эптифибатид представляет собой синтетический циклический пептид (6 аминокислот с остатком дезаминоцистеинила). Обратимо блокирует рецепторы Пб/Ша тромбоцитов при участии аминокислотной последовательности «аргинин-глицин-аспарагин». Агрегация восстанавливается на 50% через 4 ч после прекращения инфузии. Не оказывает заметного влияния на протромбиновое время и АЧТВ. Связь с белками плазмы - 25%. Большая часть выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов, период полуэлиминации - 2,5 ч.

Эптифибатид вливают в вену в виде болюса, затем капельно в течение 12-72 ч при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии, а также для профилактики тромботической окклюзии пораженной артерии и острых ишемических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах, включая интракоронарное стентирование. Комбинируют с ацетилсалициловой кислотой и препаратами гепарина. При введении эптифибатида возможны кровотечения и тромбоцитопения.

Абциксимаб и эптифибатид противопоказаны при гиперчувствительности, кровотечении, нарушении мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), артериальной гипертензии, геморрагическом диатезе, васкулите, тромбоцитопении, обширной хирургической операции и травме в предшествующие 1,5 мес. Препараты не рекомендуются для применения в период беременности, грудного вскармливания, их не назначают детям. Антикоагулянты непрямого действия отменяют за 7 дней до предполагаемой инфузии абциксимаба и эптифибатида. Резистентность обусловлена полиморфизмом рецепторов Пб/Ша. У части больных рецепторы Пб/Ша находятся в цитоплазме тромбоцитов и недоступны для действия абциксимаба и эптифибатида, но активируются фибриногеном и тромбином.

#### БЛОКАТОРЫ СИНТЕЗА ТРОМБОКСАНА $\alpha_2$

Ацетилсалициловая кислота - наиболее популярный антиагрегант. В дозе 75-150 мг/сут она ацетирует и необратимо ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов, при этом последовательно нарушается синтез циклических эндопероксидов и тромбоксана  $\alpha_2$ . Для ингибирования ЦОГ в

эндотелии сосудов необходимы большие дозы препарата вследствие низкой чувствительности фермента. Кроме того, активность ЦОГ в эндотелии снижается обратимо, в течение 3-6 ч.

В итоге при действии ацетилсалициловой кислоты уменьшается количество мощного стимулятора агрегации - тромбксана  $\alpha_2$  и остается неизменным уровень ингибитора агрегации - простаглицлина. После однократного приема исходное содержание тромбксана  $\alpha_2$  восстанавливается через 7-10 сут, когда в кровь поступают новые тромбоциты из костного мозга. Ацетилсалициловая кислота не влияет на адгезию тромбоцитов; как ингибитор ЦОГ-2 уменьшает в сосудах моноклеарную инфильтрацию и синтез медиаторов воспаления.

Ацетилсалициловая кислота обладает также свойствами антикоагулянта. Она уменьшает в крови концентрацию зависимых от витамина К факторов свертывания II (протромбина), VII (проконвертина), IX (фактора Кристмаса, компонента плазменного тромбопластина) и X (фактора Стюарта-Прауэра), повышает фибринолитическую активность плазмы.

Ацетилсалициловая кислота подвергается значительному пресистемному гидролизу в кишечнике, печени и эритроцитах с образованием салициловой кислоты. В крови воротной вены агрегация тромбоцитов тормозится наиболее значительно, поскольку в этом отделе кровообращения ацетилсалициловая кислота создает высокую концентрацию. Салициловая кислота слабо ингибирует ЦОГ и не оказывает антиагрегантного действия. В крови ацетилсалициловая кислота связана с белками (90-95%). Период полуэлиминации ее составляет 15-20 мин, салициловой кислоты - 2-3 ч. Салициловая кислота и ее конъюгаты экскретируются почками, при почечной недостаточности салицилаты кумулируют.

Ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-125 мг/сут назначают для лечения и вторичной профилактики ИБС (инфаркта миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, состояния после аортокоронарного шунтирования), ишемического инсульта, фибрилляции предсердий, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, венозных тромбозов и легочных эмболий, после протезирования клапанов сердца и реваскуляризации. Ацетилсалициловую кислоту одновременно с препаратами гепарина применяют при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.

Первичная профилактика летальности от сердечно-сосудистых заболеваний с помощью ацетилсалициловой кислоты оказалась успешной у лиц в возрасте старше 50 лет в случае факторов риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта более 1,5% в год (атеросклероз, курение, повышенная эмоциональная возбудимость, сахарный диабет), но без артериальной гипертензии или при ее успешном лечении. При высоком АД прием ацетилсалициловой кислоты повышает риск развития геморрагического инсульта.

Для кардиологической практики выпускают препарат аспирин кардио<sup>®</sup> (таблетки, содержащие 100 или 300 мг ацетилсалициловой кислоты).

Самые частые побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты - желудочно-кишечные расстройства, связанные с раздражающим влиянием на слизистую оболочку пищеварительного тракта и нарушением синтеза протективных простаглицлинов.

Ацетилсалициловая кислота может вызывать кровотечения, особенно у пациентов с недиагностированной язвенной болезнью или при применении в комбинации с другими антиагрегантными средствами. Желудочно-кишечные кровотечения у больных сердечно-сосудистой патологией составляют 10-40% всех кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и сопровождаются высокой летальностью. Даже небольшое кровотечение в 5 раз повышает летальность пациентов с инфарктом миокарда в первые 30 дней. Ацетилсалициловая кислота может вызывать тромбоцитопению, лейкопению, гемолиз, апластическую или макроцитарную анемию, бронхиальную астму, анафилаксию, обратимое поражение печени, гиперкальцемию, обострение подагры, учащение приступов вазоспастической стенокардии.

Резистентность к антиагрегантному влиянию ацетилсалициловой кислоты встречается у 5-20% больных. Она обусловлена синтезом тромбксана  $A_2$  в макрофагах при участии ЦОГ-2. Макрофаги инфильтрируют пораженную атеросклерозом сосудистую стенку и мало реагируют на ацетилсалициловую кислоту. Кроме того, причиной низкой антиагрегантной эффективности этого препарата является полиморфизм генов, кодирующих синтез ЦОГ-1 в тромбоцитах: изменяются как аминокислотная последовательность фермента, так и его количество.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана при индивидуальной непереносимости, гемофилии, геморрагическом инсульте, указаниях в анамнезе на желудочно-кишечные кровотечения, пептическую язву или другие потенциальные источники желудочно-кишечного и урогенитального кровотечения, тяжелой почечной недостаточности, гипопротромбинемии, тромбоцитопении, анемии, ангионевротическом отеке в анамнезе, тяжелых заболеваниях печени, бронхиальной астме, полипах носа, беременности, кормлении грудным молоком.

#### АНТИАГРЕГАНТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ АДЕНОЗИНА И ЦИКЛИЧЕСКОГО АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТА В ТРОМБОЦИТАХ

Дипиридамо́л - производное пиримидина, антиагрегант, вазодилататор и индуктор интерферона. Расширяет коронарные артериолы, активирует микроциркуляцию в головном мозге, сетчатке глаза, почечных клубочках. Улучшает плацентарный кровоток и препятствует дистрофическим нарушениям в плаценте. Умеренно снижает системное АД.

Дипиридамо́л, ингибируя аденозиндезаминазу и фосфодиэстеразу III, повышает в крови содержание эндогенных антиагрегантов - аденозина и цАМФ, стимулирует выделение простаглицлина эндотелиальными клетками, тормозит захват АТФ эндотелием, что ведет к увеличению его содержания на границе между тромбоцитами и эндотелием. Дипиридамо́л в большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию, удлиняет продолжительность циркуляции тромбоцитов.

Биодоступность дипиридамо́ла составляет 37-66%, связь с белками плазмы - 91-99%. В печени дипиридамо́л преобразуется в неактивные глюкуроны, элиминируемые с желчью, 20% дозы участвует в энтеро-гепатической циркуляции. Период полуэлиминации препарата в первой фазе составляет 40 мин, во второй - около 10 ч.

Дипиридамо́л назначают для лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения, лечения дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных тромбозов, тромбэмболических осложнений после протезирования клапанов сердца, а также плацентарной недостаточности при осложненной беременности. Применяют в малых дозах комбинированный препарат дипиридамо́ла и ацетилсалициловой кислоты агренокс<sup>®</sup>. Этот препарат обладает дополнительными свойствами, отсутствующими у его компонентов: снижает экспрессию молекул клеточной адгезии и гликопротеиновых рецепторов P<sub>1b</sub>/P<sub>1a</sub>.

Побочные эффекты дипиридамо́ла: тошнота, головная боль и боль в животе, тахикардия, синдром коронарного обкрадывания, артериальная гипотензия, тромбоцитопения, кровотечения, кожная сыпь.

Дипиридамо́л повышает фагоцитарную активность, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, стимулирует синтез интерферона. При приеме внутрь по 50 мг 1 раз в неделю вдвое снижает заболеваемость гриппом и острыми респираторными заболеваниями в период эпидемии. При таком назначении хорошо переносится.

Дипиридамо́л как антиагрегант противопоказан при индивидуальной непереносимости, инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, атеросклерозе коронарных артерий, субаортальном стенозе, ХСН, аритмии, артериальной гипотензии, тяжелой артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, нарушениях функций печени и почек, геморрагическим диатезе, заболеваниях со склонностью к кровотечениям. В связи с отсутствием достаточного опыта дипиридамо́л с осторожностью применяют у детей в возрасте до 12 лет. Прием в период грудного вскармливания возможен в случаях, если польза значительно превышает риск побочных эффектов.

Пентоксифиллин - оксигенильное производное диметилксантина, структурный аналог теобромина. Подобно другим ксантинам, ингибирует изоферменты фосфодиэстеразы III, IV и V и задерживает инактивацию цАМФ. Накопление цАМФ сопровождается расширением сосудов, умеренным усилением сердечных сокращений, повышением диуреза, снижением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Пентоксифиллин стимулирует высвобождение простаглицлина из эндотелиальных клеток, уменьшает содержание фибриногена и увеличивает количество тканевого активатора плазминогена, является антагонистом цитокинов - фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-1 и -6.

Наиболее важный эффект пентоксифиллина - улучшение эластичности эритроцитов. Как известно, эритроциты деформируются для прохождения по капиллярам, так как их диаметр равен 7 мкм, диаметр капилляров - 5 мкм и менее.

Под влиянием пентоксифиллина в эритроцитах активируется гликолиз, что увеличивает содержание факторов эластичности. Такими факторами являются дифосфоглицерат (снижает сродство компонента цитоскелета эритроцитов спектрина к сократительному белку актину) и АТФ (связывает гемоглобин).

Пентоксифиллин, предотвращая потерю эритроцитами ионов калия, придает устойчивость к гемолизу. При лечении пентоксифиллином улучшение реологических свойств крови наступает через 2-4 нед. Такое замедленное действие обусловлено влиянием препарата не на циркулирующие эритроциты, а на клетки эритропоэза в костном мозге.

Пентоксифиллин хорошо всасывается из кишечника. Максимальная концентрация в крови регистрируется через 2-3 ч. В печени образуются семь метаболитов пентоксифиллина, из которых два обладают антиагрегантным влиянием. Метаболиты экскретируются с мочой. Период полуэлиминации пентоксифиллина - 1 ч.

Пентоксифиллин назначают при болезни Рейно, расстройствах мозгового и коронарного кровообращения, сосудистых нарушениях в сетчатке глаза и органе слуха, трофических осложнениях. Препарат вводят внутриаартериально, внутривенно, внутримышечно, принимают внутрь. Известны данные о применении пентоксифиллина как антагониста провоспалительных цитокинов в комплексном лечении тяжелой ХСН.

Побочные эффекты пентоксифиллина при приеме внутрь: снижение аппетита, тошнота, диарея, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, тахикардия, сонливость или инсомния, кожные аллергические реакции. При внутриаартериальном и внутривенном вливании пентоксифиллин снижает АД. В больших дозах он может вызывать кровотечения.

Пентоксифиллин противопоказан при кровотечениях, кровоизлиянии в мозг и сетчатку глаза, инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, атеросклерозе сосудов головного мозга и сердца, индивидуальной непереносимости, беременности, вскармливании грудным молоком. Внутривенные инъекции пентоксифиллина не рекомендуют при аритмии.

## Лекция 42. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты препятствуют образованию фибриновых тромбов. Их классифицируют на антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Антикоагулянты прямого действия инактивируют циркулирующие в крови факторы свертывания, эффективны *in vitro* и *in vivo*, их применяют для консервирования крови, лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний и осложнений.

Антикоагулянты непрямого действия (оральные) являются антагонистами витамина К и нарушают зависимую от этого витамина активацию факторов свертывания в печени, эффективны только *in vivo*. Их применяют с лечебно-профилактической целью.

### АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА И ФАКТОРА Ха)

Антикоагулянты прямого действия снижают ферментативную активность тромбина (фактора свертывания IIa) и фактора Стюарта-Прауэра (фактора Ха) в крови. Различают две группы в зависимости от механизма ингибирования тромбина и фактора Ха.

Первая группа - селективные, специфические ингибиторы (дабигатрана этексилат, ривароксабан). Они нейтрализуют тромбин и фактор Ха, блокируя их активный центр. Другую группу составляют препараты гепарина - активаторы антитромбина III.

Дабигатрана этексилат обратимо блокирует свободный тромбин и тромбин в составе фибринового сгустка, присоединяясь гидрофобной связью к активному центру тромбина. Препарат принимают внутрь. Биодоступность составляет только 6,5%, всасывание повышается в кислой среде, поэтому в состав таблеток дабигатрана этексилата включают винную кислоту. В крови при участии эстераз высвобождается активный дабигатран, 25-30% связывается с белками плазмы. Выводится почками в неизмененном виде, период полуэлиминации - 15 ч. Дабигатрана этексилат применяют для профилактики тромбоза глубоких вен нижних

конечностей и таза и тромбоэмболии легочной артерии у ортопедических больных, а также ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий, тромбоэмболических осложнений после чрескожных коронарных вмешательств. При применении дабигатрана этексилата не требуется лабораторного контроля над свертыванием крови. Дабигатрана этексилат реже варфарина вызывает кровотечения, у 12% больных винная кислота в составе таблеток дабигатрана этексилата вызывает диспепсические нарушения.

Ривароксабан прямо блокирует активный центр фактора Ха в крови и в течение 24 ч препятствует образованию тромбина. Не исключено, что ривароксабан инактивирует также фактор Va (акцелерин). При приеме внутрь этот антикоагулянт характеризуется высокой биодоступностью (60-80%), быстро, через 1,5-2 ч, создает максимальную концентрацию в крови. Окисляется в печени изоферментом 3A4. Метаболиты и неизмененный ривароксабан выводятся почками. Период полуэлиминации составляет у молодых людей 5-9 ч, у пожилых - 12-13 ч. Элиминация замедляется при тяжелых заболеваниях печени и почек. Ривароксабан назначают внутрь для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после протезирования тазобедренного и коленного суставов. У таких больных эффективность ривароксабана превосходит действие низкомолекулярного гепарина (НМГ). Изучается возможность применения ривароксабана как антикоагулянта для профилактики тромбоэмболии у нехирургических больных, пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и инфаркта миокарда. При приеме ривароксабана не требуется регулярного контроля показателей свертывания крови, риск кровотечений и нарушений функций печени такой же, как при введении препаратов НМГ.

В 1916 г. американский студент-медик Джей Маклин исследовал растворимый в эфире прокоагулянт, выделенный из печени. В этом эксперименте был открыт неизвестный ранее антикоагулянт фосфолипидной природы. В 1922 г. физиолог Уильям Генри Хауэлл получил гепарин - водорастворимый антикоагулянт, сульфатированный гликозаминогликан. Маклин в то время был сотрудником лаборатории, руководимой Хауэллом в медицинской школе Джона Хопкинса в Балтиморе.

Гепарин (от лат. *hepar* - «печень») состоит из остатков N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты (или ее изомера L-идуруновой кислоты), депонирован в секреторных гранулах тучных клеток. В одной грануле к белковому ядру присоединено 10-15 цепей, включающих 200-300 субъединиц моносахаридов (молекулярная масса пептидогликана - 750-1000 кДа). Внутри гранул моносахариды подвергаются сульфатированию. Перед секрецией гепарин расщепляется до фрагментов с молекулярной массой 5-30 кДа (в среднем 12-15 кДа) ферментом эндо-β-D-глюкуронидазой. В крови он не определяется, так как быстро разрушается. Только при системном мастоцитозе, когда происходит массивная дегрануляция тучных клеток (мастоцитов), полисахарид появляется в крови и значительно снижает ее свертывание.

На поверхности клеток и во внеклеточном матриксе находятся гликозаминогликаны, близкие гепарину (гепариноиды), - гепарана сульфат и дерматана сульфат. При распаде клеток злокачественных опухолей гепаран и дерматан выделяются в кровоток и вызывают кровотечение.

Активный центр гепарина представлен пентасахаридом следующего состава: N-ацетилглюкозамин-6-O-сульфат-D-глюкуроновая кислота-N-сульфатированный глюкозамин-3,6-O-дисульфат-L-идуруновая кислота-2-O-сульфат-N-сульфатированный глюкозамин-6-O-сульфат.

Такой пентасахарид находится примерно в 30% молекул гепарина, в меньшем количестве молекул гепарана, отсутствует в дерматане.

Гепарин обладает сильным отрицательным зарядом, который ему придают эфирносульфатные группы. Он связывается с рецепторами эндотелия сосудов и адсорбируется на тромбоцитах и других форменных элементах крови, что нарушает адгезию и агрегацию из-за отталкивания отрицательных зарядов. Концентрация гепарина в эндотелии в 1000 раз больше, чем в крови.

В 1939 г. Кеннет Бринкхаус и его сотрудники открыли, что противосвертывающий эффект гепарина опосредован эндогенным полипептидом плазмы. Спустя 30 лет этот фактор

противосвертывающей системы был идентифицирован как антитромбин III. Он синтезируется в печени и представляет собой гликозилированный одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 58-65 кДа, гомологичен ингибитору протеаз  $\alpha_1$  - антитрипсину.

Сродством к антитромбину III и биологическим действием обладают только 30% молекул гепарина, имеющих пентасахаридный активный центр. Гепарин служит матрицей для связывания антитромбина III с факторами свертывания и изменяет стереоконформацию его активного центра. В комплексе с гепарином антитромбин III вызывает протеолиз активированных факторов свертывания группы сериновых протеаз - Ha (тромбина), IXa (фактора Кристмаса, компонента плазменной тромбопластина), Xa (фактора Стюарта-Прауэра), XIa (плазменного предшественника тромбопластина), XIIa (фактора Хагемана), а также калликреина и плазмина. Гепарин ускоряет протеолиз тромбина в 1000-2000 раз, фактора Xa - в 600 раз.

Для деполимеризации тромбина гепарин должен иметь молекулярную массу 12-15 кДа (не менее 18 остатков сахаров). Для деполимеризации фактора Xa достаточно молекулярной массы гепарина 4,5-7 кДа. После активации НМГ антитромбин III «выталкивает» петлю, распознающую и инактивирующую фактор Xa. Инактивация тромбина сопровождается антитромботическим и антикоагулянтным эффектами, инактивация фактора Xa - только антитромботическим действием.

При отсутствии антитромбина III возникает резистентность к гепарину. Различают врожденный и приобретенный (при длительной гепаринотерапии, гепатите, циррозе печени, нефротическом синдроме, беременности) дефицит антитромбина III.

Гепарин в большой концентрации активирует второй ингибитор тромбина - кофактор гепарина II. Гепарана сульфат повышает активность антиплазмина III, дерматана сульфат - кофактора гепарина II. Оба гепариноида ускоряют деполимеризацию только тромбина.

Гепарин оказывает противоатеросклеротическое действие:

- активирует липопротеинлипазу (этот фермент катализирует гидролиз триглицеридов в составе хиломикрон и ЛОНП);
- тормозит пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладко-мышечных клеток сосудистой стенки.

Клиническое значение имеют и другие фармакологические эффекты гепарина:

- иммунодепрессивное действие (гепарин нарушает кооперацию Т-и В-лимфоцитов, функции системы комплемента);
- связывание гистамина и активация гистаминазы;
- ингибирование гиалуронидазы со снижением проницаемости сосудов;
- торможение избыточного синтеза альдостерона;
- повышение активности паратиреоидина (гепарин выполняет функцию тканевого кофактора этого гормона);
- анальгетическое, противовоспалительное, коронарорасширяющее, гипотензивное, мочегонное, калийсберегающее и гипогликемическое действие.

В крови гепарин связывается с гепариннейтрализующими белками (гликопротеинами, фактором 4 тромбоцитов), а также с рецепторами на эндотелии и макрофагах. В этих клетках он деполимеризуется и лишается эфирносульфатных групп, затем в печени продолжает деполимеризоваться гепариназой. Нативный и деполимеризованный гепарин удаляется из организма почками. Период полуэлиминации равен 5060 мин. Этот показатель укорачивается при курении, тромбоэмболии легочной артерии, гепатоцеллюлярном некрозе, удлиняется при хронической почечной и печеночной недостаточности.

Лекарственный препарат нефракционированного гепарина - гепарин натрия получают из кишечника свиней и легких крупного рогатого скота. Свиной гепарин более активен, так как сильнее и длительнее инактивирует фактор Xa, реже вызывает тромбоцитопению. Коммерческие препараты гепарина натрия отличаются по происхождению, степени очистки и содержанию воды, поэтому их дозы выражают не в граммах, а международных единицах.

Спектр клинического использования гепарина натрия широкий. Его применяют для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, периферических тромбозов, ишемического

(тромбоэмболического) инсульта, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Гепарин натрия назначают с профилактической целью ортопедическим, хирургическим, неврологическим и терапевтическим больным с высоким риском тромбоза сосудов нижних конечностей, а также при гемодиализе, операциях с искусственным кровообращением, ревматизме, бронхиальной астме, гломерулонефрите, фибрилляции предсердий до кардиоверсии и после нее.

Гепарин натрия вливают в вену в виде болюса и капельно. Стабильного результата лечения достигают при непрерывном внутривенном капельном вливании гепарина натрия с помощью автоматической капельницы (инфузомат). Подкожное введение в настоящее время ограничено вследствие низкой биодоступности (15-20%). Контроль осуществляют измерением (АЧТВ) или времени свертывания крови. Эти показатели допустимо увеличивать соответственно в 1,5-2 раза (до 50-75 с) и 2-2,5 раза (до 11-14 мин). Исследуют также тромбоэластограмму. Продолжительность эффекта гепарина натрия - 4-6 ч.

Гепарин натрия в форме геля «Лиотон 1000\*» наносят на кожу при тромбофлебите поверхностных вен, хронической варикозной болезни, асептических инфильтратах, ушибах, подкожных гематомах. При местном действии препарат подавляет воспаление, боль, уменьшает тромбо-образование.

Самое частое осложнение лечения гепарином натрия - кровотечения (при использовании в малых дозах - у 5-10% больных, при введении в больших дозах - у 10-33%). Риск кровотечений повышается при частом прерывистом назначении, неадекватном контроле показателей свертывания крови, почечной и печеночной недостаточности, сочетании с ацетилсалициловой кислотой и тромболитическими средствами, у пожилых больных.

Для остановки кровотечений используют химический антагонист гепарина - положительно заряженный белок протамина сульфат. Этот антидот вводят внутривенно, 1 мг протамина сульфата связывает 100 ЕД гепарина натрия. Следует помнить, что протамина сульфат может вызывать аллергические реакции до анафилактического шока, при передозировке усиливает кровотечение. Комплекс протамина сульфата и гепарина натрия, высвобождая тромбоксан  $\alpha_2$ , создает опасность легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности.

У 6-16% больных, получающих лечение гепарином натрия, возможно развитие тромбоцитопении. Умеренная тромбоцитопения возникает на 2-4-е сутки и обусловлена задержкой тромбоцитов в депо. Опасная тромбоцитопения развивается между 6-ми и 12-ми сут лечения. Ее патогенез - образование иммуноглобулинов IgG и IgM против комплекса «гепаринфактор 4 тромбоцитов», а также связывание гепарина с рецепторами  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  и  $\text{P2Y}_{12}$  на мембране тромбоцитов. Образуются тромбоцитарные агрегаты, вызывающие некроз кожи, гангрену конечностей, инфаркт миокарда, эмболию сосудов легких. Гепаринотерапию отменяют, если количество тромбоцитов в крови снижается вдвое по отношению к исходному уровню.

Другие побочные эффекты гепарина натрия: аллергические реакции (кожная сыпь, артралгия, миалгия), гематомы в месте инъекций, обратимая алопеция (облысение), остеопороз, гипоальдостеронизм, рост в крови активности ферментов печеночного происхождения.

Отмена гепарина натрия у больных нестабильной стенокардией может сопровождаться развитием инфаркта миокарда. Для профилактики этого осложнения рекомендуют после прекращения введения гепарина натрия принимать ацетилсалициловую кислоту в малых дозах.

Антикоагулянты прямого действия противопоказаны при индивидуальной непереносимости, недавнем (в течение 10 дней) кровотечении, геморрагическом инсульте (в том числе в анамнезе), недавней (в течение 2 мес) травме головного и спинного мозга или нейрохирургической операции, недавней (в течение 10 дней) травме или операции с повреждением внутренних органов, геморрагическом диатезе, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД выше 180/120 мм рт.ст.), ортостатической гипотензии, подозрении на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, острым перикардите, инфекционном эндокардите, диабетической геморрагической ретинопатии, тяжелой тромбоцитопении, печеночной и почечной недостаточности, лучевой терапии. Антикоагулянты этой группы с осторожностью применяют при беременности.

Преимущества по сравнению с нефракционированным гепарином натрия имеет НМГ. Его получают ионообменной, аффинной хроматографией и мембранной фильтрацией.

НМГ обладает молекулярной массой менее 7 кДа, поэтому способен инактивировать только фактор Ха, но не тромбин. Соотношение активности НМГ против фактора Ха и тромбина составляет 4:1 или 2:1, у нефракционированного гепарина натрия - 1:1. Как известно, тромбогенное действие фактора Ха в 10-100 раз больше, чем эффект тромбина. Фактор Ха совместно с фактором Va (акцелерином), ионами кальция и фосфолипидами образует ключевой фермент превращения протромбина в тромбин - протромбокиназу; одна молекула фактора Ха катализирует образование 1000 молекул тромбина.

НМГ не снижает агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов, тормозит миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, стимулирует секрецию эндотелием активатора плазминогена тканевого типа и липопротеин-ассоциированного ингибитора свертывания.

Особенности фармакокинетики НМГ:

- биодоступность при подкожной инъекции достигает 90% (у гепарина натрия - 15-20%);
- связь с гепариннейтрализующими белками плазмы, эндотелием и макрофагами незначительная;
- период полуэлиминации составляет 1,5-4,5 ч, длительность действия - 8-12 ч (вводят 1-2 раза в сутки).

Лекарственные препараты НМГ имеют молекулярную массу 4,55,0 кДа и значительно отличаются по противосвертывающему эффекту (табл. 42-1).

Таблица 42-1. Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

препарат	Молекулярная масса, кДа	Соотношение активности против фактора Ха и тромбина	Период элиминации, мин
алтепарин		1:1	119-139
адропарин	5	2:1	132-162
ноксапарин	5	7:1	129-180

Препараты НМГ и гепарин натрия применяют по одинаковым показаниям. НМГ эффективнее предупреждает венозный тромбоз и эмболию легочной артерии у ортопедических больных, оказывает лечебное действие при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q. НМГ вводят подкожно без обязательного регулярного контроля показателей свертывания крови.

НМГ реже гепарина натрия вызывает кровотечения, тромбоцитопению и остеопороз. У больных тяжелой почечной недостаточностью лучше пользоваться гепарином натрия, так как НМГ циркулирует в крови в свободной форме и из-за замедленной элиминации с мочой создает риск кровотечений.

НМГ отменяют за 24 ч до оперативного вмешательства, для последней инъекции применяют половинную дозу. Гепарин натрия отменяют за 4 ч до операции. Введение препаратов возобновляют через 24 ч после малых оперативных вмешательств и спустя 48-72 ч - после обширных.

По механизму действия к НМГ близок синтетический пентасахарид фондапаринукс натрия. Этот антикоагулянт связывается с антитромбином III и инактивирует фактор Ха в 7 раз сильнее НМГ. Молекулярная масса его еще меньше, чем масса НМГ, поэтому он не инактивирует тромбин. Фондапаринукс натрия не изменяет тромбиновое время, протромбиновое время/международное нормализованное отношение, время свертывания крови, в высоких концентрациях незначительно удлиняет АЧТВ.

Фондапаринукс натрия полностью всасывается в кровь при подкожной инъекции, не связывается эндотелием, белками и клетками крови, 70% молекул выводится в неизменном виде с мочой (противопоказан при клиренсе креатинина <30 мл/мин). Период полуэлиминации фондапаринукса натрия длительный (17-20 ч), достаточно одной подкожной инъекции в сутки.

Фондапаринукс натрия вводят подкожно при инфаркте миокарда в неурgentных ситуациях и для профилактики тромбоэмболии легочной артерии у больных тромбозом глубоких вен

конечностей. При чрескожных коронарных вмешательствах препарат повышает риск тромбоза катетеров, его комбинируют с препаратами гепарина.

Фондапаринукс натрия не вызывает остеопороз и тромбоцитопению, создает минимальный риск кровотечений, его можно безопасно применять при тромбоцитопении, осложнившей лечение гепарином натрия.

Сулодексид содержит два гликозаминогликана слизистой оболочки тонкого кишечника свиней - дерматана сульфат (20%) и быструю фракцию гепарина (80%). Быстро движущаяся при электрофорезе фракция гепарина имеет молекулярную массу около 7 кДа, богата эфирносульфатными группами. Сулодексид эффективен при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении (под контролем АЧТВ и протромбинового времени). Его применяют для профилактики тромбоэмболии легочной артерии у больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей, вторичной профилактики после инфаркта миокарда, лечения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей. Сулодексид вызывает геморрагические осложнения только у 0,5-1,3% больных.

#### АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты непрямого действия (оральные антикоагулянты) устраняют активирующее влияние жирорастворимого витамина К на факторы свертывания крови.

Противосвертывающее действие кумаринов было открыто случайно. В начале XX в. в Северной Америке было описано новое заболевание крупного рогатого скота, для которого характерны серьезные кровотечения. В 1924 г. канадский ветеринар-патологоанатом Фрэнк Шофилд установил связь между кровотечениями у коров и кормлением их сеном с заплесневелым клевером. В 1939 г. сотрудник факультета биохимии университета штата Висконсин в США Карл Пауль Линк выделил вещество группы кумаринов - дикумарин и доказал, что он служил причиной кровотечений при «болезни сладкого клевера». С 1941 г. дикумарин применяли в медицинской практике. В 1948 г. Линк создал более эффективный антикоагулянт - производное монокумарола варфарин (от *Wisconsin Alumni Research Foundation*). В 1956 г. варфарин был назначен президенту США Д.Д. Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда.

Витамин К - объединенное название группы производных нафтохинона:

- витамин К<sub>1</sub> содержится в растениях (шпинате, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зеленых помидорах, корке апельсина, зеленых листьях каштана, крапиве), выпускается под названием «фитоменадион»;
- витамин К<sub>2</sub> синтезируется микрофлорой толстого кишечника;
- витамин К<sub>3</sub> - синтетическое соединение (его бисульфитное производное - водорастворимый препарат менадиона натрия бисульфит).

Витамин К находится в печени в виде гидрохинона, эпоксида и хинона. В момент окисления гидрохинона в эпоксид активируется фермент ЭПР гепатоцитов, карбоксилирующий остатки глутаминовой кислоты в  $\gamma$ -положении. При  $\gamma$ -карбоксилировании активируются факторы свертывания - II (протромбин), VII (проконвертин), IX и X. Эпоксид витамина К восстанавливается в хинон ферментом НАДН-зависимой эпоксидредуктазой, затем хинон восстанавливается в гидрохинон при участии хинонредуктазы (рис. 42-1).

При авитаминозе факторы свертывания синтезируются, но остаются неактивными (акарбоксифакторы II, VII, IX, X). Акарбоксифактор II является антагонистом протромбина и получил название PIVKA - *Protein Induced by Vitamin K Absence*.

Витамин К карбоксилирует также факторы противосвертывающей системы - протеины С и S. Комплекс этих протеинов инактивирует факторы свертывания V и VIII, усиливает фибринолиз.

Таким образом, витамин К необходим для активации факторов свертывающей и противосвертывающей системы. Витамин К<sub>1</sub> обладает противогипоксическим влиянием, так как способствует транспорту водорода от НАДН к коэнзиму Q минуя флавопротеин II (НАДН-дегидрогеназу); усиливает синтез альбуминов, белков миофибрилл, фактора эластичности сосудов, поддерживает активность АТФазы, креатинкиназы, ферментов поджелудочной железы и кишечника.

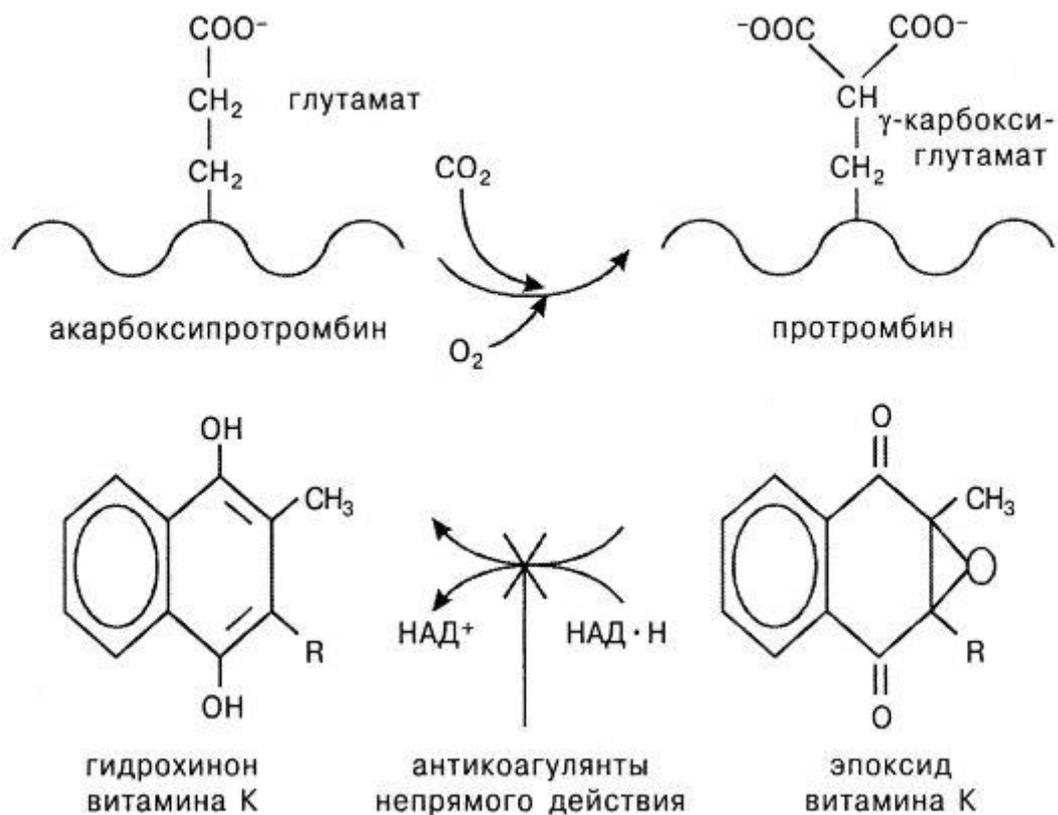


Рис. 42-1. Влияние антикоагулянтов непрямого действия на метаболизм витамина К

Антикоагулянты непрямого действия являются стереоструктурными аналогами витамина К. По конкурентному принципу они блокируют НАДН-эпоксидредуктазу и, возможно, хинонредуктазу. При этом нарушается восстановление неактивного окисленного эпоксида витамина К в активный гидрохинон. Прекращается  $\gamma$ -карбоксилирование II, VII, IX, X факторов свертывания, а также противосвертывающих протеинов С и S (см. рис. 42-1). Период полуэлиминации факторов свертывания длительный (6-72 ч), поэтому антикоагулянты действуют после латентного периода. На протяжении латентного периода элиминируются факторы свертывания, активированные ранее, до приема антикоагулянтов.

В латентном периоде свертывание крови может даже повышаться из-за быстро возникающего дефицита эндогенных антикоагулянтов (протеинов С и S), так как их период полуэлиминации короче, чем у факторов свертывания II и X (табл. 42-2). После отмены антикоагулянтов непрямого действия свертывание крови возвращается к исходному уровню спустя 24-72 ч.

Таблица 42-2. Период полуэлиминации свертывающих и противосвертывающих факторов крови

Фактор	Период элиминации, ч
	0-60
II	7
X	8-30
	8-72
протеин С	8
протеин S	0

Антикоагулянты непрямого действия являются производными 4-оксикумарина (табл. 42-3).

Таблица 42-3. Антикоагулянты непрямого действия

Антикоагулянт	Период элиминации, ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия после приема, ч
ценокумарол		4-48	8-72

арфарин	2	2-72	6-72
тил мацетат		2-24	4-48

Антикоагулянты непрямого действия хорошо (80-90%) всасываются из кишечника, в значительной степени (90-95%) связываются с альбуминами плазмы, окисляются цитохромом Р-450 печени с образованием неактивных метаболитов, выводимых с мочой. Варфарин представляет собой рацемическую смесь равных количеств R- и S-изомеров монокумарола. S-варфарин в 4-5 раз активнее R-изомера. В печени он окисляется изоферментом 2С9 с образованием неактивного метаболита S-7-гидроксиварфарина, который выводится с желчью. R-варфарин окисляется при участии СYP1A2, 2С19, 3A4, метаболиты экскретируются почками. Период полуэлиминации S-варфарина составляет 54 ч, R-варфарина - 32 ч.

Антикоагулянты непрямого действия являются средствами выбора для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза и связанных с ним тромбоэмболических осложнений; профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий после протезирования клапанов сердца и при фибрилляции предсердий. Антикоагулянты применяют для вторичной профилактики после инфаркта миокарда и ишемического инсульта, если не эффективны антиагреганты. Наиболее стабильное противосвертывающее действие оказывает варфарин.

Существуют два подхода к назначению антикоагулянтов непрямого действия. Если нет экстренной необходимости в противосвертывающей терапии (например, при постоянной форме фибрилляции предсердий), антикоагулянты назначают в средней поддерживающей дозе, обеспечивающей стабильное удлинение протромбинового времени через 4-7 сут. В начале лечения протромбиновое время определяют ежедневно, пока оно не увеличится до терапевтического уровня, затем 3 раза в неделю.

В неотложных ситуациях, когда необходимо получить быстрый противосвертывающий эффект, применяют препараты гепарина и антикоагулянты непрямого действия в большой дозе. После повышения протромбинового времени до желаемого уровня препараты гепарина отменяют и переходят на лечение антикоагулянтами непрямого действия в поддерживающих дозах.

Результаты определения протромбинового времени выражают в виде протромбинового индекса - отношения среднего протромбинового времени нормальной плазмы (11-14 с) к протромбиновому времени у больного. Для предупреждения венозного тромбоза протромбиновое время необходимо увеличивать в 1,5-2,5 раза, для профилактики артериального тромбоза - в 2,5-4,5 раза. Протромбиновый индекс снижают до 30-50%. Международное нормализованное отношение, учитывающее влияние на протромбиновое время используемого в лаборатории тромбопластина, должно составлять 2-3.

Лечение антикоагулянтами непрямого действия обычно проводят в течение 3-4 мес, хотя может потребоваться более длительное, даже пожизненное применение этих средств.

В период лечения антикоагулянтами непрямого действия следует избегать колебаний свертывания крови. Для этого из диеты исключают продукты, богатые витамином К (разрешается употребление сырых овощей с содержанием витамина К не более 250 мкг/сут), не назначают лекарственные средства, как ослабляющие действие антикоагулянтов (препараты витамина К, индукторы метаболизма ксенобиотиков, адсорбенты), так и усиливающие их эффект (ингибиторы метаболизма, антибиотики широкого спектра). При необходимости витаминотерапии выбирают препараты, не содержащие витамин К. Количество алкоголя не должно превышать 25 г/сут в пересчете на абсолютный этанол. Противосвертывающее влияние антикоагулянтов уменьшается при гипотиреозе, гиперлипидемии, синдроме мальабсорбции и, напротив, возрастает при заболеваниях печени, нарушении секреции желчи, лихорадке, тиреотоксикозе, ХСН, злокачественных опухолях.

При лечении антикоагулянтами непрямого действия у 3-8% больных возникают кровотечения, при этом у 0,5-1% пациентов они становятся фатальными. Кровотечения у кардиологических больных опасны не только тем, что пациенты могут умереть от кровопотери, но они создают повышенный риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Это обусловлено вторичной активацией гемостаза после кровотечения и вынужденной отменой антикоагулянтов

и антиагрегантов. Установлен полиморфизм гена основного изофермента окисления варфарина - CYP2C9. У носителей мутантного аллеля выше риск кровотечений. Известны также мутации гена эпоксидредуктазы.

Антикоагулянты вызывают также диспепсические расстройства, синдром пурпурных пальцев, геморрагические некрозы кожи и гепатит. При приеме этила бискумацетата больные отмечают его неприятный вкус.

При кровотечении антикоагулянты отменяют, назначают препараты витамина К, внутривенно вводят свежезамороженную плазму крови человека, концентрат протромбинового комплекса, фактор свертывания крови VIII (криопреципитат<sup>\*</sup>). Масляный раствор фитоменадиона в капсулах с содержанием витамина К<sub>1</sub> 10 мг вызывает резистентность к действию антикоагулянтов в течение 7-10 сут.

Менадиона натрия бисульфит оказывает тромбогенное действие при приеме внутрь через 12-24 ч, после внутримышечной инъекции - спустя 2-3 ч, так как в печени предварительно преобразуется в витамин К<sub>1</sub>. Менадиона натрия бисульфит обладает свойствами сильного окислителя и может вызывать гемолиз и образование метгемоглобина, особенно при дефектах метгемоглобинредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы. Фитоменадион такие нарушения не вызывает.

Противопоказания к назначению антикоагулянтов непрямого действия такие же, как у препаратов гепарина. Риск кровотечений возрастает при проведении любых инвазивных вмешательств (стоматологических, офтальмологических, урологических процедур, фиброскопии с проведением биопсии, любых хирургических операций, ангиографии, внутримышечных инъекций). Следует обратить внимание на недопустимость приема антикоагулянтов непрямого действия при беременности. Варфарин и другие препараты этой группы могут вызывать в 5% случаев «варфариновый синдром плода». Его признаки - выступающая форма лба, седловидный нос, обструкция верхних дыхательных путей вследствие недоразвития хрящей трахеи и бронхов, кальцификация эпифизов. Наиболее опасно лечение антикоагулянтами непрямого действия женщин на сроке беременности 6-9 нед.

### **Лекция 43. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ СТИМУЛЯТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)**

Стимуляторы фибринолиза способствуют растворению фибриновых тромбов. Патологические тромбы образуются в пораженных атеросклерозом артериях, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или являются результатом эмболии.

В течение первых нескольких часов после образования тромбы находятся в нестабильном состоянии, так как активируются механизмы фибринолиза. При преобладании тромбогенных факторов над фибринолитическими тромбы стабилизируются. Тромбоз коронарных артерий проявляется клиническими симптомами нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, в особо опасных случаях наступает внезапная коронарная смерть. При тромбозе сосудов головного мозга развивается ишемический инсульт.

В печени синтезируется профермент плазминоген (профибринолизин), в крови он активируется с образованием плазмина (фибринолизина). Различают два типа активаторов плазминогена:

- внутренние (плазменные) активаторы - фактор XIIa (фактор Хагемана);
- внеплазменные (тканевые) активаторы - вещества, синтезируемые в эндотелии сосудов и почках, продукты жизнедеятельности бактерий.

Плазмин как сериновая протеаза катализирует деградацию фибрина, фибриногена, факторов свертывания Va (акцелерина), VIIIa (антигемофильного глобулина), XIIa, компонентов комплемента, а также гормона роста и глюкагона. В крови плазмин быстро инактивируется антиплазминами ( $\alpha_2$ -антиплазмином, ингибитором C<sub>1</sub>-эстеразы).

Венозные тромбы лизируются легче артериальных. При лечении тромбоэмболии легочной артерии, вызываемой венозными тромбами, требуются меньшие дозы тромболитических средств, чем для терапии инфаркта миокарда. Тромболитическое средство позволяет восстанавливать антероградный кровоток. Для этой цели используют тромболитические средства:

- прямого действия - фибринолизин [человека] (плазмин);
- непрямого действия - активаторы плазминогена.

В группе тромболитических средств различают фибриннеспецифические и фибринспецифические препараты. Фибриннеспецифическим действием обладают фибринолизин [человека] и активаторы плазминогена, которые активируют плазминоген, связанный с фибрином внутри тромбов и циркулирующий в крови. Таким образом, фибриннеспецифические тромболитические средства катализируют лизис фибрина тромбов и фибриногена крови. Они могут вызывать кровотечения.

Фибринспецифические тромболитики активируют только плазминоген, ассоциированный с фибрином тромбов, при этом фибрин действует как кофактор. Комплекс «фибрин-плазмин» устойчив к инактивации под влиянием антиплазминов. Селективные тромболитические средства (табл. 43-1, 43-2) эффективно растворяют тромбы и реже вызывают кровотечения.

Таблица 43-1. Тромболитические средства

препарат	происхождение	преимущества	недостатки
<b>Фибриннеспецифические тромболитики</b>			
стрептокиназа	полученный из культуры стрептококка группы С	хорошо изучена, не вызывает риска ишемического инсульта и кровоизлияния в мозг	существует медленный и неполный фибринолиз, вызывает аллергию, гипотензию, эффект усиливается при повторных введениях, противопоказана после стрептококковой инфекции
урокиназа	фермент, полученный из культуры почечных клеток человека или с помощью генной инженерии	не вызывает гипотензию, не создает риска ишемического инсульта и кровоизлияния в мозг	при высокой стоимости фибринолитическая активность такая же, как у стрептокиназы

Окончание табл. 43-1

<b>Фибринспецифические тромболитики</b>			
анistreптокиназа	полусинтетический или рекомбинантный препарат урокиназы	обладает высокой тромболитической активностью	исключен риск кровотечений
alteплаза	рекомбинантный препарат тканевого активатора плазминогена человека	обеспечивает высокоэффективный фибринолиз, хорошо изучена, не вызывает гипотензию и кровоизлияние в мозг	характеризуется простым режимом введения, создает высокий риск реокклюзии
tenектеп	рекомбинантный препарат тканевого активатора плазминогена человека	характеризуется простым режимом введения, высокой тромболитической активностью, не создает риска реокклюзии, действуют на 1 кг массы тела, не вызывает гипотензию	

Таблица 43-2. Сравнительная характеристика тромболитических средств

показатели	стрептокиназа	урокиназа	alteплаза	tenектеп
Молекулярная масса, кДа	7	3	2	5
Период полужизни, мин	5-25	5-20	8	4
Связывание с плазминогеном	непрямое	прямое	прямое	прямое
Антигенные свойства				

Фибриннеспецифические тромболитические средства

Фибринолизин [человека] - тромболитическое средство прямого действия, протеолитический фермент, двухцепочечный глобулин с молекулярной массой 75-120 кДа. Лекарственный препарат получают из плазминогена крови человека путем активации *in vitro* с помощью трипсина.

Фибринолизин [человека] катализирует экзотромболизис, при этом медленно деполимеризуется фибрин в поверхностных слоях тромба. Препарат растворяет венозные тромбы в течение 5-7 сут, артериальные тромбы - в 1-е сутки после их образования. Продукты распада фибрина тормозят свертывание крови, ингибируя полимеризацию мономеров фибрина, продукцию тромбопластина и агрегацию тромбоцитов.

Фибринолизин [человека] деполимеризует также фибриноген и протромбин в циркулирующей крови. При лечении этим препаратом могут возникать кровотечения и аллергические реакции (лихорадка, озноб, боль в животе, крапивница). В настоящее время фибринолизин [человека] применяют редко.

Активаторы плазминогена

Стрептокиназа - одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 47 кДа, не содержит углеводов. Стрептокиназу получают из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы С.

Стрептокиназа активируется после ковалентного связывания с плазминогеном. Комплекс «стрептокиназа-плазминоген», активируя вторую молекулу плазминогена, образует плазмин внутри тромбов и в циркулирующей крови. Стрептокиназа катализирует эндотромболизис, а также лизис фибриногена и других факторов свертывания. После введения стрептокиназы создается литическое состояние - гипофибриногемия, повышенный уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена. Удлиняются протромбиновое время и АЧТВ.

Период полуэлиминации стрептокиназы составляет 15-25 мин, активного комплекса «стрептокиназа-плазминоген» - несколько часов. Системный тромболитический эффект продолжается в течение 12-24 ч. Литическое влияние стрептокиназы на циркулирующие факторы свертывания может приводить к кровотечению у 10-20% больных.

Стрептокиназа как белок бактериального происхождения обладает антигенными свойствами. В крови любого человека циркулируют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковых инфекций в популяции. Аллергические реакции возникают даже при первом введении стрептокиназы. В дальнейшем титр антител постепенно нарастает и через несколько недель достигает пика, превышающего исходный уровень в 1000 раз. У части больных титр антител возвращается к норме через 6 мес, однако во многих случаях он остается увеличенным в течение 2-4 лет.

Противострептокиназные антитела становятся причиной не только аллергических реакций, но и толерантности к стрептокиназе. Эффективность тромболитического лечения значительно варьирует в зависимости от титра антител.

Не рекомендуют повторное введение стрептокиназы после проведенного лечения и перенесенной стрептококковой инфекции. Для профилактики анафилактического шока у чувствительных больных перед вливанием стрептокиназы внутривенно вводят преднизолон и/или антигистаминные средства.

Урокиназа - активатор плазминогена урокиназного типа. Синтезируется в форме проурокиназы в эндотелии сосудов и эпителии почечных канальцев. Первоначально урокиназа была выделена из мочи человека. Проурокиназа представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 54 кДа, превращается под влиянием сериновых протеаз в двухцепочечную урокиназу, цепи которой соединены одной дисульфидной связью.

Различают две формы урокиназы - низкомолекулярную (33 кДа) и высокомолекулярную (54 кДа). Лекарственный препарат урокиназы (низкомолекулярная форма) получают из культуры ткани почек эмбриона человека или методом генной инженерии.

Урокиназа более селективно, чем стрептокиназа, активирует плазминоген, связанный с фибрином тромбов, лизирует преимущественно фибрин, а не факторы свертывания крови. Однако при ее применении не исключены кровотечения. Период полуэлиминации урокиназы составляет 15-20 мин.

Урокиназа как фермент человека не стимулирует продукцию антител и редко вызывает аллергические реакции.

## Фибринспецифические тромболитические средства

Проурокиназа - одноцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа. В присутствии фибрина тромбов преобразуется в урокиназу, поэтому селективно активирует плазминоген, связанный с фибрином. Растворяет тромбы, не уменьшая содержания фибриногена в циркулирующей крови. При введении проурокиназы кровотечения возникают редко.

Алтеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена, сериновая протеаза с молекулярной массой 72 кДа. Синтезируется в эндотелии сосудов и секретируется в кровь в виде одноцепочечной молекулы, которая превращается в двухцепочечную форму под влиянием плазмина, трипсина, калликрейна и фактора Ха (фактора Стюарта-Прауэра). Период полуэлиминации алтеплазы составляет 4-8 мин.

Уникальное свойство алтеплазы - высокая селективность в отношении плазминогена, связанного с фибрином. По тромболитической эффективности она превосходит стрептокиназу и урокиназу. Алтеплаза редко вызывает кровотечения и лишена антигенных свойств.

Тенектеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена. В комплексе с фибрином тромба селективно катализирует превращение плазминогена в плазмин. Обладает высоким сродством к плазминогену тромба, не инактивируется эндогенным ингибитором тканевого активатора плазминогена-1, снижает активность  $\alpha_2$ -антиплазмина. Не вызывает аллергических реакций, редко вызывает кровотечения.

Показания к назначению тромболитических средств:

- инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ не позднее первых 4-6 ч после возникновения ангинозного приступа;
- периферические артериальные тромбозы;
- массивная или субмассивная тромбоэмболия легочной артерии (в течение 5-14 сут);
- тромбоз центральной вены сетчатки;
- тромбоз печеночных, почечных и других вен, кроме вен нижних конечностей;
- тромбоз дополнительных сосудистых шунтов (аортокоронарных, артериовенозных) и протеза трехстворчатого клапана сердца.

Тромболитические средства вводят внутривенно или реже внутрикоронарно. По специальным показаниям их комбинируют с препаратами гепарина, ацетилсалициловой кислотой и  $\beta$ -адреноблокаторами. Тромболитическое лечение проводят под контролем протромбинового времени, АЧТВ (увеличивают вдвое), уровня фибриногена и продуктов его деградации, гематокрита, количества тромбоцитов в крови. После тромболитического лечения необходима ангиографическая оценка коронарной реперфузии через 30 и 60 мин.

При инфаркте миокарда введение стрептокиназы предпочтительнее по сравнению с введением препаратов тканевого активатора плазминогена у больных в возрасте старше 75 лет, у пациентов с небольшим задним инфарктом, а также в тех случаях, когда с момента инфаркта прошло более 4 ч. Назначение алтеплазы или тенектеплазы имеет преимущества у пациентов моложе 75 лет с передним или обширным инфарктом, когда до начала тромболитического лечения прошло не более 4 ч. Если в предшествующие 3-6 мес больной получал стрептокиназу, то при необходимости повторного тромболитического лечения следует использовать другие тромболитики во избежание анафилактического шока.

Среди побочных эффектов тромболитических средств наиболее опасны кровотечения, при этом у 0,1-1% больных возникает внутричерепное кровоизлияние. Фибринспецифические тромболитические средства кровотечения вызывают реже.

При опасных для жизни кровотечениях на фоне тромболитического лечения вливают в вену 2-4 ЕД свежезамороженной плазмы крови человека; 100 ЕД фактора свертывания крови VIII (криопреципитата), содержащего фибриноген и фактор VIIIa; ингибиторы фибринолиза - аминокaproновую, аминотетилбензойную, транексамовую кислоты, антиферментные средства.

Описаны разрыв миокарда и желудочковые аритмии вследствие реперфузионного синдрома после реканализации коронарных артерий. Фибринолизин [человека] и препараты стрептокиназы вызывают аллергические реакции и артериальную гипотензию.

Реокклюзия (ретромбоз) коронарных артерий после успешного тромболитического лечения развивается у 15-20% пациентов, но она далеко не всегда сопровождается повторным

инфарктом миокарда. Для профилактики реокклюзии необходимо раннее применение препаратов гепарина, хотя это повышает риск кровотечений.

Противопоказания к введению тромболитических средств аналогичны противопоказаниям к применению антикоагулянтов. Кроме того, тромболитические средства не применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга, обширных ожогах, переломах костей, дегенеративных изменениях в артериях у лиц в возрасте старше 75 лет, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и наличии тромба в полостях сердца (из-за опасности тромбоэмболии легочной артерии).

#### ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолиз и растворение сосудистых тромбов тормозят кислоты - аналоги лизина и антиферментные средства.

Аминокапроновая кислота - производное лизина. Как известно, активный центр плазмينا, взаимодействуя с лизином в молекулах фибрина и фибриногена, катализирует лизис этих белков. Аминокапроновая кислота по конкурентному принципу блокирует активный центр плазмينا. При ее введении сохраняются фибрин и фибриноген, стабилизируются тромбы.

Аналогичное действие оказывают аминотилбензойная и транексамовая кислоты. Аминотилбензойная кислота в 3 раза, транексамовая кислота в 10 раз активнее аминокапроновой кислоты как ингибиторы фибринолиза.

При длительном введении аминокапроновой кислоты в больших дозах (>24 г/сут в течение 6 сут) могут возникать кровотечения, обусловленные нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов.

Аминокапроновая кислота ингибирует систему комплемента, протеолитические ферменты крови, продукцию кининов, стимулирует антитоксическую функцию печени, повышает АД у больных артериальной гипертензией.

Аминокапроновая, аминотилбензойная и транексамовая кислоты хорошо (60%) всасываются из кишечника и создают максимальную концентрацию в крови через 2-3 ч. Около 10-15% дозы подвергается биотрансформации в печени, остальное количество выводится в неизменном виде почками. Период полужизни составляет 2 ч. Препараты кумулируют при почечной недостаточности. Их действие сохраняется на протяжении 1-3 сут после отмены.

Ингибитором ферментов является полипептид основного характера - апротинин. Его получают из поджелудочной железы (пантрипин<sup>▲</sup>, гордокс<sup>▲</sup>), околоушной железы (контрикал<sup>▲</sup>) и легких (ингитрил<sup>▲</sup>) крупного рогатого скота. Апротинин, образуя неактивные комплексы с трипсином, плазмином (в том числе ассоциированным со стрептокиназой), калликреином, другими протеазами и гепарином, вызывает следующие эффекты:

- подавляет фибринолиз;
- уменьшает активацию фактора свертывания крови XII;
- тормозит продукцию кининов при участии калликреина (брадикинина - в крови, каллидина - в тканях);
- препятствует развитию воспаления в дыхательных путях - блокирует протеолитическую активацию вирусов, ингибирует триптазу тучных клеток, тормозит миграцию лейкоцитов, продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-6 и -8;
- проявляет противоаллергические свойства при бронхиальной астме - ингибирует аллергенные протеазы, уменьшает выделение гистамина, продукцию лейкотриенов, кининов, простагландинов, интерлейкинов-4, -5, -8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , NO, миграцию лейкоцитов, восполняет дефицит эндогенного  $\alpha_1$ -антитрипсина;
- ослабляет повреждающее влияние трипсина на поджелудочную железу при панкреатите.

Антиферментные средства после внутривенного вливания сразу же создают максимальную концентрацию в крови, но она быстро снижается из-за экскреции почками, при этом апротинин подвергается биотрансформации в эпителии проксимальных извитых канальцев. Период полужизни апротинина колеблется в широких пределах - от 4060 мин до 7-12 ч в зависимости от качества препаратов и функционального состояния почек.

Ингибиторы фибринолиза применяют при кровотечениях, вызванных активацией фибринолиза и гипофибриногемией. Такие состояния возникают при передозировке тромболитических средств, мелене новорожденных, циррозе печени, портальной гипертензии.

Ингибиторы фибринолиза останавливают носовые кровотечения, желудочные кровотечения на почве язвенной болезни, легочные кровотечения при туберкулезе, бронхоэктазах, митральном стенозе, артериальной гипертензии, а также кровотечения после операций на органах, богатых тканевым активатором плазминогена.

Антагонизм с кининами и протеолитическими ферментами позволяет использовать ингибиторы фибринолиза при травматическом, септическом шоке, ожогах, сотрясении мозга, менингите. Апротинин применяют при остром панкреатите. Разрабатывают методы ингаляционного применения аэрозоля апротинина при пневмонии, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе.

Лечение ингибиторами фибринолиза проводят под контролем уровня фибриногена и активности плазмينا в крови. Кроме того, при применении антиферментных средств определяют активность амилазы и других ферментов в крови и моче.

При приеме аминокaproновой кислоты и ее аналогов могут возникать головокружение, тошнота, диарея, симптомы, напоминающие воспаление верхних дыхательных путей, изредка развивается миопатия. Передозировка опасна развитием тромбозов и тромбоэмболий.

Антиферментные средства как полипептиды вызывают анафилактические реакции - падение АД, расстройство мозгового кровообращения. Иногда перед их введением проверяют индивидуальную чувствительность с помощью кожной пробы. При длительном применении апротинин создает опасность почечной недостаточности вследствие нарушения протеолитического баланса.

Ингибиторы фибринолиза противопоказаны при индивидуальной непереносимости, повышенном свертывании крови, высоком риске тромбоэмболических состояний, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании.

## **Лекция 44. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ МАКРОЦИТАРНОЙ АНЕМИИ ВИТАМИН В<sub>12</sub>**

Средняя суточная потребность в витамине В<sub>12</sub> составляет 2-5 мкг, минимальная гигиеническая норма - 1 мкг. Витамин В<sub>12</sub> образуется микрофлорой кишечника, поэтому он содержится в продуктах животного происхождения - мясе, печени (10 мкг/100 г). Меньшее количество витамина находится в молоке, сыре, яйцах, рыбе. Он отсутствует в растениях, за исключением бобовых, у которых образуется клубеньковыми бактериями. Vegetарианцы могут получать достаточное количество витамина В<sub>12</sub>, употребляя в пищу бобовые.

История изучения витамина В<sub>12</sub> насчитывает более 180 лет и две Нобелевские премии.

В 1824 г. Томас Аддисон описал клинические признаки макроцитарной анемии, в 1872 г. Антон Бирмер предложил называть это заболевание прогрессирующей пернициозной анемией (от лат. *pernicius* - «гибельный»). В 1925 г. Джордж Уипл установил, что в печени образуются стимуляторы эритропоэза. В 1934 г. Уипл, Джордж Майнот и Уильям Мерфи получили Нобелевскую премию за открытие лечебного эффекта сырой печени при макроцитарной анемии (требовалось съедать более 200 г/сут). Спустя несколько лет были получены экстракты печени, обладающие ее терапевтическим эффектом, - поливитамины (витогепат<sup>▲</sup>) и сирепар. В 1929 г. Уильям Касл предсказал участие внутреннего фактора в механизме всасывания в кровь внешнего противанемического фактора. В конце 1940-х гг. Риккс, Смит и Паркер идентифицировали внешний фактор Касла как витамин В<sub>12</sub> и выделили его в кристаллической форме. Биохимик Дороти Кроуфут-Ходжкин установила химическую структуру и механизм действия витамина В<sub>12</sub>. За это исследование она в 1964 г. была удостоена Нобелевской премии по химии.

Известно, что в конце 1937 г. выдающийся английский драматург Джордж Бернард Шоу (1856-1950) заболел макроцитарной анемией. До этого в течение более 50 лет Шоу был строгим вегетарианцем. Он категорически возражал против лечения инъекциями печеночного экстракта. Друг и сосед Шоу, Сэн-Джон Эрвин, рассказывал: «Жена Шоу, Шарлотта, все уладила сама. Если печеночные инъекции необходимы для его выздоровления, значит, он будет делать их,

несмотря на все свои вегетарианские убеждения. Шоу подчинился. Шарлотта стала бы делать уколы и насильно, если бы он вздумал сопротивляться». Шоу вскоре выздоровел и вернулся к творческой деятельности (Хьюз Э. Бернад Шоу. Серия биографий «Жизнь замечательных людей». - М.: Молодая гвардия, 1968).

Молекула витамина В<sub>12</sub> состоит из хромофорной и нуклеотидной части. Хромоформая часть представляет собой порфирин с четырьмя восстановленными пиррольными кольцами и атомом кобальта, связанным с цианогруппой (цианокобаламин), гидроксилем (гидроксокобаламин), метилом (метилкобаламин) или дезоксиаденозилем (дезоксиаденозилкобаламин). По химическому строению хромофор напоминает гем. Препараты витамина В<sub>12</sub> нельзя вводить в одном шприце с тиаминем (витамином В<sub>1</sub><sup>\*</sup>) и пиридоксином (витамином В<sub>6</sub><sup>\*</sup>), так как кобальт их разрушает. Кроме того, витамин В<sub>12</sub> усиливает алергизирующее влияние тиамина.

#### Фармакокинетика

В желудке и тонком кишечнике витамин В<sub>12</sub> освобождается от белков пищи и присоединяет внутренний фактор Касла - гликопротеин с молекулярной массой 59 кДа. Внутренний фактор образуется в париетальных (обкладочных) клетках желез желудка. Биодоступность витамина В<sub>12</sub> в комплексе с внутренним фактором достигает 80-90%, без него - снижается до 0-30%.

В тонком кишечнике комплекс витамина В<sub>12</sub> с внутренним фактором Касла связывается с белковым рецептором на энтероцитах и пиноцитозом доставляется в кровь. Для всасывания необходимы затраты энергии, присутствие желчи, ионов кальция и нейтральная среда, создаваемая натрия гидрокарбонатом сока поджелудочной железы. При избытке в пище витамин В<sub>12</sub> всасывается в кровь простой диффузией по градиенту концентрации.

β-Глобулин крови транскобаламин II транспортирует витамин В<sub>12</sub> в печень, костный мозг и селезенку. Известен наследственный дефицит транскобаламина II. Транскобаламины I и III, связывая витамин В<sub>12</sub>, выключают его из реакций метаболизма.

Около 90% количества витамина В<sub>12</sub> (1-10 мг) находится в печени, ежедневно используется 0,5-8,0 мкг. Около 3 мкг витамина В<sub>12</sub> каждый день секретируется с желчью в кишечник, из этого количества 50-60% повторно всасывается в кровь. При заболеваниях печени и кишечника энтерогепатическая циркуляция нарушается, что сопровождается развитием авитаминоза.

Нормальная концентрация витамина В<sub>12</sub> в плазме крови составляет 200-900 пг/мл, при концентрации ниже 150 пг/мл возникают симптомы авитаминоза.

#### Механизм действия, применение, побочные эффекты

Коферментные формы витамина В<sub>12</sub> обладают различным биологическим значением. Метилкобаламин (СН<sub>3</sub>В<sub>12</sub>) регулирует синтез ДНК и метионина, дезоксиаденозилкобаламин (дезоксидВ<sub>12</sub>) необходим для образования миелина нервной ткани (рис. 44-1).

Метилтетрагидрофолат (СН<sub>3</sub>ТГФ) передает метильную группу (-СН<sub>3</sub>) витамину В<sub>12</sub>, в молекуле которого цианогруппа заменяется на метил.

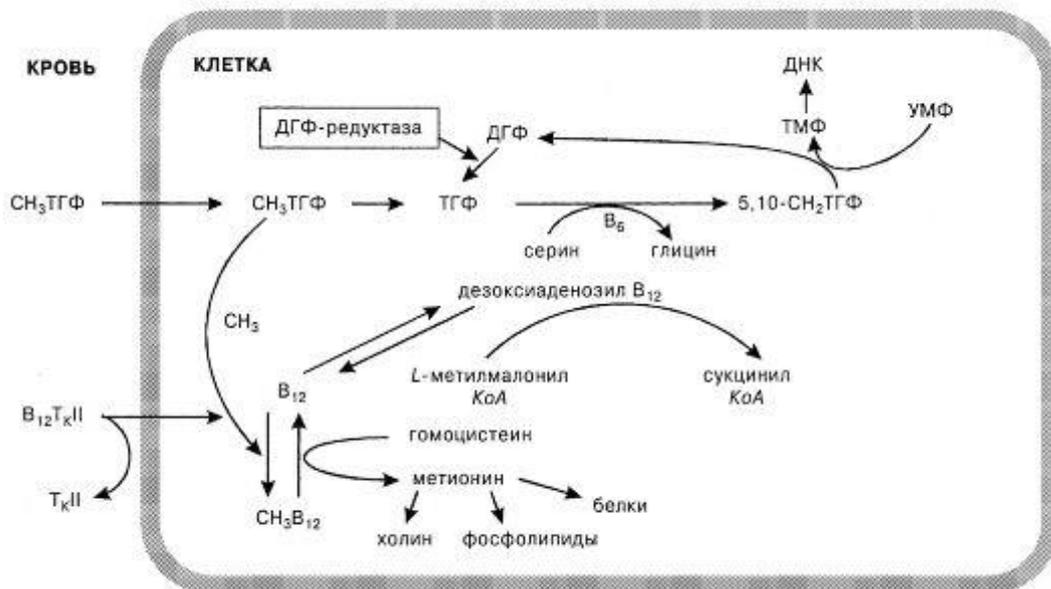


Рис. 44-1. Метаболическая роль витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. ДГФ - дигидрофолат; ТГФ - тетрагидрофолат; ТкII - транскобаламин II; УМФ - дезоксиуридинмонофосфат; ТМФ - тимидинмонофосфат

В дальнейшем СН<sub>3</sub>В<sub>12</sub> метилирует гомоцистеин с образованием метионина - универсального донатора метильных групп, участвующего в синтезе белка, фосфолипидов, бетаина и холина.

Освобожденный от метильной группы тетрагидрофолат (ТГФ) присоединяет метилен (-СН<sub>2</sub>) в виде мостика между 5-м и 10-м атомом азота, при этом образуется 5,10-метиленТГФ (5,10-СН<sub>2</sub>ТГФ). Донатор метилена - аминокислота серин - превращается в глицин в реакции, катализируемой витамином В<sub>6</sub>.

5,10-СН<sub>2</sub>ТГФ с помощью метиленовой группы трансформирует предшественник пиримидиновых оснований - дезоксиуридинмоно-фосфат в компонент ДНК - тимидинмонофосфат. После отдачи метилена 5,10-СН<sub>2</sub>ТГФ становится дигидрофолатом. Метаболический цикл завершается восстановлением дигидрофолата в ТГФ под влиянием дигидрофолатредуктазы.

При дефиците витамина В<sub>12</sub> в клетках эритропоеза нарушается репликация ДНК, созревание ядра отстает от созревания цитоплазмы. Гемопоз становится неэффективным, так как в циркулирующую кровь поступают мегалобластические эритроциты. Мегалобласты инфильтрируют бронхи, кишечник, влагалище. В крови эти клетки быстро подвергаются гемолизу вследствие недостаточной активности глутатионредуктазы и низкого содержания восстановленного глутатиона. При тяжелом авитаминозе развиваются лейкопения, тромбоцитопения и даже панцитопения.

Дезоксиаденозилкобаламин как кофактор мутазы участвует в изомеризации L-метилмалоновой кислоты в янтарную. Метилмалоновая кислота подавляет продукцию миелина. У детей с метилмалоновой ацидурией и гомоцистеинурией уменьшается способность клеток синтезировать акцепторы для витамина В<sub>12</sub>.

Наиболее частая причина гипо- и авитаминоза В<sub>12</sub> - уменьшение количества внутреннего фактора Касла при различных патологических состояниях:

- атрофии слизистой оболочки желудка у больных тяжелым хроническим гастритом, полипозом и сифилисом желудка;

- резекции желудка;
- продукции аутоантител к внутреннему фактору.

Авитаминоз развивается также при заболеваниях кишечника, панкреатите, заражении лентецом широким, дивертикулезе тонкого кишечника и синдроме слепой кишки (паразит и патогенные бактерии интенсивно потребляют витамин В<sub>12</sub>).

Симптомами авитаминоза В<sub>12</sub> являются макроцитарная анемия и фуникулярный миелоз (демиелинизация, набухание и деструкция аксонов в коре головного мозга и боковых канатиках спинного мозга). У больных возникают парестезия, расстройства равновесия и координации движений, угнетены сухожильные рефлексы. При прогрессировании авитаминоза присоединяются параличи, амнезия, нарушения зрения центрального происхождения, галлюцинации, деменция, эпизоды потери сознания.

Для медицинских целей витамин В<sub>12</sub> получают методом микробиологического синтеза. Препараты вводят парентерально. Прием цианокобаламина внутрь в составе поливитаминных средств показан только при его дефиците в пище.

Цианокобаламин и гидроксокобаламин вводят подкожно и внутримышечно, кобамамид - подкожно, внутримышечно и внутривенно. Гидроксокобаламин быстрее цианокобаламина превращается в коферментные формы, более прочно связывается с белками и дольше находится в организме. Препарат дезоксиаденозилкобаламина кобамамид обладает анаболическим, гепатопротективным и липотропным влиянием.

Профилактическое применение цианокобаламина оправданно у строгих вегетарианцев, при резекции желудка, синдроме мальабсорбции. Инъекции необходимы 1 раз в месяц.

Для лечения макроцитарной анемии цианокобаламин вводят в больших дозах через день или ежедневно в течение 6-12 мес. Больные с неврологическими осложнениями, тромбоцитопенией, лейкопенией требуют немедленного введения эритроцитарной массы,

цианокобаламина и фолиевой кислоты. При легких и среднетяжелых формах терапию можно отложить до постановки диагноза. Самочувствие улучшается через сутки, количество нормобластических эритроцитов ( $4,0-4,5$  млн/мм<sup>3</sup>) восстанавливается спустя 10-20 сут, функции нервной системы нормализуются через много месяцев. Витаминотерапия уменьшает в крови уровень свободного железа за счет его включения в гемоглобин.

Лечение цианокобаламином неэффективно при дефиците железа в организме, инфекциях, воспалительных заболеваниях, опухолях, гипотиреозе, почечной недостаточности.

Препараты витамина В<sub>12</sub> назначают при постгеморрагической железодефицитной и апластической анемии, диабетической нейропатии, невралгии тройничного и языкоглоточного нервов, радикулите, параличах, психических заболеваниях, гепатите и циррозе печени, в периоде выздоровления после тяжелой операции. У детей витаминотерапия показана при недоношенности, гипотрофии, болезни Дауна, церебральном параличе, метилмалоновой ацидурии. Кобамамид включают в комплексную терапию миокардиодистрофии и миокардита.

Гидрокобаламин нашел применение в качестве антидота при отравлении цианидами, например, в случаях передозировки нитропрусида натрия. Механизм антидотного действия - замена гидроксила на цианогруппу, при этом гидрокобаламин превращается в цианокобаламин (химический антагонизм).

Цианокобаламин хорошо переносится больными и лишь изредка вызывает побочные эффекты: рост количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, повышение свертывания крови, нервное возбуждение, тахикардию, боль в области сердца, аритмию (вследствие гипокалиемии), аллергические реакции. Гидрокобаламин меньше цианокобаламина увеличивает свертывание крови. В эксперименте установлена способность цианокобаламина стимулировать развитие опухолей и лейкоза. Гидрокобаламин и кобамамид не обладают канцерогенными свойствами.

Препараты витамина В<sub>12</sub> противопоказаны при тромбозах, тромбоэмболии, эритроцитозе, инфаркте миокарда, доброкачественных и злокачественных новообразованиях, оптической атрофии Лебера.

#### ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фолиевая кислота была открыта английскими учеными. В 1932 г. Люси Уиллс описала лечебный эффект гидролизата дрожжей при макроцитарной анемии у индийских женщин в Бомбее. Гидролизат содержал фолиевую кислоту (от лат. *folium* - «лист»). В 1941 г. Генри Митчелл выделил фолиевую кислоту (витамин В<sub>9</sub>) из листьев шпината.

Средняя суточная потребность в фолиевой кислоте - 50 мкг, она возрастает при беременности (до 400-800 мкг), кормлении грудным молоком (до 300-600 мкг), гемолитической анемии, выздоровлении после тяжелых операций. Дети в первом полугодии жизни должны получать 40 мкг/сут, во втором - 20 мкг/сут, в возрасте с 2 до 12 лет - 200 мкг/сут фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, овощах, фруктах, злаках, бобах, сыре, печени, дрожжах, синтезируется микрофлорой кишечника. При кулинарной обработке продуктов может разрушаться до 90% витамина.

По химической структуре фолиевая кислота - птероилглутаминовая кислота. Основную часть ее молекулы составляет птеридиновое кольцо, связанное метиленовым мостиком с ПАБК. В свою очередь, ПАБК соединена амидной связью с L-глутаминовой кислотой.

#### Фармакокинетика

В пище фолиевая кислота находится в форме полиглутамата. Отщепление остатков глутаминовой кислоты катализирует фермент слизистой оболочки тонкого кишечника - фолатдеконьюгаза (птероил-γ-глутамилкарбокисептидаза). Ее активность снижается при хроническом алкоголизме, тропическом и нетропическом спру (от англ. *sprue*).

В энтероцитах фолиевая кислота сначала восстанавливается дигидрофолатредуктазой в ТГФ, затем, присоединяя метил, превращается в 5-СН<sub>3</sub>ТГФ, поступающий в кровь. 5-СН<sub>3</sub>ТГФ участвует в энтерогепатической циркуляции.

В крови ТГФ и в меньшей степени 5-СН<sub>3</sub>ТГФ связываются с альбуминами (60-70%). Концентрация фолатов в крови составляет 420 нг/мл, при концентрации ниже 4 нг/мл возникают симптомы авитаминоза. Общее содержание фолатов в организме - 5-10 мг

(наибольшее количество находится в печени и спинномозговой жидкости). Фолиевая кислота элиминируется почками.

Дефицит фолиевой кислоты возникает при заболеваниях кишечника и печени, злоупотреблении алкоголем, гемолитической анемии. Всасывание фолиевой кислоты нарушают противозачаточные и противоэпилептические средства (фенитоин, фенобарбитал, примидон). Последние как индукторы метаболизма также ускоряют инактивацию фолиевой кислоты в печени. Метотрексат и триметоприм ингибируют дигидрофолатредуктазу.

Фолиевая кислота активно транспортируется через плаценту к плоду, создавая концентрацию в его плазме и эритроцитах соответственно в 5 и 2 раза более высокую, чем в плазме и эритроцитах матери. Витамин выделяется с грудным молоком в количестве 50-60 мкг/л.

Механизм действия, применение

ТГФ играет роль акцептора одноуглеродных остатков. Они присоединяются к азоту в положении 5 и 10 птеридина или образуют мостик между этими атомами азота с формированием нового пятичленного кольца.

Наиболее важные коферментные формы ТГФ приведены в табл. 44-1.

Таблица 44-1. Коферментные формы тетрагидрофолата

Оз	ад	ещество
5		Метилтетрагидрофолат
5		Полииниевая кислота (цитроворум-р)
5	Н	Формилиминотетрагидрофолат
10		10-формилтетрагидрофолат
10	Н	5-метилтетрагидрофолат
5		5,10-метенилтетрагидрофолат
5		5,10-метилентетрагидрофолат

Фолиевая кислота катализирует многие биохимические реакции:

- превращение гомоцистеина в метионин (5-СН<sub>3</sub>ТГФ отдает метил, используя витамин В<sub>12</sub> в качестве кофактора);
- трансформацию серина в глицин (ТГФ, присоединяя группу -СН<sub>2</sub> от серина, образует 5,10-метилентТГФ, участвующий в синтезе компонента ДНК - тимидинмонофосфата);
- метаболизм гистидина (ТГФ служит акцептором формилиминовой группы при переходе формилиминоглутаминовой кислоты в глутаминовую);
- включение атомов углерода в кольцо пуриновых оснований (глицинамид рибонуклеотид присоединяет группу -СНО от 5,10-метенилТГФ, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид получает группу -СНО от 10-формилТГФ).

Симптомы авитаминоза фолиевой кислоты: макроцитарная анемия, лейкопения, диарея, потеря массы тела. Неврологические расстройства ограничиваются раздражительностью, сонливостью, ухудшением памяти.

Макроцитарная анемия у добровольцев, получавших пищу, лишенную фолиевой кислоты, развивалась через 10-12 нед - раньше, чем при недостатке витамина В<sub>12</sub>.

В медицинской практике используют синтетический препарат фолиевой кислоты для приема внутрь. Она входит также в состав многих поливитаминных средств.

Для профилактики авитаминоза фолиевую кислоту назначают недоношенным детям, а также при беременности, грудном и искусственном вскармливании, парентеральном питании, гемолитической и постгеморрагической железодефицитной анемии, приеме антибиотиков и сульфаниламидов.

Лечебное применение фолиевой кислоты одновременно с цианокобаламином необходимо при макроцитарной анемии и спру.

При адекватном лечении фолиевой кислотой пациентов с макроцитарной анемией эритропоэз нормализуется через 48 ч, ретикулоциты появляются спустя 3 сут. Кроме того, значительно уменьшается концентрация свободного железа в крови, прекращается диарея.

Макроцитарная анемия у больных цингой резистентна к лечению фолиевой кислотой и цианокобаламином.

Препарат фолиевой кислоты - кальция фолиат вводят внутримышечно и внутривенно для коррекции токсических эффектов противоопухолевого средства метотрексата.

При приеме внутрь фолиевая кислота малотоксична (не оказывает побочного действия в дозе 15 мг). Изредка она вызывает диспепсические расстройства. Фолиевая кислота ослабляет противосудорожный эффект противосудорожных средств, что может стать причиной судорожных припадков у больных эпилепсией. Кальция фолиат противопоказан при макроцитарной анемии, вызванной авитаминозом В<sub>12</sub>.

## **Лекция 45. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА. ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА**

Железо - эссенциальный микроэлемент, структурный компонент гемоглобина и миоглобина, участвует в функционировании ферментов дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантных ферментов, процессах детоксикации (в составе цитохрома Р-450) и иммунитете (фагоцитоз, активность естественных киллеров, синтез иммуноглобулинов, комплемента, пропердина, лизоцима, интерферонов), регулирует активность ферментов ЦНС. Известно 75 ферментов, содержащих железо или нуждающихся в его присутствии для поддержания активности. Патогенная роль избытка железа связана с его участием в индукции перекисного окисления липидов, разрывов ДНК, мутагенезе и канцерогенезе.

Эмпирическое применение железа для лечения анемии было известно в глубокой древности. Врачи Древней Греции назначали прокаленное железо при слабости, чтобы придать больным силу бога войны Ареса. Железо считали символом этого бога. В Древнем Риме врач Авл Корнелий Цельс (I в. до н.э.) рекомендовал пациентам с увеличенной селезенкой пить воду, в которой кузнецы остужали раскаленное железо. Цельс установил, что у животных, получавших такую воду, значительно уменьшалась масса селезенки.

Современные подходы к медицинскому применению железа предложил в 1746 г. английский врач Томас Сиденхем (1624-1689). Он назначал больным анемией стальные опилки в красном вине. В 1832 г. французский врач Пьер Бло предложил для лечения хлороза (железодефицитной анемии у женщин) принимать пилюли, содержащие железа закисного сульфат и калия карбонат. В течение почти 100 лет потомки Бло рекламировали по всему свету «подлинные пилюли доктора Бло».

Потребность в железе и его кинетика

У взрослых мужчин ежедневная потребность в железе составляет около 1 мг, у женщин - 1,4 мг. В последнем триместре беременности и у детей потребность в железе повышается до 5-6 мг.

При нормальном сбалансированном питании в пище содержится 6 мг железа на 1000 ккал. Большое количество железа (>5 мг/100 г) находится в мясе, печени, яичных желтках, устрицах, пивных дрожжах, зародышах пшеницы, фасоли, орехах, сушеных фруктах. Меньше 1 мг железа в 100 г содержится в молоке и корнеплодах. Источником небольшого количества железа может быть стальная посуда.

Железо всасывается в двенадцатиперстной кишке (90%) и верхних отделах тонкого кишечника: у мужчин - 1 мг/сут, у женщин - 1,4 мг/сут. При дефиците железа в пище, истощении его депо, усилении эритропоэза всасывание железа возрастает до 3-4 мг/сут.

Механизмы всасывания гемового и негемового железа различаются. Гем, содержащий Fe<sup>2+</sup>, всасывается в неизменном виде с биодоступностью 40-50%. Всасывание увеличивают компоненты мясной пищи - пептиды, аминокислоты, витамин В<sub>12</sub>. В энтероцитах железо высвобождается из гема.

Негемовое железо характеризуется более сложным механизмом всасывания. Его биодоступность составляет 3-5%. При вегетарианском питании всасывание железа ухудшают фосфаты, фитины, танин. Всасывание негемового  $Fe^{2+}$  втрое выше, чем  $Fe^0$  и  $Fe^{3+}$ . Неионизированное железо окисляется в  $Fe^{2+}$  под влиянием соляной кислоты желудочного сока,  $Fe^{3+}$  восстанавливается в  $Fe^{2+}$  при участии транспортера с феррооксидазной активностью апикальной мембраны энтероцитов - цитохрома В. Восстановлению способствует аскорбиновая кислота.

Всасывание негемового железа связано с жизненным циклом энтероцитов - начинается в многопрофильных клетках-предшественниках крипт и завершается в зрелых энтероцитах верхней части ворсинок. В транспорте  $Fe^{2+}$  через апикальную мембрану участвуют поливалентный металлотранспортер и мобилферрин. В энтероцитах  $Fe^{2+}$  окисляется в  $Fe^{3+}$  белком гепестином. В транспорте  $Fe^{3+}$  через базолатеральную мембрану участвует ферропортин.

Энтероциты получают сигналы о потребности в железе от различных тканей. Основной сигнальной молекулой является гепсидин - полипептид печени из 25 аминокислот, содержащий дисульфидные связи. При высоком содержании железа в организме гепсидин, ингибируя металлотранспортер и ферропортин, тормозит всасывание железа. При дефиците железа синтез гепсидина в печени снижается, что по принципу отрицательной обратной связи стимулирует поступление железа в кровь. Синтез гепсидина тормозится при инфекции и воспалении, что создает дефицит железа.

Часть  $Fe^{3+}$  задерживается в энтероцитах в форме ферритина. Если железо ферритина не используется в течение 2-3 сут, то оно теряется при десквамации эпителия.

В крови железо транспортируется апотрансферрином -  $\beta_1$ -гликопротеином с молекулярной массой 76 кДа. Два атома  $Fe^{3+}$  связываются с двумя активными центрами апотрансферрина с образованием трансферрина (сидерофиллина). Две трети молекул апотрансферрина не участвуют в транспорте железа и составляют латентную связывающую емкость.

Трансферрин доставляет  $Fe^{3+}$  в костный мозг, ретикулоэндотелиальную систему, скелетные мышцы. В клетках трансферрин взаимодействует с трансферриновыми рецепторами, пиноцитозом погружается в цитоплазму и в кислой среде эндосом отщепляет железо. Кислую среду создает протонная АТФаза. Экспрессию рецепторов трансферрина повышают феррегуляторные белки, снижает - трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости. Известны 15 генетических вариантов апотрансферрина, приводящих к наследственной гипо- и атрансферринемии.

Общее количество железа в организме составляет 2-6 г (у мужчин - 50 мг/кг, у женщин - 37 мг/кг). Оно находится в гемоглобине ( $Fe^{2+}$ ), миоглобине ( $Fe^{2+}$ ), геминовых и негеминовых ферментах ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ), депонировано в составе ферритина ( $Fe^{3+}$ ), у кормящих женщин содержится в лактоферрине молока (табл. 45-1).

Таблица 45-1. Распределение железа в организме человека

Фракции железа	Количество железа, мг/кг массы	
	мужчины	женщины
Гемоглобин ( $Fe^{2+}$ )	1	8
Миоглобин ( $Fe^{2+}$ ) и железосодержащие ферменты ( $Fe^{2+}$ )		
Ферритин ( $Fe^{2+}$ )	3	

Молекула гема включает четыре атома  $Fe^{2+}$ , в 1 мл эритроцитов содержится 1,1 мг (20 мМ)  $Fe^{2+}$ . К геминовым ферментам относят цитохромы, каталазу, пероксидазу, к негеминовым - сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН-дегидрогеназу.

Ферритин - комплекс  $Fe^{3+}$  и белка апоферритина (24 субъединицы), присутствует в виде отдельных молекул или образует агрегаты. Внутри апоферритина помещается полость для полинуклеарного фосфата гидроокиси железа. Одна молекула ферритина депонирует 4000 атомов  $Fe^{3+}$ . Агрегаты ферритина, видимые в световом микроскопе, получили название «гемосидерин». Он накапливается в ретикулоэндотелиальной системе, гепатоцитах, поджелудочной железе, скелетных мышцах, суставах при избытке железа в организме.

Ежедневно из стареющих эритроцитов в фагосомах макрофагов высвобождается 30-40 мг железа. Из этого количества 80% переносится трансферрином в костный мозг для включения в гемоглобин новых эритроцитов, остальное железо депонируется в составе ферритина и переходит в эритроциты по мере необходимости. Ферритин может полностью обеспечивать железом мужчин в течение 1,5-2, женщин - 1-1,5 лет. При нарушении созревания эритроцитов у больных макроцитарной и апластической анемией большая часть железа оказывается в ферритине.

Две трети железа экскретируется кишечником (с желчью, эпителием), одна треть - почками. Мужчины теряют 1 мг железа в сутки (при дефиците железа в пище - 0,5 мг/сут, при избытке - 1,5-2,0 мг/сут). У женщин потери железа увеличиваются до 1,5-2 мг/сут вследствие менструаций. На построение тканей плода расходуется около 600 мг железа, с грудным молоком выделяется 20-30 мг/мес.

Причины анемии: кровопотеря вследствие хронических желудочных, кишечных, легочных, почечных, маточных кровотечений, лечения гемодиализом или постоянного донорства; нарушение всасывания железа при резекции желудка, кишечника и синдроме мальабсорбции; дефицит апотрансферрина. Реже к анемии у взрослых людей приводит недостаток железа в пище. Железодефицитная анемия возникает у недоношенных детей и при вскармливании новорожденных коровьим молоком. Отрицательный баланс железа в организме сопровождается:

- уменьшением содержания железа в эритроцитах и ферритине;
- снижением количества трансферрина;
- нарушением функций железозависимых ферментов;
- накоплением протопорфирина в эритроцитах.

Лечение препаратами железа

Всем больным железодефицитной анемией показано патогенетическое лечение препаратами железа (рис. 45-1). Следует подчеркнуть ошибочность мнения о возможности коррекции дефицита железа с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа. Это - миф в представлении о ведении больных железодефицитной анемией.

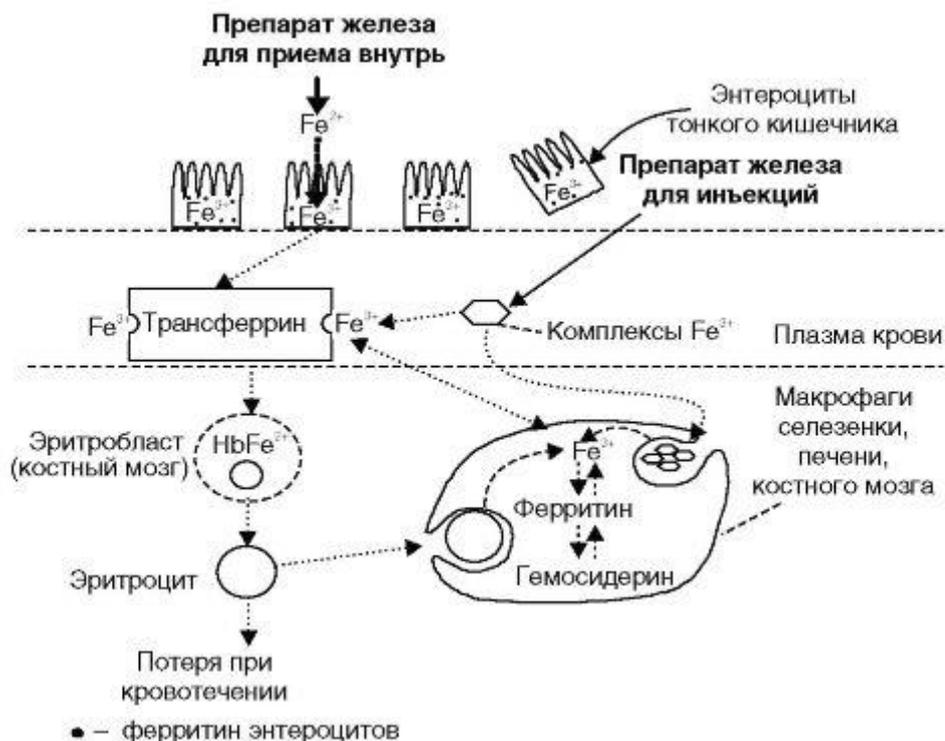


Рис. 45-1. Фармакокинетика препаратов железа для приема внутрь и инъекций

В медицинской практике используют соли железа и его неионные комплексы с гидроксиполимальтозой. Информация о препаратах железа представлена в табл. 45-2. Своевременная верификация железодефицитной анемии и обнаружение ее причины, адекватное патогенетическое лечение препаратами железа с оптимальной фармакокинетикой, высокой

клинической эффективностью и хорошей переносимостью позволяют устранить анемический синдром и обеспечить достаточное качество жизни у данной категории пациентов.

#### Препараты железа для приема внутрь

Биодоступность железа при приеме его препаратов внутрь составляет 10-15%, при анемии она может увеличиваться втрое. Лучше всасываются неионные комплексы железа. Серин, аскорбиновая и фолиевая кислоты, цианокобаламин увеличивают поступление железа в кровь.

При железодефицитной анемии средней степени тяжести ежедневное поступление в костный мозг железа в количестве 60 мг обеспечивает усиление эритропоэза в 2-3 раза. Взрослым больным обычно назначают железо внутрь по 100-300 мг/сут. Применение более высоких доз не имеет смысла, так как всасывание железа при этом не увеличивается. При выборе препаратов железа следует ориентироваться на содержание в них элементарного железа.

Об эффективности лечения судят по увеличению в крови количества ретикулоцитов и эритроцитов, содержания гемоглобина (на 1-2 г/л за сутки), цветного показателя. Определяют также объем эритроцитов, показатель их анизоцитоза и содержание гемоглобина, уровень в крови железа, ферритина, трансферрина и его растворимых рецепторов, железосвязывающую емкость крови. Самочувствие больных улучшается через 3-4 сут, число ретикулоцитов повышается через 7-10 сут, количество эритроцитов и содержание гемоглобина восстанавливаются спустя 3-4 нед (у некоторых больных - через 6-8 нед). В последующие 3-6 мес принимают препараты железа в поддерживающей дозе (60-100 мг/сут) для пополнения ресурсов ферритина.

Препараты железа принимают за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, таблетки, капсулы и драже проглатывают, не разжевывая. Не сочетают с солями кальция, фосфатами, тетрациклином, хлорамфениколом, фтор-хинолонами, а также с молоком, молочными продуктами, чаем, кофе, яйцами, хлебными злаками, бобовыми, содержащими ионы кальция и фитиновую кислоту.

Таблица 4S-2. Препараты железа

препарат	форма выпуска	содержание элементарного железа	другие ингредиенты
препараты железа для приема внутрь			
препараты железа закисного (Fe <sup>2+</sup> ) сульфата			
Железа сульфат (гемоферонглатум <sup>®</sup> )	драже	05 мг	
Железа сульфат (тардиферон <sup>®</sup> )	таблетки энтерированного действия	0 мг	аскорбиновая кислота, протеоза
Железа сульфат+ [аскорбиновая кислота] (сорбифер дурулес <sup>®</sup> )	таблетки	00 мг	аскорбиновая кислота
Железа сульфат+ [аскорбиновая кислота] (ферроплекс <sup>®</sup> )	драже	0 мг	аскорбиновая кислота
Железа сульфат+серин (феррин <sup>®</sup> )	капсулы	4,5 мг	L-серин
	сироп	4 мг/5 мл	L-серин, глюкоза, гоза
	таблетки	8 мг/мл	L-серин, глюкоза, гоза, калия сорбат
Железа сульфат+серин+фолиевая кислота (актиферрин композитум <sup>®</sup> )	капсулы	4,5 мг	L-серин, фолиевая кислота
Железа сульфат+фолиевая кислота (гинотардиферон <sup>®</sup> )	таблетки энтерированного действия	0 мг	фолиевая кислота, протеоза
Железа сульфат+фолиевая кислота+цианокобаламин	капсулы	7 мг	фолиевая кислота, цианокобаламин

офольгамма <sup>а</sup> )			
оливитамины+минералы ольс <sup>а</sup> )	апсулы	5 мг	скорбиновая, теновая кислоты, рлавин, тиамин, доксин

Окончание табл. 45-2

препараты железа закисного (Fe <sup>2+</sup> ) хлорида			
Селеза хлорид (гемофер <sup>а</sup> )	апли	4	
препараты железа закисного (Fe <sup>2+</sup> ) глюконата			
Селеза глюконат+марганца глюконат+медиа онат (тотема <sup>а</sup> )	аствор для приема ь в ампулах		арганца и меди онат, глюкоза
препараты железа закисного (Fe <sup>2+</sup> ) fumarата			
Селеза fumarат+фолиевая кислота (ферретаб, <sup>а</sup> )	апсулы	0	олиевая кислота
препараты железа окисного (Fe <sup>3+</sup> ) протеин сукцинилата			
ерлатум <sup>а</sup>	аствор	0 мл	ротеин сукцинилат
	успензия	0 мл	
еионные препараты железа окисного (Fe <sup>3+</sup> ) на основе гидроксиполимальтозного лекса			
Селеза [III] гидроксид полимальтозат тофер <sup>а</sup> , феррум лек <sup>а</sup> )	евательные тки	00	олимальтоза
	ироп	0 мл	
Селеза [III] гидроксид мальтозат+фолиевая кислота (мальтофер <sup>а</sup> )	евательные тки	00	олимальтоза, евая кислота
препараты железа окисного (Fe <sup>3+</sup> )			ля внутримышечного ния
Селеза [III] гидроксид полимальтозат ум лек <sup>а</sup> )	аствор	00 мл	олимальтоза
препараты железа окисного (Fe <sup>3+</sup> ) для внутривенного введения			
Селеза [III] гидроксид сахарозный комплекс фер <sup>а</sup> )	аствор	00 мл	ахароза

Неионные препараты Fe<sup>3+</sup> оказывают меньшее раздражающее влияние, не взаимодействуют с лекарственными средствами и пищей, быстрее включаются в трансферрин.

Лечебное действие железа значительно уменьшается при кровотечении. У пациентов с кровотечением количество ретикулоцитов растет без адекватного повышения уровня гемоглобина.

Профилактически препараты железа назначают беременным во II-III триместре (в дозе 15-30 мг/сут), в первые 6 нед грудного вскармливания, недоношенным новорожденным (в дозе 1-4 мг/сут), девушкам-подросткам в период становления менструаций, при хронической кровопотере, на фоне лечения макроцитарной анемии цианокобаламином и фолиевой кислотой.

Препараты железа для парентерального введения

Внутримышечные и внутривенные инъекции неионных комплексов железа проводят в стационаре при тяжелом течении анемии, анемии при язвенной болезни, воспалительных заболеваниях кишечника, резекции желудка и кишечника, спру, парентеральном питании, непереносимости соединений железа для приема внутрь, перед операцией в III триместре беременности. Парентеральное введение препаратов железа необходимо при лечении препаратами эритропозтина короткого действия, когда на 2-3 ч резко возрастает включение железа в эритроциты.

За 2-3 сут до перехода на парентеральное введение отменяют прием препарата железа внутрь. Максимальная доза железа - 100 мг/сут, так как это количество полностью насыщает апотрансферрин, а избыток оказывает токсическое влияние. Скорость наступления терапевтического эффекта при парентеральном введении железа такая же, как при назначении внутрь, однако количество ферритина восстанавливается быстрее.

#### Побочное действие препаратов железа

При приеме внутрь препараты солей железа снижают аппетит, вызывают абдоминальную боль, тошноту, рвоту, колики, диарею или запор (связывают сероводород). В просвете кишечника ионы железа денатурируют белки слизистой оболочки с развитием воспаления. Лечение железом в дозе 200 мг/сут сопровождалось диспепсическими расстройствами у 25%, при удвоении дозы - у 40% больных. Неионные комплексы железа меньше повреждают пищеварительный тракт.

Железо, образуя сульфид железа при реакции с сероводородом, окрашивает зубы, фекалии и реже мочу в черный цвет.

У детей длительный прием препаратов железа в больших дозах может вызывать рахит, так как нарушается ассимиляция фосфора.

При окислении  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  образуются свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление мембранных липидов, модификацию белков, ДНК и РНК. Неионные комплексы железа не провоцируют оксидативный стресс.

При внутримышечном введении препаратов железа возникает боль, образуются инфильтраты, в редких случаях развиваются паховая лимфаденопатия и даже злокачественные опухоли. Внутривенное вливание соединений железа вызывает у некоторых пациентов флебит, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, металлический привкус во рту, тахикардию, гипертермию, генерализованную лимфаденопатию, крапивницу, боль в мышцах и суставах. Серьезными осложнениями являются анафилактический шок (1 случай на 1 млн инъекций), энцефалопатия с судорожным синдромом, гемолиз, гемохроматоз, лейкоцитоз, патология почек.

Препараты железа противопоказаны при гипохромной анемии на фоне нормального или избыточного содержания железа в организме, нарушении утилизации железа в костном мозге (гемохроматозе, апластической и гемолитической анемии), лейкозе. Кроме того, парентеральное введение железа противопоказано при тяжелой коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, остром гломерулонефрите, активном пиелонефрите, гепатите, почечной и печеночной недостаточности, аллергических заболеваниях.

#### Отравление препаратами железа

Острое отравление железом протекает тяжело, особенно при парентеральном введении. У детей в возрасте 12-24 мес летальный исход может наступить при употреблении внутрь железа в количестве 1-10 г. Причиной отравления у детей иногда становится прием препаратов железа из домашней аптечки, оставшейся после беременности матери (капсулы и драже, содержащие железо, внешне напоминают конфеты).

Железо в токсической концентрации повреждает эндотелий, вызывает массивный гемолиз, паралич артериол и венул, падение АД, повышает проницаемость капилляров, уменьшает ОЦК. Железо активирует перекисное окисление липидов, ингибирует ферменты цикла трикарбоновых кислот, снижает pH крови.

В клиническом течении острой интоксикации различают четыре стадии:

- I - через 30-60 мин после приема возникают абдоминальная боль, рвота и диарея с кровью (вследствие диапедеза эритроцитов), бледность, цианоз, вялость, сонливость, ацидоз;
- II - в течение 8-16 ч состояние улучшается у 80% пострадавших;
- III - спустя 24 ч возникают сердечно-сосудистый коллапс, судороги, кома, возможен летальный исход;
- IV - через 1-2 мес развивается рубцевание с непроходимостью желудочно-кишечного тракта.

Для постановки диагноза определяют концентрацию железа в крови и содержимом желудка. Уровень железа в крови выше 3,5 мг/л свидетельствует об опасности для жизни пострадавшего.

Лечебные мероприятия при отравлении железом: неотложное внутримышечное или внутривенное введение антидотов - дефероксамина или натрия кальция эдетата, промывание желудка растворами натрия гидрокарбоната и дефероксамина, ликвидация шока, сосудистого коллапса, дегидратации, ацидоза. Адекватное лечение уменьшает летальность при отравлении железом с 45 до 1%.

Дефероксамин - производное гидроксамовой кислоты, комплексообразователь, впервые выделен как метаболит актиномицетов. Образует со свободным  $Fe^{3+}$  крови хелатный комплекс фероксамин, элиминируемый почками  $[R-NHON + Fe^{3+} \rightarrow (R-NHO^-)Fe^{3+} + H^+]$ . Дефероксамин не взаимодействует с  $Fe^{2+}$ -гемоглобина,  $Fe^{3+}$  трансферрина, железом дыхательных ферментов, а также с другими ионами.

Дефероксамин применяют также для лечения наследственного гемохроматоза, талассемии, сидероахрестической и апластической анемии. При этих заболеваниях страдает утилизация железа.

При талассемии нарушается образование белковой части гемоглобина, при сидероахрестической анемии - синтез порфириновых колец гема. Это создает избыток свободного железа, которое депонируется в ферритине. Возникает опасность гемосидероза легких, печени, поджелудочной железы, кожи. Гемосидероз усугубляется частыми гемотрансфузиями, неоправданным парентеральным введением препаратов железа.

Дефероксамин у отдельных больных вызывает крапивницу и сыпь, при его быстром внутривенном вливании возможен сосудистый коллапс. Длительное назначение препарата требует систематического контроля зрения из-за риска возникновения катаракты. Дефероксамин противопоказан при беременности.

#### ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

В процессе костномозгового кроветворения ежедневно образуется более 200 млрд клеток. При необходимости продукция клеток крови может возрасть во много раз. Зрелые клетки крови образуются из небольшого числа предшественников. Для их пролиферации и дифференцировки необходимы клеточные и гуморальные факторы: фактор стволовых клеток, эритропоэтин, тромбопоэтин, интерлейкины, гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (табл. 45-3).

Факторы роста клеток миелопоэза и лимфопоэза имеют строение гликопротеинов, синтезируются в костном мозге и периферических тканях, действуют в очень малых концентрациях на одну или несколько коммитированных (унипотентных) клеточных линий.

Таблица 45-3. Гемопоэтические факторы роста

Гемопоэтические факторы	Функции
Эритропоэтин	стимулирует пролиферацию и созревание клеток-предшественников миелопоэза, повышает продукцию эритроцитов
Фактор стволовых клеток	стимулирует ранние полипотентные и коммитированные стволовые клетки, увеличивает число и размеры колоний в культуре клеток как синергист эритропоэтина, интерлейкинов-1, -3, -6, гранулоцитарно-макрофагального и моноцитарного колониестимулирующих факторов, совместно с интерлейкином-7 активизирует образование В-лимфоцитов, вызывает пролиферацию тучных клеток и меланоцитов
Интерлейкины-4, -5, -7, -12	активируют пролиферацию и функции Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, дендритных киллеров и киллеров, активируемых цитокинами
Интерлейкины-3, -5, -6, -9, -11	увеличивают образование колоний эритроцитов, гранулоцитов и макрофагов как синергисты других гемопоэтических факторов роста, участвуют в многочисленных иммунологических процессах (в частности, ускоряют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов), интерлейкины-6 и -11 стимулируют рост и дифференцировку мегакариоцитов и образование тромбоцитов

Окончание табл. 45-3

Интерлейкин-5	контролирует жизнеспособность и дифференцировку лимфоцитов
---------------	--

Интерлейкин-6	повышает пролиферацию миеломных клеток
Интерлейкин-8	повышает миграцию нейтрофилов и базофилов
Интерлейкины-8, -10	участвуют в многочисленных иммунологических процессах, оказывая регуляцию функций Т- и В-лимфоцитов
Гранулоцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор (GM-CSF)	увеличивает образование колоний гранулоцитов, макрофагов и мегакариоцитов, продукцию нейтрофилов и моноцитов как синергист фактора стволовых клеток, интерлейкинов-1, -3, -6. Повышает миграцию и цитотоксичность нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов/макрофагов, их фагоцитарную активность, продукцию в этих клетках пероксидазного оксидного аниона. Препятствует пропитыванию легочных сосудов белками
Гранулоцитарный стимулирующий фактор (G-CSF)	повышает образование колоний гранулоцитов и продукцию нейтрофилов, увеличивает фагоцитарную функцию и цитотоксичность нейтрофилов
Моноцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор (M-CSF)	стимулирует образование колоний предшественников макрофагов, активизирует функции макрофагов, у эмбриона участвует в формировании остеобластов в костях для размещения в ней костного мозга
Тромбопоэтин (ТРО)	стимулирует образование колоний мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов

#### Препараты эритропоэтина

Эритропоэтин - не единственный, но наиболее важный фактор роста, регулирующий эритропоэз. При его недостатке развивается тяжелая анемия.

Эритропоэтин образуется в перитубулярных фибробластах коркового слоя почек (эпоциты), 10% продуцируется в гепатоцитах и фибробластоподобных клетках Ито печени. У плода и новорожденных преимущественным источником эритропоэтина является печень.

Эритропоэтин - кислый гликопротеин, подвергается гликозилированию, что увеличивает устойчивость и продолжительность циркуляции в крови. В почках образуется смесь различных изоформ эритропоэтина с неодинаковым числом свободных сиаловых кислот в боковых цепях. Самой высокой эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. Молекулярная масса эритропоэтина - 30,4 кДа.

В норме в крови определяются следы эритропоэтина (0,01-0,03 МЕ/ мкл). При анемии недостаточное снабжение почек кислородом повышает продукцию эритропоэтина в 1000 раз и более. Гипоксический стимул воспринимается специфическими сенсорными клетками проксимальных извитых канальцев почек. Они образуют фактор- $\alpha_1$ , активирующий ген эритропоэтина.

Эритропоэтин связывается с двумя молекулами рецептора на мембране клеток-предшественников эритропоэза. Рецептор представляет собой белок, имеет один пронизывающий мембрану домен, активизирует фосфорилирование протеинкиназ. Рецепторы эритропоэтина экспрессируются также в нейронах, сердце, эндотелии и гладких мышцах сосудов. Активация этих рецепторов обуславливает неэритропоэтические функции эритропоэтина. Период полуэлиминации эритропоэтина составляет 6-8 ч.

В 1977 г. эритропоэтин был выделен из мочи больного апластической анемией, в 1985 г. идентифицирован ген эритропоэтина. С 1987 г. препарат эритропоэтина применяют для лечения анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Рекомбинантные (генно-инженерные) препараты эритропоэтина эпоэтин-альфа и эпоэтин-бета идентичны нативному эритропоэтину. Они состоят из 165 аминокислот, имеют одинаковую аминокислотную последовательность, но отличаются степенью гликозилирования, состоят из изоформ 9-14. Период полуэлиминации препаратов эпоэтина - от 4-12 ч (при внутривенном вливании) до 13-28 ч (при подкожной инъекции).

Эпоэтин-альфа и -бета вводят подкожно или внутривенно 1-3 раза в неделю при анемии, вызванной недостаточностью эритропоэтина (хронические заболевания почек, гемодиализ, множественная миелома, ревматоидный артрит, недоношенность), а также для стимуляции

эритропоза при химиотерапии ВИЧ-инфекции и злокачественных опухолей, перед хирургическими операциями с ожидаемой высокой кровопотерей. Применение препаратов эпоэтина позволяет избежать переливания крови, снижает риск инфицирования, вызывает кардио- и нейропротективные эффекты, защищает от дегенерации нейроны головного мозга и сетчатки.

Терапевтический эффект эпоэтинов начинается через 1-2 нед, эритропоз полностью восстанавливается спустя 8-12 нед. Эпоэтины комбинируют с препаратами железа. Не реже 1 раза в неделю определяют уровень гемоглобина и ферритина, подсчитывают количество эритроцитов, постоянно измеряют АД. Рассчитывают индекс резистентности к эритропоэтину как соотношение еженедельной дозы эпоэтина (в МЕ/ кг массы тела) и концентрации гемоглобина (в г/дл). Индекс должен составлять не более 10 МЕ/кг/нед/г. Количество гемоглобина может спонтанно колебаться на 2,5 г/дл с длительностью цикла 8 нед, что заставляет изменять дозы эпоэтинов.

Препаратами эритропоэтина длительного действия являются дарбэпоэтин-альфа и эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль). В дарбэпоэтине-альфа количество остатков сиаловых кислот увеличено с 14 до 22, поэтому период его полуэлиминации втрое больше, чем период полуэлиминации эпоэтинов короткого действия. Эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль), полученный метоксипегилированием эпоэтина-бета, отличается наиболее длительным периодом полуэлиминации (130 ч). Препараты эритропоэтина длительного действия вводят подкожно или внутривенно при нефрогенной анемии. Дарбэпоэтин-альфа вводят в фазе коррекции анемии 1 раз в неделю, в фазе поддерживающей терапии - 1 раз в 2 недели. Пегилированный эпоэтин вводят 1 раз в 2 недели для лечения анемии и 1 раз в месяц с целью поддержания эффекта. Содержание гемоглобина сохраняется на постоянном уровне.

Серьезную проблему представляет резистентность к препаратам эритропоэтина у 10-20% больных. При резистентности приходится применять препараты эритропоэтина в высоких дозах, медленнее достигается целевой уровень гемоглобина. Причинами резистентности являются дисфункция щитовидной железы, дефицит железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и L-карнитина, гемолиз, накопление в организме алюминия, острые и хронические инфекции, воспаление, злокачественные новообразования (секрецию эритропоэтина, активность его рецепторов, усвоение железа и пролиферацию клеток-предшественников эритропоза подавляют С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$ ).

Резистентность к препаратам эритропоэтина неизбежно возникает при апластической анемии (костномозговой фиброз при гиперпаратиреозе, злокачественные процессы с поражением костного мозга). Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, расширяя сосуды, ослабляют гипоксический стимул для синтеза эритропоэтина. Они также устраняют активирующее влияние ангиотензина II на эритропоз, увеличивают плазменный уровень ингибитора пролиферации гемопоэтических предшественников - N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина.

В эксперименте и клинической практике изучают плейотропные эффекты эритропоэтина и его аналогов, лишенных эритропоэтической активности. При ХСН эритропоэтин высвобождает NO и активирует протеинкиназу В. Этот фермент представляет собой серинтреонинкиназу, активируется фосфатидилинозитол-3-киназой и ингибирует ферменты апоптоза - каспазы. При гипоксии эритропоэтин препятствует апоптозу эндотелия и гипертрофии миокарда, усиливает сокращения левого желудочка, улучшает коронарное кровообращение. При инфаркте миокарда эритропоэтин уменьшает активность каспаз, продукцию ядерного фактора-кВ, тормозит зависимое от него образование провоспалительных цитокинов - фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина-6, увеличивает продукцию противовоспалительного интерлейкина-10.

Мозговой эритропоэтин отличается от почечного низкой молекулярной массой и меньшим гликозированием. Его продукция усиливается при гипоксии, гипогликемии, стойкой деполяризации нейронов. Мозговой эритропоэтин тормозит апоптоз нейронов, продукцию в ЦНС провоспалительных цитокинов, стимулирует образование нейротрофических факторов, улучшает нейрогенез и мозговое кровообращение.

Препараты эритропоэтина не стимулируют продукцию антител и не вызывают серьезных аллергических реакций. У небольшого количества пациентов появляются кожная сыпь и боль в суставах как реакция на альбумин, присутствующий в препаратах эритропоэтина. При почечной недостаточности препараты эритропоэтина могут повышать АД, свертывание крови и вызывать судороги. Эти побочные эффекты обусловлены увеличением объема и вязкости крови из-за роста эритроцитарной массы. К повышению АД приводит также активация эритропоэтином РАС и продукции эндотелинов.

Противопоказания к применению препаратов эритропоэтина: гиперчувствительность, тяжелая артериальная гипертензия, апластическая анемия. Введение препаратов эритропоэтина не рекомендуют больным с тромбозом глубоких вен.

Препараты факторов роста миелоидных клеток

Гликопротеиновые факторы роста миелоидных клеток образуются в фибробластах, эндотелии, макрофагах и Т-лимфоцитах микроокружения гемопоэтических стволовых клеток. Стимулируют пролиферацию и дифференцировку одной или нескольких линий миелоидного ростка кроветворения, повышают функциональную активность зрелых гранулоцитов и моноцитов, защищают от бактериальной и грибковой инфекции. В медицинской практике используют гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный и тромбоцитарный колониестимулирующие факторы. Проходят клинические испытания фактор стволовых клеток и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Все эти факторы - рекомбинантные.

Препарат рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора молграмостим получают из культуры дрожжевых клеток. Он состоит из 127 аминокислот и идентичен естественному фактору (замещен лейцин в позиции 23, другие участки гликозилирования). В костном мозге молграмостим стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и мегакариоцитов. Повышает функциональную активность нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов/макрофагов крови: миграцию, фагоцитоз, продукцию супероксидных анионов, антител и цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1). Является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза. Период полуэлиминации молграмостима - 1-3 ч.

Молграмостим вводят подкожно и медленно внутривенно (в течение 3-6 ч) для стимуляции лейкопоэза при химиотерапии ВИЧ-инфекции и злокачественных опухолей, миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, пересадке костного мозга, тяжелых инфекционных заболеваниях. Лейкопоэз обычно восстанавливается через 2-4 сут. При аутогенной пересадке костного мозга молграмостим, сокращая продолжительность лейкопении, улучшает приживление трансплантата, снижает опасность инфекционных осложнений, хотя не изменяет выживаемости пациентов и не предупреждает рецидива злокачественной опухоли. Меньший лечебный эффект развивается при пересадке внутренних органов.

Побочное действие молграмостима: слабость, гипертермия, одышка, боль в костях и мышцах, анорексия, диспепсические расстройства, стоматит, гриппоподобный синдром, кожная сыпь. В первые дни лечения возможны приливы крови к голове, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность и аритмия. При длительном лечении возникает опасность повреждения капилляров с развитием периферических отеков, экссудативного перикардита и плеврита.

Молграмостим противопоказан при гиперчувствительности, миелоидном лейкозе, заболеваниях легких, аутоиммунной патологии.

Препарат рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора филграстим - гликопротеин из 175 аминокислот. В отличие от естественного фактора, не подвергается гликозилированию, имеет дополнительный метионин. В костном мозге филграстим ускоряет пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, выход нейтрофилов в периферическую кровь. Активирует фагоцитоз, повышает цитотоксичность нейтрофилов. Гидролизует до олигопептидов, которые выводятся с мочой. Период полуэлиминации филграстима составляет 3,5 ч.

Филграстим вводят подкожно или быстро внутривенно при врожденной, периодической, злокачественной лейкопении, а также для коррекции лейкопении при химиотерапии ВИЧ-

инфекции и злокачественных опухолей, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга. Факторы роста используют для получения гемопоэтических стволовых клеток, чтобы вводить их больным после интенсивной миелосупрессивной терапии.

Побочные эффекты возникают в 30% случаев как у пациентов, так и у доноров костного мозга. Филграстим может вызывать боль в позвоночнике, костях таза, бедрах и ребрах, остеопороз, обратимый лейкоцитоз, спленомегалию, дизурические нарушения, гематурию, головную боль, раздражение в месте подкожных инъекций, аллергические реакции, редко - тромбозы и некротизирующий васкулит кожи. Боль в костях проходит через 2-3 сут после отмены. В отдаленные сроки после применения филграстима возникает опасность рецидивов гемобластоза. Известны случаи гемобластозов у доноров.

Близкий к филграстиму препарат - ленограстим.

Филграстим и ленограстим противопоказаны при гиперчувствительности, тяжелой врожденной лейкопении, миелоидном лейкозе, цитогенетических аномалиях, заболеваниях печени и почек. Все гемопоэтические факторы роста не применяют при беременности и вскармливании грудным молоком.

Стимулятором тромбоцитопоэза является элтромбопаг, стимулирующий продукцию мегакариоцитов. Он активирует тромбопоэтиновый рецептор на клетках мегакариоцитарной линии. Элтромбопаг принимают внутрь при иммунной тромбоцитопении.

## **Раздел VII. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

### **Лекция 46. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА**

НПВС оказывают противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие. Их основным эффектом является неспецифический противовоспалительный - способность подавлять воспаление любой этиологии. Для парацетамола характерно только жаропонижающее и анальгетическое действие.

Салицилаты содержатся в коре ивы (*Salix alba*). Великий врач Древней Греции Гиппократ (ок. 460-377 гг. до н.э.) рекомендовал применять кору ивы для лечения лихорадки и уменьшения боли при родах. Римский врач Авл Корнелий Цельс (I в. до н.э.) описал четыре классических признака воспаления (гиперемию, повышение местной температуры, боль и отек) и использовал экстракт коры ивы для облегчения этих симптомов. Об обезболивающих свойствах коры ивы сообщали Плиний Старший (24-79 гг. н.э.) и Клавдий Гален (130-200 гг. н.э.).

В 1827 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин. В 1838 г. экстрагирована салициловая кислота, в 1860 г. осуществлен ее синтез. Русский врач С.П. Боткин (1832-1889) одним из первых в мире стал назначать салициловую кислоту при остром ревматизме. В 1897 г. молодой химик компании «Bayer» Феликс Хоффман синтезировал ацетилсалициловую кислоту. Он создал новое лекарственное средство по просьбе своего отца, который, страдая ревматоидным артритом, плохо переносил чрезвычайно горький экстракт коры ивы. Спустя 30 лет ацетилсалициловая кислота получила широкое распространение. Главный фармаколог компании «Bayer» Герман Дресер предложил название «аспирин<sup>▲</sup>». Слово «аспирин» состоит из греческой приставки *a*, обозначающей отрицание и латинского названия растений рода *Spirea*, содержащих салицилаты. Это указывает на синтетическое происхождение вещества. В конце XIX в. синтезированы и применены амидопирин, метамизол натрия (анальгин<sup>▲</sup>) и парацетамол. С 1949 г. для лечения ревматического артрита стали использовать фенилбутазон. В 1963 г. в практику ревматологии был введен индометацин. В 1950 г. аспирин<sup>▲</sup> включен в книгу рекордов Гиннеса как самый популярный препарат. Амидопирин<sup>8</sup> в медицинской практике не применяют в связи с опасностью образования канцерогенных продуктов при взаимодействии с нитрозаминами кишечника. В США метамизол натрия запрещен с 1977 г. из-за высокого риска миелотоксических осложнений вплоть до агранулоцитоза.

Арсенал НПВС насчитывает более 20 лекарственных средств и около 200 созданных на их основе моно- и многокомпонентных препаратов (выпускают в таблетках, капсулах, суппозиториях, мазях, кремах, гелях, лосьонах, каплях в глаз, растворах для инъекций). Ежегодно в мире НПВС принимают более 300 млн человек, из них 200 млн приобретают препараты без рецепта врача. В России доля НПВС занимает 30% фармацевтического рынка, их получают 20% больных терапевтического стационара. Одна треть населения нашей планеты хотя бы 1 раз в жизни принимала НПВС.

НПВС классифицируют по химической структуре. Сведения о них представлены в табл. 46-1.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

### Противовоспалительное действие

НПВС подавляют альтеративную и экссудативную фазы воспаления, слабее глюкокортикоидов уменьшают пролиферацию соединительной ткани. Большинство НПВС как органические кислоты накапливаются в кислой среде очага воспаления, где оказывают прямое влияние на биохимические процессы. Проникновению препаратов в воспаленную ткань способствует повышенная проницаемость капилляров.

### Уменьшение биосинтеза простагландинов

В 1971 г. профессор фармакологии Королевского колледжа хирургов в Лондоне Джон Роберт Вейн открыл, что НПВС обратимо или необратимо ингибируют ЦОГ различных тканей и таким образом уменьшают продукцию простагландинов. За исследования в области химии и биохимии простагландинов Вейн и шведские ученые Суне Бергстрем и Бенгт Самуэльсон в 1982 г. были удостоены Нобелевской премии.

Таблица 46-1. Нестероидные противовоспалительные средства

Лекарственное средство	время действия, часы	период элиминации	активные группы	пути введения	обочные эффекты			
					гастродуоденальное действие	гепатотоксичность	нефротоксичность	диурез
Производные салициловой кислоты (салицилаты)								
Ацетилсалициловая кислота	0-1	0,25	салициловая кислота	нутрь	++	++		
Производные пиразолидиндиона								
Фенилбутазон	8-12	0-100	ксифенбутазон	нутрь	+	++	++	+
Производные индолуксусной кислоты								
Индометацин	0			нутрь, ректально	+	++	++	+
Производные фенилалкановых кислот								
Цеклофенак	9			нутрь				
Никлофенак	9	3		нутрь, перорально, внутримышечно, внутривенно				
Бупрофен	9	3		нутрь, перорально, внутривенно			+	
Кетопрофен	9	5		нутрь, перорально, внутримышечно, внутривенно	+			

Продолжение табл. 46-1

Лекарственное средство	время действия, часы	период элиминации	активные группы	пути введения	обочные эффекты
------------------------	----------------------	-------------------	-----------------	---------------	-----------------

средство	М	сэлиминаци	олиты		льцерог	епатотоксиче	ефротоксич	ПИ
екскетоп	9	7		нутрь, имышечно, ивенно				
апроксен	9	2-15		нутрь		+		
лурбипр	9	4		нутрь				
<b>ксикамы</b>								
орноксик	7			нутрь, имышечно, ивенно	++			
елоксика	9	0		нутрь, льно,внутримышеч				
ироксика	9	5		нутрь, ректально	++			
<b>редства, содержащие сульфонамидную группу</b>								
имесулид	9	3	идроксиниме	нутрь				
елекокси	7	12		нутрь			+	
торикокс	2	2		нутрь				

Окончание табл. 46-1

лекарстве средство	в	сериод лиминации,	ктивные олиты	пути ния	обочные эффекты			
					льцерог	епатотоксиче	ефротоксич	ПИ
	ы,				действие			на
<b>роизводные п-аминофенола*</b>								
арацета	0-		-ацетил-п- семихинонимин	нутрь, льно		++		
<b>редства различного химического строения</b>								
еторолак	9	6		нутрь, имышечно, ивенно	++	+	+	

Примечание: \* парацетамол оказывает жаропонижающее и анальгетическое действие

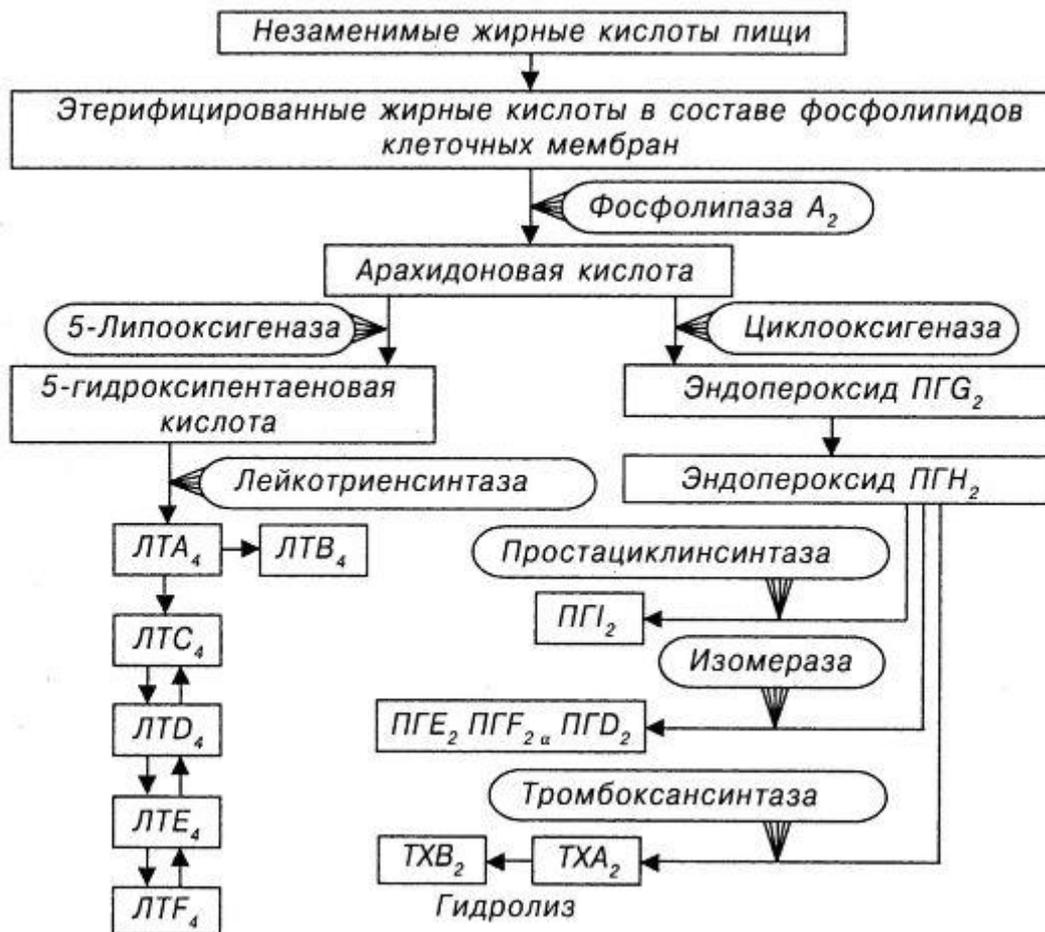


Рис. 46-1. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на метаболизм арахидоновой кислоты. ЛТ - лейкотриены; ПГ - простагландины

Фосфолипиды клеточных мембран под влиянием фосфолипазы А<sub>2</sub> высвобождают арахидоновую кислоту, которая затем подвергается окислению и циклизации в эндопероксиды (простагландины G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>) ферментом ЦОГ<sup>1</sup>. Дальнейшее превращение нестабильных эндопероксидов в стабильные простагландины катализирует изомераза (рис. 46-1).

Известно несколько изоферментов ЦОГ, кодируемых различными генами. ЦОГ-1 как структурный (конституциональный) фермент постоянно присутствует в ЭПР клеток (за исключением эритроцитов). Она участвует в продукции простагландинов, регулирующих физиологические процессы, например катализирует образование простаглицина

(вазодилатора и антиагреганта), гастропротективных простагландинов, а также простагландинов, повышающих почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, выведение ионов и воды (табл. 46-2).

Таблица 46-2. Рецепторы и эффекты простагландинов и тромбоксана

эйкозаноиды	рецептор	эффекторный механизм	эффекты
простагландины	P <sub>1</sub>	↑ концентрации и DAG	окращение мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта, натрийуретический эффект, передача болевых импульсов
	P <sub>2</sub>	↑ концентрации IP (G <sub>s</sub> )	ослабление мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта, расширение сосудов
	P <sub>3</sub>	↑ концентрации цАМФ (G <sub>i</sub> ) ↑ концентрации DAG (G <sub>q</sub> )	окращение мышц бронхов, матки, уменьшение секреции желудочного сока, повышение секреции альвеолярной слизи в составе желудочного сока, торможение липолиза, снижение выделения медиаторов в ЦНС, натрийуретический и пирогенный эффекты
	P <sub>4</sub>	↑ концентрации IP (G <sub>s</sub> )	ослабление гладких мышц

простагланди	Р	концентрации ДАГ ( $G_q$ )	ужение сосудов, сокращение матки
простагланди	Р	концентрации $\Phi$ ( $G_s$ )	аспирение сосудов, антиагрегантный эффект, абление матки и мышц желудочно-кишечного тракта
ростацikli остагландин	Р	концентрации $\Phi$ ( $G_s$ )	аспирение сосудов, антиагрегантный эффект
ромбоксан	Р	концентрации ДАГ ( $G_q$ )	ужение сосудов, агрегация тромбоцитов

*Примечания.* ↑ - повышение; ↓ - снижение; ИФ<sub>3</sub> - инозитолтрифосфат; ДАГ - диацилглицерол; цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; G - G-белок.

Фермент ЭПР и ядерной мембраны ЦОГ-2 является структурным только в головном мозге, почках, костях, репродуктивной системе у женщин (регулирует овуляцию). Активность ЦОГ-2 в 10-80 раз возрастает при воспалении, что втрое повышает уровень простагландинов в воспаленной ткани. Индукторами ЦОГ-2 являются цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), бактериальные липополисахариды, ингибиторами - глюкокортикоиды и интерлейкин-4.

Образуемые под влиянием ЦОГ-2 простагландины участвуют в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. Простагландин  $E_2$ , расширяя артериолы, увеличивает приток крови в зону воспаления. Напротив, простагландин  $F_{2\alpha}$  суживает вены и затрудняет отток крови. В результате расширяются капилляры очага воспаления, возрастает их проницаемость, развивается экссудация. Кроме того, простагландины потенцируют действие других медиаторов воспаления - гистамина, серотонина, брадикинина, увеличивают выход ферментов лизосом, активируют ферменты резорбции костной ткани - коллагеназу и металлопротеиназы. В пораженных суставах больных ревматоидным артритом экспрессия ЦОГ-2 возрастает в капиллярах синовиальной оболочки, синовиоцитах, хондроцитах и лейкоцитах клеточного инфильтрата. Возможно, простагландин  $E_2$ , синтезируемый под влиянием ЦОГ-2 в суставном хряще, выполняет хондропротективную функцию.

<sup>1</sup> На первом этапе ЦОГ за счет бисоксигеназной активности превращает арахидоновую кислоту в простагландин  $G_2$ , затем из нестабильного простагландина  $G_2$  в пероксидазной реакции образуется простагландин  $H_2$ .

Активный центр ЦОГ локализован в узкой части гидрофобного канала, сформированного  $\alpha$ -спиралью в пределах клеточной мембраны. Это облегчает взаимодействие арахидоновой кислоты с ферментом. Участок связывания арахидоновой кислоты содержит в положении 385 тирозин, который окисляется в процессе образования эндопероксидов. Пространственная кристаллографическая структура изоферментов ЦОГ различается. В составе ЦОГ-1 находится заряженный остаток аргинина, обеспечивающий высокий аффинитет к большинству НПВС. ЦОГ-2 имеет более широкий и гибкий гидрофобный канал и дополнительную внутреннюю полость, созданную валином.

НПВС по конкурентному типу вытесняют арахидоновую кислоту из верхней части канала, при этом ацетилсалициловая кислота необратимо ацетирует серин в положении 530 ЦОГ-1 и в положении 516 ЦОГ-2.

Противовоспалительный эффект НПВС обусловлен блокадой ЦОГ-2. Индекс ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет для индометацина - 30, диклофенака - 2,2, мелоксикама - 0,33, нимесулида - 0,2, целекоксиба и эторикоксиба - 0,001. Таким образом, неселективные НПВС сильнее подавляют ЦОГ-1, что нарушает свертывание крови, функции почек и оказывает нежелательное влияние на пищеварительный тракт. Ацеклофенак в малых дозах, мелоксикам, нимесулид более селективно ингибируют ЦОГ-2, взаимодействуя ригидной боковой цепью с дополнительной полостью этого изофермента. Нимесулид образует с ЦОГ-1 быстродиссоциирующий комплекс, но стабильно блокирует ЦОГ-2. Максимально выраженным селективным влиянием на ЦОГ-2 обладают целекоксиб и эторикоксиб. Их полярная сульфонамидная группа неконкурентно блокирует активный центр ЦОГ-2, находящийся в боковой полости фермента.

Корреляция между противовоспалительным влиянием НПВС и снижением активности ЦОГ прослеживается не во всех случаях. Противовоспалительные дозы ацетилсалициловой кислоты

и индометацина значительно выше доз, в которых они ингибируют синтез простагландинов. В эксперименте ацетилсалициловая кислота и индометацин при введении в малых дозах в боковые желудочки головного мозга подавляют воспалительный отек конечностей. Это свидетельствует в пользу центральных нейрогенных механизмов противовоспалительного эффекта.

Парацетамол ингибирует ЦОГ в ЦНС, препятствуя активации фермента перекисными продуктами. Он обладает жаропонижающим и анальгетическим эффектами и лишен противовоспалительных свойств (в нейтрофилах и макрофагах очага воспаления образуется большое количество продуктов перекисного окисления).

Таким образом, можно предложить классификацию НПВС по степени селективного ингибирования изоферментов ЦОГ:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 - ацетилсалициловая кислота в малых дозах;
- неселективные ингибиторы ЦОГ - большинство НПВС;
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 - мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак в малых дозах;
- специфические ингибиторы ЦОГ-2 - целекоксиб, эторикоксиб;
- ингибиторы ЦОГ в ЦНС - парацетамол.

В последнее время стало известно, что ЦОГ-2 образует простагландины, активирующие рецепторы в ядре клеток. Это позволяет регулировать функции генов. Гиперэкспрессия ЦОГ-2:

- стимулирует апоптоз нейронов при эпилепсии;
- повышает фагоцитарную активность микроглии с последующей гибелью нейронов при болезни Альцгеймера;
- увеличивает секрецию ренина, вызывает протеинурию;
- служит фактором риска рака молочных желез, предстательной железы, аденокарциномы желудка и прямой кишки.

ЦОГ-2 катализирует метаболическую активацию канцерогенов, способствует реализации аутопролиферативного сигнала, усиливает ангиогенез в ткани опухоли, ее метастазирование, подавляет апоптоз опухолевых клеток и местный противоопухолевый иммунитет. По данным эпидемиологических исследований, у больных, регулярно принимающих НПВС, рак толстого кишечника встречается на 40-50% реже, чем в общей популяции. Целекоксиб рекомендован как противоопухолевое средство при полипозе прямой кишки. При назначении НПВС в онкологии следует учитывать большой риск побочных эффектов.

ЦОГ-2, участвуя в развитии воспаления в стенке сосудов, способствует прогрессированию атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки. При тяжелой ИБС и артериальной гипертензии целекоксиб улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, повышает экспрессию синтазы NO, снижает в крови содержание интерлейкина-1, С-реактивного белка, ЛНП.

**Ингибирование молекул клеточной адгезии**

НПВС подавляют синтез и экспрессию молекул адгезии в эндотелии сосудов и клетках крови (в эндотелии локализованы селектины и внутриклеточная молекула адгезии-1, на поверхности лейкоцитов и тромбоцитов находятся интегрины). Ингибирование молекул адгезии нарушает миграцию клеток в очаг воспаления.

**Стабилизация лизосом и антиоксидантный эффект**

НПВС стабилизируют лизосомы и препятствуют выделению гидролитических ферментов - протеаз, липаз, фосфатаз, вызывающих тканевый некроз. НПВС, связываясь с сульфгидрильными группами цистеина мембранных белков, ограничивают вход в лизосомы ионов кальция и ингибируют в лизосомальной мембране перекисное окисление липидов.

Антиоксидантный эффект НПВС обусловлен уменьшением образования эндопероксидов в циклооксигеназной реакции, торможением фагоцитоза и выделения перекисных продуктов из нейтрофилов и макрофагов. Салицилаты прямо нейтрализуют свободные радикалы, а также в комплексе с ионами меди катализируют реакцию дисмутации. Нимесулид тормозит продукцию супероксидных анионов и металло-протеиназ, снижает активность стромелизина, эластазы и коллагеназы, стабилизируя  $\alpha_1$ -ингибитор протеолиза.

НПВС могут оказывать антиальтеративное действие, повышая стабильность коллагена.

#### Антагонизм с медиаторами воспаления

НПВС уменьшают активность ферментов, участвующих в биосинтезе гистамина, серотонина, брадикинина, а также вызывают накопление цАМФ, ингибируя фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов.

Салицилаты, фенилбутазон, производные фенилалкановых кислот и нимесулид уменьшают дегрануляцию тучных клеток и выброс их биологически активных веществ. Фенилбутазон и индометацин вступают в конкурентные отношения с гистамином и серотонином за связь с рецепторами.

#### Ограничение биоэнергетики воспаления

Энергетический метаболизм лимитирует все биохимические реакции, лежащие в основе воспаления: синтез медиаторов воспаления, хемотаксис, фагоцитоз, пролиферацию соединительной ткани. НПВС нарушают продукцию АТФ (подавляют гликолиз и аэробное дыхание, снижают содержание коферментов дегидрогеназ, разобщают окисление и фосфорилирование).

#### Влияние на пролиферативные процессы

НПВС тормозят формирование соединительной ткани, так как ограничивают в очаге воспаления активность стимуляторов деления фибробластов (серотонина, брадикинина) и нарушают энергообеспечение пролиферативных процессов. В итоге они уменьшают синтез коллагена и гликозаминогликанов. Умеренным антипролиферативным эффектом обладают индометацин, диклофенак, ацеклофенак, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам, нимесулид, слабое влияние на фиброз оказывают ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, ибупрофен.

#### Иммуотропное действие

НПВС уменьшают общую иммунологическую реактивность и угнетают специфические реакции на антигены, сопровождающие воспаление.

Иммуотропное действие реализуется независимыми от простагландинов механизмами. НПВС блокируют связывание арахидоновой кислоты с G-белками лейкоцитов, что нарушает их активацию и хемотаксис в зону воспаления, подавляют активацию ядерного фактора-kB в T-лимфоцитах. Последний эффект препятствует транскрипции генов, кодирующих синтез цитокинов (интерлейкинов-1, -6, -8, интерферона-β, фактора некроза опухоли-α), ревматоидного фактора, комплемента и молекул клеточной адгезии.

#### Применение противовоспалительных эффектов

Показания к применению НПВС представлены в табл. 46-3.

Таблица 46-3. Показания к применению нестероидных противовоспалительных средств

острые ревматические заболевания	ревматизм, обострение остеоартроза
хронические ревматические заболевания	ревматоидный артрит, серонегативные полиартропатии, остеоартроз
повреждение суставов при ревматических заболеваниях	подагра, псевдоподагра, артрит при болезнях легких, почечно-сосудистой системы, нервных болезнях
другие заболевания	плеврит, перикардит, узловатая эритема, полипоз толстого кишечника (целекоксиб)
профилактика	тромбоз (ацетилсалициловая кислота в малых дозах), рак толстого кишечника(?), болезнь Альцгеймера (?)

При ревматизме НПВС оказывают не только патогенетическое противовоспалительное действие, но и этиотропный противовирусный эффект как индукторы интерферона. Известно, что в этиологии ревматизма большую роль играет ассоциация вируса Коксаки A<sub>13</sub> и β-гемолитического стрептококка группы А.

Индометацин вводят недоношенным детям для ускорения закрытия артериального протока. Это средство подавляет синтез простагландинов в гладких мышцах сосудов сильнее других НПВС. Таким образом, индометацин устраняет тормозящее влияние простагландинов на выделение из адренергических окончаний сосудосуживающего медиатора - норадреналина.

#### Анальгетическое действие

Анальгетический эффект НПВС рассматривают как следствие устранения гипералгезии в очаге воспаления. Они подавляют синтез простагландинов и простаглицлина - факторов,

потенцирующих болевое действие интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , гистамина, серотонина, брадикинина и нейрокининов. НПВС также ограничивают экссудацию, что прекращает сдавление болевых окончаний в замкнутых полостях (суставах, мышцах, периодонте, мозговых оболочках). Таким образом, НПВС уменьшают поступление болевых импульсов из зоны воспаления в ЦНС.

В последнее время полагают, что липофильные НПВС оказывают не только периферическое, но и центральное анальгетическое действие:

- уменьшают активность ЦОГ-2 и образование простагландина  $E_2$  в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли;
- стимулируют выделение эндорфинов и потенцируют тормозящее влияние антиноцицептивной системы на болевые центры;
- блокируют NMDA-рецепторы;
- повышают выделение серотонина.

Как известно, простагландины выполняют функции медиаторов болевых импульсов. Их содержание в головном мозге значительно возрастает при воспалении периферических тканей. Инъекция простагландина  $E_2$  в желудочки мозга вызывает гипералгезию. В спинном мозге простагландин  $E_2$  усиливает потенциалозависимый ток ионов кальция и облегчает выделение болевого медиатора - субстанции P. НПВС значительно ослабляют эти болевые эффекты простагландинов.

По степени выраженности анальгетического действия НПВС можно расположить в следующем порядке: кетопрофен, лорноксикам, пироксикам, мелоксикам, нимесулид > кеторолак > диклофенак, ацеклофенак > напроксен, целекоксиб, эторикоксиб > индометацин > фенилбутазон > ибупрофен > парацетамол > ацетилсалициловая кислота. Для парацетамола характерен только центральный механизм анальгезии. Центральный компонент анальгетического действия имеет особое значение при лечении фибромиалгии и миофасциального болевого синдрома.

Показания к применению НПВС и парацетамола:

- послеоперационная боль (иногда назначают в комбинации с опиоидным анальгетиком трамадолом) (препарат «залдиар<sup>®</sup>» содержит парацетамол и трамадол);
- боль при ревматических заболеваниях;
- болевой синдром при ушибах костей, суставов, растяжении и разрыве связок, трещинах костей и других незначительных травмах, включая спортивные;
- зубная и головная (включая мигрень) боль;
- невралгия, миозит простудной и травматической природы (применяют внутрь и местно в форме мази, геля, лосьона, крема);
- острый болевой синдром при спазмах внутренних органов и менструациях (вводят в комбинации со спазмолитическими средствами).

Жаропонижающее действие

НПВС нормализуют температуру тела при лихорадке, но не снижают нормальную температуру (гипотермию вызывают седативные антипсихотические средства).

Лихорадка - одна из защитных реакций на инфекцию, воспаление, злокачественную опухоль. Она возникает вследствие повышенного образования простагландина  $E_2$  в преоптической области гипоталамуса в реакции, катализируемой ЦОГ-2. Активаторы этого фермента - интерлейкины-1, -6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  и другие пирогены, поступающие из воспаленной ткани. В тепловом центре гипоталамуса простагландин  $E_2$  вызывает накопление цАМФ, что нарушает нормальное соотношение ионов натрия и кальция и сопровождается преобладанием функций центра теплопродукции над деятельностью центра теплоотдачи.

НПВС как ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают синтез простагландина  $E_2$  и таким образом восстанавливают равновесие центров теплопродукции и теплоотдачи, расширяют сосуды кожи и повышают потоотделение.

Жаропонижающие средства (ибупрофен, напроксен, парацетамол) назначают при температуре тела 38,5-39 °С. Детям, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями и

склонным к судорогам, применение жаропонижающих средств показано при температуре 37,5-38 °С.

## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Ацетилсалициловая кислота хорошо всасывается из желудка. В кислой среде преобладают ее нейтральные липофильные молекулы, способные поступать в кровь простой диффузией. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты уменьшается при недостаточной кислотности желудочного сока, например при назначении антацидных средств. В эпителии желудка при рН=7,4 ацетилсалициловая кислота диссоциирует на ионы и длительно задерживается. При первом прохождении через печень 50% дозы инактивируется (пресистемная элиминация). В крови свободная фракция находится в виде ионов. При ацидозе возрастает количество нейтральных молекул ацетилсалициловой кислоты, увеличивается ее транспорт в ткани, в том числе в головной мозг.

Ацетилсалициловая кислота не утрачивает активности в комплексе с альбуминами плазмы (связанная фракция составляет 50-70%), вытесняет из связи с белками трийодтиронин, тироксин, билирубин, мочевую кислоту, а также ксенобиотики - другие НПВС, фенитоин, антибиотики группы пенициллина. Под влиянием ацетилсалициловой кислоты ацетируются ДНК, альбумин, гормоны и гемоглобин.

Ацетилсалициловая кислота быстро деацетируется в салициловую кислоту эстеразами плазмы, эритроцитов и печени. При приеме внутрь ацетилсалициловой кислоты в количестве 0,65 г через 30 мин только 27% дозы находится в крови в ацетилированной форме. Метаболизм салициловой кислоты протекает в ЭПР и митохондриях клеток печени. Образуются конъюгаты с глицином (салицилуровая кислота) и глюкуроновой кислотой. Небольшое количество окисляется в гентизиновую (2,5-диоксибензойную) кислоту.

При щелочной реакции мочи ацетилсалициловая и салициловая кислоты диссоциируют на ионы, что снижает их реабсорбцию в почечных канальцах. При рН мочи 8,0 клиренс салицилатов повышается в 4 раза по сравнению с клиренсом при рН=6,0. Период полуэлиминации ацетилсалициловой кислоты составляет 15 мин, салициловой кислоты - 2-12 ч в зависимости от дозы.

Ацетилсалициловая кислота не только ацетирует активный центр ЦОГ-2, но и обладает нетрадиционными механизмами противовоспалительного действия: снижает экспрессию гена ЦОГ-2, повышает синтез мощного противовоспалительного агента аденозина, увеличивает стабильность ЛНП и продукцию ферритина. Она активирует дыхательный центр, повышает потребление кислорода и выделение углекислого газа клетками (вызывает дыхательный алкалоз), разобщает окислительное фосфорилирование (особенно в скелетных мышцах). Вызывает гипогликемию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, проявляет свойства антикоагулянта как антагонист витамина К. В суточных дозах:

- 1-2 г - тормозит секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах;
- 2-3 г - не изменяет выведение мочевой кислоты;
- 5-6 г - оказывает урикозурическое действие.

Другие НПВС хорошо всасываются из пищеварительного тракта, 90-99% их дозы находится в крови в связанной с альбуминами форме. Проникновение НПВС со свойствами кислот в очаг воспаления возрастает при развитии ацидоза в микроокружении воспаленной ткани. На их распределение влияет повышенная проницаемость сосудов в зоне воспаления, так как комплексы альбуминов с НПВС проникают через расширенные щели между эндотелием. При артрите в синовиальной жидкости повышается содержание альбуминов, что увеличивает фиксацию препаратов. Особенно высокую концентрацию в синовиальной жидкости создают НПВС с небольшим объемом распределения и коротким периодом полуэлиминации.

Внутримышечные инъекции НПВС не имеют больших преимуществ перед приемом внутрь. При выраженной боли рекомендуют ввести препарат внутримышечно 1-2 раза, затем переходить на прием внутрь. Введение в форме ректальных суппозиторий также не создает терапевтических преимуществ и не снижает риска гастроинтестинальных проблем.

Метаболиты и неизмененные вещества экскретируются почками и в меньшей степени выводятся с желчью. Период полуэлиминации НПВС может существенно отличаться в

синовиальной жидкости и плазме крови. Концентрация длительно действующих НПВС в синовиальной жидкости коррелирует с концентрацией в крови, концентрация средств с коротким эффектом нарастает в синовиальной жидкости медленнее. Короткодействующие препараты длительно сохраняются в синовиальной жидкости, поэтому их двукратный прием так же эффективен, как многократный.

Многие НПВС являются рацемической смесью R-энантиомеров и более активных S-энантиомеров. Кроме того, S-энантиомеры полнее всасываются в кровь и имеют более длительный период полуэлиминации. Напроксен представляет собой S-энантиомер, в составе ибупрофена R-энантиомер превращается в кишечнике в S-энантиомер. Кеторолак состоит преимущественно из R-энантиомера.

При окислении фенилбутазона образуется вещество с выраженным противовоспалительным эффектом - оксифенилбутазон. Фенилбутазон является сильным антиагрегантом и антикоагулянтом, увеличивает экскрецию мочевой кислоты, проявляет слабые анаболические и спазмолитические свойства.

Индометацин быстро подвергается биотрансформации в неактивные метаболиты (O- и N-деметилированию, конъюгации с глюкуроновой кислотой). Обладает коротким действием (4-6 ч), накапливается в синовиальной жидкости.

В настоящее время из-за высокой токсичности индометацин рекомендуют применять только для купирования острого приступа подагры и лечения серонегативной спондилоартропатии у молодых людей, неотягощенных факторами риска (язвенным анамнезом у больного или членов его семьи, полипрагмазией, злоупотреблением алкоголем, кофе). Индометацин вводят при открытом артериальном протоке.

Диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен и флурбипрофен создают высокую концентрацию в синовиальной жидкости. Элиминируются в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен и флурбипрофен предварительно превращаются в гидроксированные производные при участии CYP2C9, напроксен подвергается N-деметилированию. Диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен и кетопрофен действуют непродолжительно, напроксен оказывает длительное противовоспалительное влияние. Диклофенак и кетопрофен при нанесении на кожу в форме геля хорошо проникают в подкожную соединительную ткань и микроциркуляторное русло воспаленного сустава. Ацеклофенак оказывает хондропротективное влияние: стимулирует синтез антагонистов интерлейкина-1 в хондроцитах, подавляет образование простагландина E<sub>2</sub> и металлопротеиназ в синовиальной оболочке суставов, повышает продукцию протеогликанов для хрящевого матрикса.

Декскетопрофен - водорастворимая соль S-стереоизомера кетопрофена. Его терапевтическая доза вдвое меньше дозы кетопрофена, противовоспалительный эффект наступает быстрее.

Пироксикам всасывается уже в полости рта. Накапливается в синовиальной жидкости. Подвергается гидроксированию при участии CYP2C9. Продукты окисления связываются с глюкуроновой кислотой. Терапевтическая концентрация пироксикама сохраняется в крови в течение 2 сут.

Лорноксикам окисляется в печени в неактивный метаболит, который выводится с мочой (30%) и желчью (70%).

Мелоксикам создает концентрацию в синовиальной жидкости, равную 50% концентрации в крови, действует на протяжении суток. Преобразуется в неактивные метаболиты. Фармакокинетика мелоксикама не изменяется при заболеваниях печени и почек.

Нимесулид подвергается интенсивному метаболизму в печени. Продукт его биотрансформации (25% дозы) - 4-гидроксинимесулид - обладает выраженной противовоспалительной активностью, подвергается ацетилированию и глюкуронированию. Нимесулид подавляет иммунную стимуляцию тромбоксана В<sub>2</sub> в легочной ткани, иммунную и неиммунную секрецию гистамина, тормозит активность металлопротеиназ и фосфодиэстеразы IV в клетках очага воспаления, продукцию брадикинина и фактора некроза опухоли-α, оказывает выраженное антиоксидантное и хондропротективное влияние. Нимесулид как антиоксидант ингибирует каспазу-3 и защищает хондроциты от апоптоза. При дисменорее

нимесулид, снижая в 4 раза синтез простагландина  $F_{2\alpha}$ , создает возможность безболезненных циклических сокращений матки. Он также эффективен у больных урогенитальной патологией (эпидидимитом, циститом, уретритом, простатитом, пиелонефритом) и при заболеваниях в оториноларингологии.

Целекоксиб создает концентрацию в крови, в 5 раз превышающую необходимый терапевтический уровень, преобразуется СУР2С9 в неактивные метаболиты, как липофильное вещество создает депо в жировой ткани.

Эторикоксиб окисляется цитохромом Р-450 печени с образованием неактивных метаболитов - 6-гидроксиметилэторикоксиба и 6-карбоксиацетилэторикоксиба. С мочой выводится 70% дозы (1% - в неизмененном виде), с желчью элиминируется 20%.

Парацетамол в печени образует конъюгаты с глюкуроновой (60% дозы) и серной (35%) кислотой. Только 5% дозы парацетамола окисляется изоферментами 1A2, 2E1, 3A4 с образованием свободных радикалов (основной радикал - N-ацетил-n-бензосемихинонимин) и электрофильных метаболитов. Эти продукты обезвреживаются конъюгацией с восстановленным глутатионом. При поступлении в организм парацетамола в токсической дозе (10-15 г) функция систем конъюгации оказывается недостаточной, поэтому значительная часть молекул преобразуется в токсические вещества, которые инициируют перекисное окисление липидов и ковалентно связываются с биомакромолекулами гепатоцитов. Свободные радикалы снижают трансмембранный потенциал митохондрий, вызывают формирование гигантских пор в их мембране, увеличивают образование ядерного фактора-кВ, стимулирующего продукцию провоспалительных цитокинов - интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ , хемоаттрактанта-1 макрофагов. Через поры из митохондрий выходят апоптозиндуцирующий фактор и эндонуклеаза G, вызывающие деструкцию ДНК в митохондриях и ядре гепатоцитов. При интоксикации парацетамолом также нарушается гомеостаз ионов кальция с последующей активацией протеазы - кальпаина. Развивается центрлобулярный некроз печени. Клинически он протекает в виде печеночной недостаточности (ацидоз, энцефалопатия, отек мозга, кровотечения). В самых тяжелых случаях присоединяются почечная недостаточность и сепсис. Специфический антидот при отравлении парацетамолом - химический антагонист ацетилцистеин. Может понадобиться трансплантация печени.

У детей в возрасте до 12 лет система цитохрома Р-450 функционирует не в полной мере, преобладает конъюгация парацетамола с серной кислотой.

При острых респираторных вирусных инфекциях парацетамол проявляет свойства иммуностимулятора: повышает продукцию С-реактивного белка, активирует Т-лимфоциты.

Кеторолак в отличие от других НПВС не вступает в реакции метаболической трансформации. С мочой в неизмененном виде элиминируется 60% дозы, остальное количество выводится в форме глюкуронидов.

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Больные хроническими заболеваниями вынуждены принимать НПВС в течение длительного времени - месяцы и даже годы. Естественно, вопросы безопасности противовоспалительной и анальгетической терапии чрезвычайно актуальны, тем более что поражение суставов и боль в спине - состояния, с которыми больные чаще всего обращаются к врачу. Эти заболевания нередко становятся причиной инвалидизации.

Наиболее частым осложнением противовоспалительного лечения является повреждение желудочно-кишечного тракта. НПВС снижают аппетит, вызывают изжогу, тошноту, эпигастральную боль, диарею, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенное действие).

При эндоскопическом обследовании больных артритом, получающих НПВС, язвенные поражения встречаются в 3-5 раз чаще, чем у здоровых людей. Эрозии и язвы примерно у 20-40% пациентов расположены в антральной части желудка. Язвы двенадцатиперстной кишки встречаются в 1,5-2 раза реже, чем язвы желудка, сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки составляет 5% общего числа язв, вызванных НПВС. Неосложненные язвы быстро заживают после отмены препаратов. Четкая связь между субъективными симптомами, эндоскопически диагностированными язвами и инфекцией *Helicobacter pylori* отсутствует.

Длительное бесконтрольное применение НПВС является причиной 40-50% госпитализаций по поводу желудочных кровотечений, перфорации пептической язвы или непроходимости желудочно-кишечного тракта, 5-10% больных погибают от этих осложнений. С приемом НПВС связано 50% всех острых желудочно-кишечных кровотечений, из них 84% обусловлены приемом безрецептурных препаратов. Ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 4-5 г вызывает ежедневную потерю 3-8 мл крови с фекалиями (в норме - 0,6 мл).

Факторы риска эрозивно-язвенных поражений при лечении НПВС:

- возраст пациентов старше 65 лет (частота госпитализаций по этому поводу в 4 раза выше, чем у молодых людей);
- язвенная болезнь в анамнезе;
- заболевания сердечно-сосудистой системы;
- низкая физическая активность;
- полиморфизм гена CYP2C9;
- курение, прием алкоголя, глюкокортикоидов, блокаторов кальциевых каналов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

Ульцерогенный эффект НПВС обусловлен двумя независимыми механизмами: местным повреждением слизистой оболочки желудка и системным истощением цитопротективных простагландинов. НПВС как слабые кислоты присутствуют в кислой среде желудочного сока в виде липофильных нейтральных молекул. Они медленно диффундируют в эпителий желудка и накапливаются в нейтральной среде цитоплазмы. Способствуют дезорганизации желудочного сурфактанта, усиливают свободнорадикальное окисление, нарушают состав фосфолипидов, гликолипидов и гликопротеинов эпителиальных клеток, разобщают окислительное фосфорилирование. Ацетилсалициловая кислота дополнительно тормозит продукцию гастропротективного фактора - NO, индометацин стимулирует карбоангидразный механизм секреции соляной кислоты.

Еще большее значение в механизме ульцерогенеза имеет ингибирование ЦОГ-1 с уменьшением синтеза простагландинов и простаглицина, которые выполняют гастропротективную функцию. Снижение содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка сопровождается:

- ростом кислотности и переваривающей способности желудочного сока;
- нарушением биоэнергетики, дефицитом цАМФ в эпителиальных клетках;
- ухудшением кровообращения и микроциркуляции;
- снижением регенераторного потенциала, ингибированием секреции бикарбонатов и нейтральных гликозаминогликанов желудочной слизи.

При дефиците простагландинов повышается проницаемость мембраны лизосом, выделяется гистамин, накапливается лейкотриен В<sub>4</sub>, вызывающий лейкоцитарную инфильтрацию язвенного дефекта.

Ульцерогенным влиянием обладают пироксикам, индометацин, кетопрофен, напроксен, лорноксикам, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота (аспириновые язвы желудка), более слабое повреждающее действие оказывают диклофенак, ибупрофен и ацеклофенак. Наиболее безопасные препараты - ингибиторы ЦОГ-2 нимесулид (тормозит также продукцию лейкотриена В<sub>4</sub>), мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб. Целекоксиб и эторикоксиб вызывают язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в 3-4 раза реже, чем диклофенак и ибупрофен, хотя и они могут повреждать слизистую оболочку. Допустим одновременный прием целекоксиба и в качестве антиагреганта ацетилсалициловой кислоты в малых дозах.

С целью профилактики и коррекции ульцерогенного эффекта НПВС применяют ингибиторы протонного насоса, препараты простагландинов (мизопростол) и другие гастропротекторы. Выпускают комбинированный препарат артротек\* (диклофенак+мизопростол). Мизопростол принимают несколько раз в день вследствие быстрого метаболизма, у каждого 4-5-го пациента он вызывает диарею.

НПВС независимо от ингибирования ЦОГ могут вызывать энтеропатию с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов. Развиваются гипоальбуминемия и железодефицитная анемия. В тонком кишечнике появляются эрозии, язвы, тонкие, множественные, концентрические выпуклости слизистой оболочки, суживающие просвет («диафрагмы»). Патогенез энтеропатии

обусловлен нарушением межклеточных контактов энтероцитов и ростом проницаемости кишечника с последующим внедрением бактерий в кишечную стенку, что вызывает хроническое воспаление. В энтероцитах НПВС снижают синтез простагландина E<sub>2</sub> и простациклина, инактивируют ферменты митохондрий, в эндотелии сосудов кишечника тормозят синтез NO с расстройством микроциркуляции. При применении НПВС в ректальных суппозиториях возможно развитие проктита, язв прямой кишки, осложненных кровотечением.

НПВС не повышают или незначительно увеличивают риск артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у больных без клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, но при сердечно-сосудистых заболеваниях дестабилизируют состояние. НПВС нарушают катализируемый ЦОГ-1 синтез сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов - простагландина E<sub>2</sub> и простациклина. Дефицит этих простагландинов в почках нарушает почечный кровоток и фильтрацию. Это сопровождается активацией РАС, усилением реабсорбции ионов натрия и воды. При высоком кардиоваскулярном риске препаратами выбора считают napроксен, целекоксиб и эторикокиб. В настоящее время в медицинской практике запрещено применение селективного ингибитора ЦОГ-2 - рофекоксиба, создающего высокий риск тромбозов, инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

НПВС ослабляют гипотензивное действие β-адреноблокаторов, иАПФ, мочегонных средств, но не снижают гипотензивного эффекта блокаторов кальциевых каналов.

Серьезное осложнение лечения НПВС - кровотечения, обусловленные антиагрегантным и противосвертывающим действием. НПВС подавляют продукцию тромбосана A<sub>2</sub>. При приеме ацетилсалициловой кислоты, фенилбутазона, индометацина возможны носовые, легочные, желудочные, кишечные, маточные кровотечения. Менее опасны в этом плане производные фенилалкановых кислот, оксикама, парацетамол и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Опасность кровотечений выше у больных гемофилией, геморрагическим диатезом, гиповитаминозом К.

Фенилбутазон и индометацин могут вызывать гематологические нарушения аутоиммунной природы (лейкопению до агранулоцитоза, апластическую анемию, тромбоцитопению, панцитопению). Агранулоцитоз развивается как острая реакция в начале лечения, апластическая анемия возникает исподволь, при продолжительной терапии, чаще у женщин пожилого возраста. Ацетилсалициловая кислота при дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах создает опасность гемолиза.

При лечении НПВС группы неселективных ингибиторов ЦОГ у 10-30% больных возникает бронхоспазм (аспирининдуцированное респираторное заболевание). Его частота возрастает при атопической бронхиальной астме и аллергическом фоне. Приступы удушья сочетаются с полипозным риносинуситом. Пациенты с аспирииндуцированным респираторным заболеванием часто поступают в реанимационное отделение по поводу астматического статуса, остановки дыхания и шока. Более безопасны селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и эторикокиб.

Патогенез аспирииндуцированного респираторного заболевания связывают с шунтированием метаболизма арахидоновой кислоты в сторону большего образования лейкотриенов. НПВС, подавляя синтез простагландинов в циклооксигеназном каскаде арахидоновой кислоты, способствуют переходу последней на липооксигеназный путь метаболизма. Как известно, под влиянием 5-липооксигеназы арахидоновая кислота преобразуется в лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, вызывающие бронхоспазм, избыточное выделение бронхиальной слизи, отек и клеточную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов (см. рис. 46-1). Для лечения аспирииндуцированного респираторного заболевания проводят десенсибилизацию ацетилсалициловой кислотой в нарастающих дозах, назначают антагонисты рецепторов лейкотриенов - зафирлукаст и монтелукаст. Ингибиторы ЦОГ-2 не обладают перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой в отношении бронхоспазма. У 8-10% лечение ацетилсалициловой кислотой создает опасность некардиогенного отека легких.

НПВС, подавляя синтез простагландина E<sub>2</sub> и простациклина, в том числе их продукцию при участии ЦОГ-2, могут ухудшать почечный кровоток, фильтрацию, повышать секрецию вазопрессина (АДГ) и альдостерона. Нормально функционирующие почки справляются с недостатком простагландинов. Как правило, нефротоксическое действие НПВС развивается при

циррозе печени с асцитом, алкоголизме, заболеваниях почек, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, у людей пожилого возраста, а также при гипонатриемии и гиповолемии, вызванных мочегонными средствами.

Наиболее частое нефротоксическое осложнение - задержка натрия и воды с развитием отеков и ростом АД. В тяжелых случаях присоединяется острая почечная недостаточность. У 1-2 больных из 10 000, принимающих НПВС, возникает интерстициальный нефрит. При длительном лечении индометацином, ибупрофеном и комбинированными препаратами возникает опасность хронического поражения почек, получившего название «анальгетическая нефропатия». Для этой патологии характерны прогрессирующее клиническое течение, двусторонняя атрофия почек, некроз и кальцификация почечных сосочков, инфекции и опухоли мочевыводящих путей. Фенилбутазон вследствие урикозурического действия может вызывать кристаллизацию мочевой кислоты в почечных канальцах.

Парацетамол, нимесулид, ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, индометацин, кеторолак, диклофенак могут вызывать острый цитолитический и холестатический гепатит. Заболеваемость гепатитом составляет 1 случай на 10 000 больных, регулярно принимающих НПВС. Механизмы гепатотоксичности обусловлены ухудшением микроциркуляции в печени, снижением активности ферментов митохондрий, разобщением окислительного фосфорилирования, развитием оксидативного стресса. Вызываемая НПВС энтеропатия сопровождается поступлением в печень бактериальных токсинов и цитокинов. Парацетамол при участии цитохрома Р-450 преобразуется в свободные радикалы, инициирующие в печени перекисное окисление липидов с развитием центрлобулярных некрозов.

Установлена связь между приемом ацетилсалициловой кислоты детьми с вирусными инфекциями (гриппом, ветряной оспой) и возникновением у них синдрома Рейе - острой энцефалопатии в сочетании с жировой дистрофией печени и других внутренних органов. Это осложнение впервые описал в 1963 г. австралийский врач Ральф Кеннет Рейе. Чаще страдают дети в возрасте от 4 до 16 лет. Известны редкие случаи заболевания у взрослых. Заболеваемость синдромом Рейе в настоящее время составляет 0,1 случай на 100 000 детей.

Синдром Рейе возникает через 3-7 сут после начала вирусной инфекции. Его прогрессирование может спонтанно останавливаться на любой стадии с выздоровлением через 5-10 сут, однако без лечения в 30-70% случаев осложнение заканчивается летальным исходом. В патогенезе основное значение имеет повреждение митохондрий печени под влиянием ацетилсалициловой кислоты и вирусных антигенов. Возникает дефицит карнитина с нарушением  $\beta$ -окисления длинно- и среднецепочечных жирных кислот, ухудшается утилизация аммиака в составе мочевины. Жирные кислоты и аммиак оказывают токсическое действие, особенно страдает головной мозг. Ацетилсалициловую кислоту не назначают в качестве жаропонижающего средства детям при острых вирусных инфекциях.

Психические и неврологические расстройства развиваются в 1% случаев, чаще при лечении ацетилсалициловой кислотой, индометацином и кеторолаком. Для «салицилизма» характерны головокружение, шум в ушах, снижение слуха и зрения, головная боль, одышка, психоз, судороги, сосудистый коллапс, дегидратация, дыхательный алкалоз в сочетании с метаболическим ацидозом. Головокружение и глухота обусловлены ростом давления в лабиринте, повреждением клеток улитки и спазмом микрососудов внутреннего уха.

Индометацин может вызывать головную боль, головокружение, сонливость, спутанность сознания и мыслей, депрессию и судороги. Кеторолак у части больных вызывает головную боль, головокружение, нервозность, инсомнию, эйфорию или депрессию, парестезию, миалгию. Ибупрофен в больших дозах иногда вызывает токсическую амблиопию (ухудшение зрения).

Наконец, НПВС замедляют заживление переломов, провоцируют у чувствительных пациентов фотодерматоз и аллергические реакции в виде различных сыпей, отека Квинке, токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), диффузной интерстициальной пневмонии. Неселективные ингибиторы ЦОГ нарушают образование хрящевого матрикса.

НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, противопоказаны при язвенной болезни, бронхиальной астме, склонности к кровотечению, почечной недостаточности, заболеваниях печени, аллергии, после аортокоронарного шунтирования. При приеме во время беременности

они создают опасность раннего закрытия артериального протока, хромосомных aberrаций и кровотечения у плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Кроме того, индометацин не применяют при эпилепсии, паркинсонизме, психических расстройствах; индометацин и фенилбутазон - при нарушении кроветворения, сердечной недостаточности; ибупрофен - при патологии зрительного нерва.

## Лекция 47. ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Подагра (от греч. *podagra* - «капкан, ломота, слабость в ногах»; *pus, podos* - «нога, стопа», *agra* - «захват, приступ») - хроническое рецидивирующее заболевание с суставными манифестациями на фоне повышенного содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемии) у людей с избыточной продукцией и уменьшенной экскрецией мочевой кислоты (конечного продукта метаболизма пуринов). Острый приступ подагры развивается как воспалительная реакция в тканях суставов в ответ на отложение кристаллов урата натрия.

Подагрой болеют только люди, так как в организме человека мочевая кислота - конечный продукт сложной цепи преобразований в обмене пуринов. У других млекопитающих функционирует фермент уратоксидаза (уриказа), превращающий мочевую кислоту в растворимый аллантаин, легко выводимый почками.

Мочевая кислота фильтруется в почечных клубочках, затем 80% молекул реабсорбируется. Она также секретируется в проксимальных извитых канальцах и подвергается постсекреционной реабсорбции. В реабсорбции участвует транспортер анионов URAT1 апикальной мембраны нефроцитов. Он переносит мочевую кислоту в нефроциты в обмен на выведение органических и неорганических анионов в мочу. Мочевая кислота реабсорбируется также с помощью транспортера/канала галактина-9 и потенциалозависимого транспортера OATV1. В реабсорбции мочевой кислоты через базолатеральную мембрану участвуют транспортеры анионов OAT1 и OAT3.

При подагре в воспаленных суставах (в 50-60% случаях поражается первый плюснефаланговый сустав) синовиоциты макрофагального типа окружают и активно фагоцитируют кристаллы урата натрия. Эти клетки выделяют провоспалительные цитокины - интерлейкины-1, -6, -8 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Цитокины, хемоаттрактанты и кальцийсвязывающие белки кальгранулины вызывают приток в полость сустава нейтрофилов, дополнительно фагоцитирующих кристаллы урата натрия. После включения в лизосомы нейтрофилов ураты стимулируют выделение ферментов лизосом, простагландинов, лейкотриенов и специфического гликопротеина. В эксперименте при введении в суставы гликопротеин вызывает тяжелый артрит, неотличимый по гистологическим изменениям от артрита, возникающего после инъекции кристаллов урата натрия. Кристаллы урата активируют также фракции C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> комплемента и фактор Хагемана (фактор свертывания крови XII) с последующим каскадом реакций кининовой системы.

Прогрессированию подагры способствует продукция лактата клетками синовиальной оболочки и нейтрофилами, так как ацидоз усиливает кристаллизацию мочевой кислоты. Нередко возникает уратная нефропатия с отложением мочевой кислоты в паренхиме почек. При этом нарушаются канальцевые функции, но длительно сохраняется нормальная клубочковая фильтрация.

Переход интермиттирующей подагры в хроническую форму характеризуется образованием в костях и мягких тканях внесуставных кристаллических отложений (тофусов) и развитием хронического артрита с деструкцией хряща, деформацией суставов, болью и тугоподвижностью.

При подагре из рациона питания исключают мясо, грибы, бобовые, пиво, вино и другие продукты, богатые пуринами. Рекомендуют обильное питье (по 1-2 л/сут), в том числе столовой минеральной воды.

Подагра в каждом ее периоде требует адекватного и целенаправленного лечения (табл. 47-1). Противоподагрические средства назначают больным интермиттирующей подагрой как в остром (подагрический артрит), так и межприступном периоде, а также больным хроническим

подагрическим полиартритом и тофусной подагрой. Лечение в межприступном периоде проводят, если в течение года возникают 3-4 атаки острого артрита.

Колхицин - алкалоид клубнекорневищ безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*), производное фенантрена. Безвременник как очень ядовитое растение описал врач Древней Греции Диоскорид (I в. н.э.).

Таблица 47-1. Противоподагрические средства

группа противоподагрических средств	показания к применению	
	купирование острого приступа подагры	межприступный период
противовоспалительные средства	колхицин, диклофенак, офенак, лорноксикам, метацин, глюкокортикоиды	колхицин
средства, угнетающие выведение мочевой кислоты		аллопуринол (при заболеваниях почек и гиперуриемии мочевой кислоты >800 мг/сут без соблюдения диеты и >600 мг/сут на фоне гипоуриновой диеты), фебуксостат

При подагре безвременник рекомендовал применять немецкий врач Альберт фон Шторк (1763). Бенджамин Франклин, страдавший тяжелой подагрой, популяризировал безвременник в США. В 1820 г. Пьер Пеллетье и Жозеф Кавенту выделили колхицин.

Колхицин препятствует развитию воспаления суставов, вызванному уратами. Не обладает лечебным действием при артритах другой этиологии, не влияет на концентрацию мочевой кислоты в крови и ее экскрецию в почках. Колхицин, связывая тубулин, деполимеризует нити веретена во время митоза в нейтрофилах и других клетках воспалительного инфильтрата. Нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, тормозит их фагоцитарную функцию, продукцию лактата, выделение хемоаттрактантов, протеолитических ферментов и гликопротеина, нормализует pH в суставах.

Колхицин тормозит деление растительных и животных клеток *in vivo* и *in vitro*. Митоз останавливается в метафазе из-за деструкции нитей веретена. Вначале нарушается размножение быстропролиферирующих клеток. В большой дозе колхицин вызывает гибель клеток, полностью прекращая митозы. Такой же антимитотический эффект оказывают противоопухолевые средства (подофиллотоксин, алкалоиды барвинка - винкристин, винбластин) и противогрибковое средство гризеофульвин.

Колхицин уменьшает выделение гистамина из гранул тучных клеток, секрецию инсулина, перемещение гранул меланина в меланофорах. Не установлено, возникают ли эти эффекты в клинической практике от терапевтических концентраций колхицина, неизвестна роль повреждений микротрубочек в нарушении подвижности гранул меланина.

Колхицин вызывает гипотермию, угнетает дыхательный центр и нервно-мышечную передачу, повышает АД, так как активирует сосудодвигательный центр и прямо суживает сосуды, повышая их чувствительность к катехоламинам. Быстро всасывается из кишечника. Пик концентрации в крови развивается через 0,5-2 ч. Участвует в энтерогепатической циркуляции, не связывается с белками плазмы. Накапливается в печени, почках и селезенке. Преимущественно выводится желчью и железами кишечника, 10-20% дозы покидает организм с мочой. При заболеваниях печени почечная экскреция возрастает. Колхицин сохраняется в гранулоцитах и моче через 9 сут после однократной внутривенной инъекции.

Колхицин принимают внутрь или вливают внутривенно медленно для купирования острого приступа подагры, не осложненной уратной нефропатией. У 5% больных боль, отек и гиперемия суставов проходят в первые несколько часов, у 75% пациентов лечебный эффект наступает спустя 12 ч, достигая максимума через 48-72 ч. Особая осторожность требуется при лечении колхицином пожилых людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени и желудочно-кишечного тракта. Профилактически колхицин назначают при подагре с частыми рецидивами артрита, в первые месяцы лечения аллопуринолом, чтобы избежать обострения.

Колхицин применяют также при семейной средиземноморской лихорадке (снижает активность дофамин-β-гидроксилазы), первичном амилоидозе (предотвращает образование амилоидных фибрилл), склеродермии, болезни Бехчета, псориазе (улучшает состояние кожи), рассеянном склерозе, первичном билиарном циррозе печени.

Колхицин подавляет митотическое деление эпителия кишечника, прежде всего тонкого. Через несколько часов после его приема возникают тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль. При первых курсах лечения нарушения пищеварения особенно выражены и не зависят от дозы и пути введения колхицина. При повторных курсах токсическое влияние на желудочно-кишечный тракт можно уменьшать, если колхицин в малой дозе вводить внутривенно. Симптомы острого отравления колхицином: жгучая боль в горле, геморрагический гастроэнтерит, системный васкулит, гематурия, олигурия, нервно-мышечная блокада, паралич дыхательного центра.

Колхицин, оказывая токсическое действие на костный мозг, может вызывать обратимую лейкопению, сменяемую базофильным лейкоцитозом. Известны случаи нейропатии, проксимальной миопатии и даже рабдомиолиза у пациентов с заболеваниями почек. Длительное лечение колхицином создает опасность агранулоцитоза, апластической анемии, импотенции и алопеции (облысения).

Колхицин противопоказан при аллергии, заболеваниях пищеварительной и сердечно-сосудистой системы, почек, лейкопении, нарушении костномозгового кроветворения, гнойной инфекции, алкоголизме, беременности, кормлении грудным молоком, людям преклонного возраста. При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин дозу колхицина снижают наполовину, при клиренсе ниже 10 мл/мин препарат не применяют.

НПВС назначают при подагрическом артрите. Они тормозят синтез простагландинов и цитокинов, уменьшают миграцию нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием сосудов. При подагре предпочитают препараты с коротким периодом полужизни (диклофенак, ацеклофенак, лорноксикам), меньше повреждающие почки. При тяжелых приступах подагры назначают индометацин.

Аллопуринол как структурный аналог гипоксантина нарушает конечный этап биосинтеза мочевой кислоты. Аллопуринол и его активный метаболит аллоксантин (оксипуринол) ингибируют восстановленную форму ксантиноксидазы, присоединяясь к ее молибденптериновому активному центру. Окисленная форма нечувствительна к аллопуринолу.

Ксантиноксидаза катализирует окисление метаболита пуринов - гипоксантина в ксантин и затем ксантина в мочевую кислоту. В малой дозе аллопуринол является субстратом и конкурентным ингибитором, в большой дозе блокирует фермент неконкурентно. Неконкурентный ингибитор аллоксантин образуется под влиянием ксантиноксидазы.

При лечении аллопуринолом снижаются концентрация мочевой кислоты в крови и ее почечная экскреция, выводятся растворимые в воде гипоксантин и ксантин. Рассасываются кристаллы натрия урата в тканях суставов, не образуются уратные камни в почках. В начале лечения возможно обострение подагрического артрита из-за мобилизации тканевых ресурсов мочевой кислоты. Максимальный лечебный эффект развивается через 2 нед. У пациентов с очень высокой гиперурикемией возникает опасность образования ксантиновых депозитов в тканях и почечных камней на основе ксантина. Для профилактики этого осложнения полезно обильное щелочное питье. Аллопуринол улучшает функции эндотелия и оказывает антиоксидантное действие.

Аллопуринол быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в крови возникает через 30-60 мин. Кишечником выводится 20% невсосавшегося аллопуринола. Препарат не связывается с белками плазмы, распределяется во всех тканях (концентрация в головном мозге составляет одну треть содержания в крови). В неизменном виде с мочой выводится 10-30% дозы. Аллоксантин медленно фильтруется в клубочках и секретуруется. Период полужизни аллопуринола составляет 2-3 ч, аллоксантина - 18-30 ч.

Аллопуринол назначают внутрь для профилактики приступов тяжелой хронической подагры пациентам с отложением кристаллов в суставах, тофусами, уратными камнями в почках, нефропатией. Лечение не начинают во время острого приступа, в первые месяцы рациональна комбинация с колхицином. Аллопуринол также уменьшает гиперурикемию и риск

образования камней в почках при заболеваниях крови, химиотерапии и лучевой терапии лейкозов, лимфом и других злокачественных опухолей.

Аллопуринол хорошо переносится большинством больных. У 5-20% пациентов он вызывает кожные аллергические реакции (зуд, крапивницу, сыпь), диспепсические расстройства, головную боль, обострение подагры. При заболеваниях почек и приеме тиазидных диуретиков аллопуринол может вызывать дерматит, эозинофильный лейкоцитоз, апластическую анемию, почечную недостаточность, повышает активность аминотрансфераз в крови. При развитии выраженных побочных эффектов прием аллопуринола прекращают, хотя его резкая отмена может через 3-4 сут спровоцировать рецидив артрита.

Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, нарушает метаболизм меркаптопурина и азатиоприна. Дозы этих противоопухолевых средств и иммунодепрессантов уменьшают на 1/4-1/3. Аллопуринол задерживает инактивацию циклофосамида, антикоагулянтов непрямого действия, активного метаболита теофиллина - 1-метилксантина. Непуриновый ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат селективно и стойко блокирует восстановленную и окисленную формы ксантиноксидазы. Он полностью заполняет узкие каналы фермента, ведущие к молибденовому центру. Биодоступность фебуксостата после приема внутрь - 84%, максимальная концентрация в крови достигается через 1 ч. Связь с альбуминами плазмы - 99%, 2-8% дозы окисляется цитохромом P-450,

25-45% подвергается глюкуронированию. Неактивные метаболиты выводятся почками (1-6% элиминируются в неизменном виде). Период полуэлиминации фебуксостата при приеме в дозах 40-120 мг колеблется от 4 до 18 ч.

Фебуксостат в отличие от аллопуринола не повышает концентрацию ксантина в крови и моче. При достижении целевого уровня мочевой кислоты в крови возможно обострение артрита, необходимо предусматривать интенсивную профилактическую терапию или титрование дозы. Изредка фебуксостат вызывает головную боль, транзиторные нарушения функций печени и диспепсию.

Расбуриказа представляет собой рекомбинантную уратоксидазу, катализирует окисление мочевой кислоты в растворимый аллантаин. Расбуриказу применяют в педиатрической практике при химиотерапии лейкозов и других злокачественных опухолей, если у больных развилась гиперурикемия. Расбуриказа может вызывать гемолиз и образование метгемоглобина при наследственном дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, почечную недостаточность, тошноту, рвоту, головную боль, диарею или запор. В крови расбуриказа инактивируется антителами.

## **Раздел VIII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **Лекция 48. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ**

Больные, получающие лечение в стационаре, нередко принимают одновременно 6-8 лекарственных средств, амбулаторные больные - 4-5. Это лекарственные средства для лечения основного заболевания, его осложнений, сопутствующей патологии, витаминные препараты, иммуностимуляторы, а также корректоры побочных эффектов фармакотерапии. Комбинированная фармакотерапия является непременным условием успешного лечения артериальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, злокачественных опухолей, ее широко применяют в анестезиологии. При этом 17-23% назначаемых врачами комбинаций лекарственных средств потенциально опасны, хотя только у 6-8% больных развиваются нежелательные реакции.

При приеме такого большого количества лекарственных средств создается опасность полипрагмазии (от греч. *poly*, от *polys* - «многий», *pragma* - «действие») - одновременного и в большинстве случаев необоснованного назначения множества препаратов без учета их совместимости.

Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость. Первая обусловлена физико-химическим взаимодействием лекарственных средств в лекарственных формах, а также при их хранении и транспортировке. Возможны инактивация, выпадение осадков, расслоение, опалесценция, изменение цвета, образование гигроскопических смесей (табл. 48-1).

Лекарственные средства теряют активность в результате химических реакций, изменения рН среды, агрессивного действия металлов. Фармацевт, используя рациональные технологические приемы, может предотвратить указанные процессы. Например, для улучшения условий растворения необходимо заменить растворитель или его количество, отсыревания удастся избежать подбором упаковки, непроницаемой для влаги.

Таблица 48-1. Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие лекарственные средства		Механизм несовместимости
Эпинефрин, фенилэфрин, эфедрин	Антибиотики групп пенициллина и цефалоспорины	Инактивация антибиотиков
Аминофиллин	Бензилпенициллин, стрептомицин, гентамицин, тетрациклин	Инактивация антибиотиков в щелочной среде, создаваемой аминофиллином
Цианокобаламин	Тиамин, пиридоксин, фолиевая кислота и рибофлавин, никотиновая, аскорбиновая кислоты	Инактивация витаминов кобальтом, входящим в состав цианокобаламина
Гепарин натрия	Гидрокортизон, стрептомицин, канамицин, гентамицин	Образование осадка в растворе для инъекций
Антибиотики группы пенициллина	Канамицин, линкомицин, гентамицин	Образование осадка в растворе для инъекций
Рацементол	Камфора	Образование гигроскопической смеси

Фармакологическая несовместимость (относительная, абсолютная) развивается в процессе взаимодействия лекарственных средств с биологическими системами организма. При этом изменяются фармакокинетика и фармакодинамика. Относительную несовместимость лекарственных средств преодолевают вариацией доз, путей введения, частоты и времени назначения, интервалов между приемами. Она обусловлена фармакокинетическим взаимодействием и случаями синергизма. Абсолютная фармакологическая несовместимость не подвергается коррекции, возникает в результате физиологического антагонизма и повышения токсичности.

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Фармакокинетическая несовместимость возникает при нарушении всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и экскреции одного лекарственного средства под влиянием другого. В результате в области циторецепторов изменяется концентрация лекарственных средств, что сопровождается изменением фармакологического эффекта.

##### Несовместимость при всасывании

Большинство лекарственных средств всасывается простой диффузией по концентрационному градиенту в виде липофильных нейтральных неполярных молекул. Биодоступность лекарственных средств группы слабых кислот возрастает в кислой среде, слабых оснований - в щелочной. Лекарственные средства всасываются преимущественно в тонком кишечнике, поверхность слизистой оболочки которого достигает 200 м<sup>2</sup> благодаря наличию крист, крипт и микроворсинок.

Лекарственные средства взаимодействуют в процессе всасывания при одновременном приеме или когда интервал между приемами составляет менее 2 ч. Интервал, превышающий 4 ч, взаимодействие исключает. Фармакологический эффект взаимодействующих при всасывании лекарственных средств изменяется в тех случаях, когда они имеют короткий период полуэлиминации (менее 12 ч) и для достижения терапевтического действия необходимо создавать максимальную концентрацию в плазме (снотворные средства, опиоидные анальгетики). Примеры фармакокинетической несовместимости при всасывании.

- Изменение рН среды, из которой происходит всасывание.

- Лекарственные средства, вызывающие сдвиг реакции в щелочную сторону (препараты антацидов, м-холиноблокаторы, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов и протонного насоса):

✧снижают всасывание лекарственных средств группы слабых кислот (вальпроевая кислота, ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, гидрохлоротиазид, индапамид, фуросемид, антикоагулянты непрямого действия, глибенкламид, сульфаниламиды, кетоконазол, антибиотики группы пенициллина, цефалоспорины, тетрациклина);

✧повышают всасывание лекарственных средств группы слабых оснований (алкалоиды, β-адреноблокаторы, анксиолитики, антигистаминные средства).

- Лекарственные средства, вызывающие сдвиг реакции в кислую сторону (аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты, желудочный сок), создают обратные закономерности.

- Изменение интенсивности перистальтики кишечника.

- Лекарственные средства, ускоряющие перистальтику кишечника (м-холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, метоклопрамид, домперидон, солевые слабительные средства, эритромицин), уменьшают поступление в кровь полярных, медленно всасывающихся лекарственных средств - парацетамола, дигоксина, хинидина, прокаинамида, тетрациклина, сокращая контакт их молекул со слизистой оболочкой (интенсивность перистальтики не отражается на всасывании липофильных неполярных лекарственных средств, например, дигитоксина, доксициклина).

- Лекарственные средства, ослабляющие перистальтику кишечника (м-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, хлорпромазин, тиоридазин, амитриптилин, морфин и аналогичные опиоидные анальгетики, хинидин, лоперамид), повышают биодоступность полярных лекарственных средств, способствуют длительному контакту НПВС со слизистой оболочкой желудка, что повышает риск язвенообразного эффекта.

- Образование нерастворимых, не всасывающихся комплексов лекарственных средств.

- Активированный уголь адсорбирует в желудке и кишечнике многие лекарственные средства.

- Кальций, магний, алюминий и железо, входящие в состав лекарственных средств, образуют хелатные комплексы с антибиотиками групп тетрациклина, пенициллина, цефалоспорины, хлорамфениколом, сульфаниламидами, фторхинолонами, НПВС.

- Изменение функций гликопротеина Р.

- Индукторы гликопротеина Р (морфин, глюкокортикоиды, ретиноиды, рифампицин, биологически активные вещества зверобоя продырявленного, травы и клевера лугового<sup>\*)</sup>) стимулируют выброс дигоксина, дигитоксина, дексаметазона, ловастатина, лоперамида, фексофенадина, рифампицина, эритромицина из энтероцитов в просвет кишечника со снижением всасывания.

- Ингибиторы гликопротеина Р (мидазолам, хинидин, верапамил, спиронолактон, тамоксифен, циклоспорин, макролиды, кетоконазол, флуконазол, блокаторы протеазы ВИЧ, биологически активные вещества шелковицы белой, лимонника китайского<sup>\*)</sup>, барбариса обыкновенного<sup>\*)</sup>) препятствуют выведению указанных лекарственных средств из энтероцитов и повышают всасывание.

- Нарушение энтерогепатической циркуляции лекарственных средств.

- Антибиотики широкого противомикробного спектра, ингибируя бактериальную β-глюкуронидазу кишечника, укорачивают действие противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестагены (эти стероиды конъюгируют с глюкуроновой кислотой в печени, затем глюкурониды выделяются с желчью в кишечник, где гидролизуются под влиянием β-глюкуронидазы с выделением гормонов, которые повторно всасываются в кровь).

- Повреждение слизистой оболочки кишечника.

- Цитостатики (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин), нарушающие регенерацию кишечного эпителия, тормозят всасывание дигоксина.

- Полимиксины, тетрациклины и неомицин снижают поступление в кровь фолиевой кислоты, цианокобаламина, препаратов железа.

- Уменьшение всасывания лекарственных средств вследствие сужения сосудов.

-  $\alpha$ -Адреномиметики (норэпинефрин, фенилэфрин, нафазолин, ксилометазолин),  $\alpha$ ,  $\beta$ -адреномиметики (эпинефрин), адреномиметики непрямого действия (эфедрин) препятствуют развитию нежелательных резорбтивных эффектов местных анестетиков.

Несовместимость при распределении и депонировании

Конкуренция лекарственных средств за связь с белками плазмы крови

Как известно, в крови лекарственные средства транспортируются в форме депо с белками. Слабые кислоты взаимодействуют с альбуминами, слабые основания - с кислым  $\alpha_1$ -гликопротеином и липопротеинами. Связанная с белками фракция, не оказывая фармакологического действия, возмещает удаленные из циркуляции молекулы активной свободной фракции.

Вытеснение лекарственного средства из связи с белками плазмы имеет клинически значимые последствия при следующих условиях:

- связанная фракция более 90%;
- объем распределения незначительный, не превышает 35 л;
- время максимального вытеснения менее 30 мин;
- лекарственное средство в низкой концентрации оказывает сильное фармакологическое действие с малой терапевтической широтой.

Более чем на 90% с белками плазмы связываются пропранолол, фенитоин, хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, дигитоксин, фуросемид, НПВС, глибенкламид, сульфадиметоксин. Если лекарственное средство имеет большой объем распределения, то повышение концентрации свободной фракции нивелируется ее перемещением в ткани.

При медленном вытеснении одного лекарственного средства другим из связи с белками плазмы концентрация свободной фракции вытесненного препарата не возрастает вследствие биотрансформации и экскреции. Лекарственные средства, вызывающие фармакокинетическую несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы, перечислены в табл. 48-2.

Таблица 48-2. Лекарственные средства, вызывающие фармакокинетическую несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы

лекарственные средства, для которых взаимодействие на уровне связи с белками имеет клиническое значение	лекарственные средства, для которых взаимодействие на уровне связи с белками не имеет клинического значения
альпроевая кислота, варфарин, индапамид, диазепам, карбамазепин, пропранолол, метотрексат, фенитоин, риаксон	митриптилин, бупренорфин, буторфанол, верапамил, эридол, дилтиазем, доксорубин, итраконазол, кетанол, метилпреднизолон, мидазолам, пропранолол, ампициллин, хлорпромазин, эритромицин

Описаны случаи:

- фатальной гипогликемии при вытеснении из комплекса с альбуминами плазмы противодиабетического средства - производного сульфаниламидов глибенкламида под влиянием противомикробных сульфаниламидов;
- кровотечений при одновременном назначении антикоагулянтов непрямого действия и ацетилсалициловой кислоты;
- интоксикации сердечными гликозидами, наступающей вследствие вытеснения их из связи с белками плазмы хинидином.

Изменение проницаемости клеточных мембран

Препараты инсулина повышают проницаемость мембран клеток для глюкозы и ионов калия.

Препараты глюкокортикоидов уменьшают диффузию многих лекарственных средств через капиллярную стенку.

Кофеин и аминофиллин повышают при менингококковом менингите проницаемость ГЭБ для препаратов пенициллина.

Расширение области распространения лекарственных средств в органе

Антиагреганты и низкомолекулярные кровезаменители восстанавливают кровоток в капиллярах, что обеспечивает транспорт лекарственных средств к клеткам, удаленным от центральных артерий.

Расширяя мелкие бронхи,  $\beta_2$ -адреномиметики способствуют поступлению в них:

- других бронхорасширяющих средств (кромоглициевой кислоты, ипратропия бромида, тиотропия бромида);
- глюкокортикоидов (беклометазона, будесонида);
- местных анестетиков;
- антибиотиков.

Ингибирование гликопротеина Р

Блокатор кальциевых каналов верапамил и иммунодепрессант циклоспорин, снижая активность гликопротеина Р в головном мозге, уменьшают выведение из мозга противорвотного средства домперидона. Это создает опасность развития экстрапирамидных побочных эффектов.

Антиаритмическое средство хинидин как ингибитор гликопротеина Р способствует накоплению в головном мозге лоперамида с опасностью нетипичного для него морфиноподобного эффекта.

Несовместимость при биотрансформации

В реакциях биотрансформации образуются метаболиты, более полярные, чем исходные лекарственные средства. Полярные метаболиты обладают низкой растворимостью в липидах, но высокой - в воде, меньше подвергаются энтерогепатической циркуляции и реабсорбции в почечных канальцах. Эндобиотики изменяются под влиянием специфических ферментов, осуществляющих метаболизм их эндогенных прототипов. Ксенобиотики используют для метаболизма ферменты с малой субстратной специфичностью, например окисляются при участии изоферментов цитохрома Р-450 и конъюгируют с глюкуроновой кислотой.

В результате биотрансформации не только изменяются химическое строение и активность лекарственных средств, но и сами лекарства оказывают значительное влияние на функции ферментов их метаболизма. Индукторы в 3-4 раза ускоряют биотрансформацию, а ингибиторы ее замедляют. В настоящее время известны более 300 лекарственных средств со свойствами индукторов. Как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полуэлиминации - фенобарбитал, противоэпилептические средства (бензобарбитал, фенитоин, карбамазепин), анксиолитики, глюкокортикоиды, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Индукторы стимулируют синтез определенных изоферментов цитохрома Р-450 (например, противоэпилептические средства, глюкокортикоиды и рифампицин активируют изофермент 3А4).

Несовместимость возникает, когда индукторы ускоряют метаболизм лекарственных средств, имеющих метаболический клиренс. Известны примеры уменьшения концентрации в крови и ослабления противосвертывающего эффекта антикоагулянта варфарина у пациентов, получавших в период антикоагулянтного лечения фенобарбитал или рифампицин. После приема индукторов дозу варфарина приходилось значительно повышать для поддержания терапевтической концентрации. После отмены индукторов метаболизм варфарина замедлялся, а содержание его в крови возрастало до уровня, приводящего к тяжелому геморрагическому состоянию, если вовремя не была проведена коррекция дозы.

Свойствами ингибиторов цитохрома Р-450 и глюкуронилтрансферазы обладают некоторые антидепрессанты, антиаритмическое средство хинидин, противоопухолевые средства, фторхинолоны, антибиотики хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин. Под влиянием ингибиторов действие лекарственных средств, имеющих метаболический клиренс, усиливается и удлиняется, при этом возможно развитие токсических эффектов. Фторхинолоны ципрофлоксацин и в меньшей степени норфлоксацин как ингибиторы СYP1A2 увеличивают в 4-5 раз концентрацию теofilлина в крови, что сопровождается развитием его кардиотоксичности. Таким нежелательным взаимодействием не обладает ломефлоксацин. Сульфаметоксазол, замедляя инактивацию антикоагулянтов непрямого действия при участии СYP2C9, повышает вероятность кровотечений. Хлорамфеникол потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид.

К развитию несовместимости приводят также ингибиторы специфических ферментов метаболизма лекарственных средств. Это может стать причиной серьезных осложнений лечения. Так, ингибиторы холинэстеразы, снижая активность бутирилхолинэстеразы,

усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (прокаина, тетракаина) и других сложных эфиров. Ингибиторы альдегиддегидрогеназы дисульфирам, метронидазол, нитрофураны пролонгируют токсическое действие ацетальдегида. Такой эффект используют для сенсibiliзирующей терапии хронического алкоголизма. Противоподагрическое средство, блокатор ксантинооксидазы аллопуринол может вызывать тяжелую интоксикацию азатиоприном и меркаптопурином, нарушая окисление этих антиметаболитов в неактивный продукт - 6-тиоуровую кислоту.

#### Несовместимость при экскреции

Выведение лекарственных средств почками сопровождается развитием фармакокинетической несовместимости, если изменяется их реабсорбция из-за сдвига рН первичной мочи или возникает конкуренция за связь с белками-транспортерами в процессе секреции в проксимальных извитых канальцах.

- Лекарственные средства, ацидифицирующие мочу (аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты в больших дозах, аммония хлорид):

- повышают реабсорбцию лекарственных средств группы слабых кислот, увеличивая количество их нейтральных липофильных молекул;

- ослабляют реабсорбцию лекарственных средств со свойствами слабых оснований, присутствующих при рН <7,0 в виде растворимых в воде ионов<sup>1</sup>.

- Лекарственные средства, алкализующие мочу (антацидные средства, ацетазолamid), повышают реабсорбцию слабых оснований и тормозят возврат в кровь лекарственных средств группы слабых кислот.

- Лекарственные средства с высоким аффинитетом к транспортерам органических анионов и катионов нарушают секрецию лекарств с меньшим аффинитетом, что сопровождается повышением концентрации последних в крови, нередко с развитием токсических эффектов (табл. 48-3).

Таблица 48-3. Ингибиторы канальцевой секреции лекарственных средств

Ингибиторы канальцевой секреции	Лекарственные средства, секреция которых нарушается
Ацетилсалициловая кислота, метацин	Идрохлортиазид, фуросемид, пенициллины, лоспорины, зидовудин
Миодарон, верапамил, нифедипин, дин	Игоксин
Мочегонные средства	Оли лития
Фуросемид	Миногликозиды, хлорамфеникол
Гестероидные противовоспалительные средства	Метотрексат
Триклоспорин	Топозид

- Сердечные гликозиды восстанавливают у больных сердечной недостаточностью кровотоки в почках, что сопровождается ростом экскреции диуретиков с усилением их мочегонного эффекта.

#### ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Основу фармакодинамической несовместимости составляет взаимодействие лекарственных средств на уровне циторецепторов и метаболических систем клеток. В результате такого взаимодействия возникают синергизм и физиологический антагонизм лекарственных средств.

#### Несовместимость вследствие синергизма

- Превращение терапевтических эффектов в токсические, превышение предела работоспособности клеток и органов.

<sup>1</sup> Необходимо помнить, что N-ацетилированные метаболиты сульфаниламидов I поколения - сульфаниламида (стрептоцида<sup>▲</sup>), сульфадимидина, сульфатиазола (норсульфазола<sup>▲</sup>) при кислой реакции мочи образуют нефротоксические микрокристаллы.

- Сердечные гликозиды на фоне внутривенной инъекции кальция хлорида или систематического приема мочегонных средств, вызывающих гипокалиемию (ацетазоламида,

гидрохлоротиазида, в меньшей степени - тиазидоподобных и сильнодействующих диуретиков), могут провоцировать тяжелую аритмию вплоть до фибрилляции желудочков.

- Антибиотики широкого противомикробного спектра уменьшают продукцию витамина К кишечной микрофлорой, что усиливает противосвертывающий эффект антикоагулянтов непрямого действия с опасностью кровотечений.

-  $\beta$ -Адреноблокаторы потенцируют гипогликемическое влияние противодиабетических средств, подавляя опосредованный  $\beta_2$ -адренорецепторами гликогенолиз в печени и скелетных мышцах и глюконеогенез в печени.

- Ингибиторы холинэстеразы пролонгируют паралич скелетных мышц, вызываемый деполяризующим миорелаксантом суксаметония йодидом, бромидом или хлоридом.

• Извращение фармакологических эффектов.

- На фоне действия  $\alpha$ -адреноблокаторов  $\alpha$ ,  $\beta$ -адреномиметик эпинефрин дополнительно снижает АД, поскольку неспособен активировать суживающие  $\alpha$ -адренорецепторы артерий, оккупированные  $\alpha$ -адреноблокаторами, но активирует свободные сосудорасширяющие  $\beta_2$ -адренорецепторы артерий скелетных мышц.

- Под влиянием антидепрессанта группы необратимых ингибиторов MAO ниамида симпатолитик резерпин вызывает сильное возбуждение ЦНС и повышает АД. Для понимания этих эффектов следует помнить, что при самостоятельном применении резерпин оказывает медленно наступающее седативное, антипсихотическое и гипотензивное действие. Оно обусловлено вытеснением норадреналина и дофамина в гранулы пресинаптических окончаний с постепенным дезаминированием нейромедиаторов при участии MAO. В условиях блокады данного фермента нейромедиаторы накапливаются. • Усиление побочных эффектов лекарственных средств.

- При наркозе галотаном средства с  $\beta_1$ -адреномиметическим эффектом эпинефрин и норэпинефрин, введенные внутривенно для купирования сосудистого коллапса, вызывают тяжелую аритмию. Механизм аритмогенного эффекта - сенсбилизация  $\beta_1$ -адренорецепторов сердца галотаном.

-  $\beta$ -Адреноблокаторы, блокаторы открытых кальциевых каналов сердца (верапамил, дилтиазем) и сердечные гликозиды взаимно усиливают вызываемое каждой фармакологической группой снижение ЧСС и атриовентрикулярной проводимости, особенно угнетение сердца выражено при внутривенном вливании лекарственных средств.

- Сильнодействующие мочегонные средства (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота), изменяя электролитный состав эндолимфы внутреннего уха, потенцируют ото- и вестибулотоксичность антибиотиков группы аминогликозидов.

- Аминогликозиды, тетрациклины, линкозамиды, нарушающие кальцийзависимое выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, пролонгируют паралич дыхательной мускулатуры, который вызывают антидеполяризуемые миорелаксанты - блокаторы н-холинорецепторов скелетных мышц пипекурония бромид, атракурия безилат, рокурония бромид, векурония бромид.

Несовместимость вследствие физиологического антагонизма лекарственных средств

Бактериостатические антибиотики группы тетрациклина и хлорамфеникол, препятствуя делению микробных клеток, ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, нарушающих полимеризацию муреина в клеточной стенке размножающихся микроорганизмов.

Местные анестетики - эфиры ПАБК (прокаин, тетракаин, бензокаин) уменьшают противомикробное действие сульфаниламидов (антагонистов ПАБК в синтезе дигидрофолата).

Препараты леводопы, применяемые для коррекции паркинсонизма, возникающего как побочный эффект антипсихотических средств, снижают антипсихотическое влияние последних, хотя и не устраняют двигательных расстройств.

НПВС - неселективные блокаторы ЦОГ (особенно индометацин и напроксен), подавляя синтез веществ с сосудорасширяющим и мочегонным влиянием простаглицина и простагландина  $E_2$ , препятствуют снижению АД, наступающему при лечении антигипертензивными средствами (исключение составляют блокаторы кальциевых каналов). В максимальной степени (на 20-70%) НПВС ослабляют гипотензивный и кардиопротективный

эффект иАПФ. Они также усиливают вызываемую иАПФ гиперкалиемию. Слабее выражен антагонизм между антигипертензивными средствами и селективными блокаторами ЦОГ-2.

Казалось бы, врач ни при каких обстоятельствах не назначит лекарственные средства - конкурентные антагонисты (агонист и антагонист одних и тех же циторцепторов). На самом деле такое происходит. Известен случай, когда врач «скорой помощи» ввел больному подкожно атропин для купирования спастической непроходимости кишечника, но при этом развился тяжелый глаукоматозный криз. Выяснилось, что больной страдает закрытоугольной глаукомой и поддерживает нормальное внутриглазное давление постоянной инстилляцией в глаз пилокарпина. М-холиноблокатор атропин как третичный амин хорошо проникает из крови в среды глаза и обладает аффинитетом к м<sub>3</sub>-холинорецепторам, в 1000 раз большим, чем аффинитет пилокарпина. У больного наступила блокада м<sub>3</sub>-холинорецепторов с последующим расширением зрачков, утолщением радужки и ухудшением оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

1. Может ли биодоступность лекарственного средства при назначении внутрь составлять 5%, если оно полностью всасывается в кишечнике?

2. Больному с ожогом 50% поверхности тела для профилактики тромбообразования был назначен антикоагулянт непрямого действия варфарин в дозе, обычно применяемой для профилактики тромбофлебита. Спустя два дня у пациента возникло желудочное кровотечение. Какова возможная причина относительной передозировки варфарина? Известно, что до 95% молекул варфарина циркулирует в крови в форме, связанной с альбуминами.

3. К каким последствиям может приводить вытеснение одного лекарственного средства другим из связи с белками плазмы при комбинированной фармакотерапии? Для каких лекарственных средств данное фармакокинетическое взаимодействие имеет практическое значение?

4. Как изменяется эффект антикоагулянта непрямого действия варфарина при совместном курсовом применении с рифампицином (хлорамфениколом)? Почему?

5. С какой целью женщинам с резус-конфликтной беременностью назначают в конце беременности фенобарбитал?

6. Дефицит какого фермента печени у новорожденных может вызывать неконъюгированную гипербилирубинемия? Какие лекарственные средства активируют глюкуронирование билирубина?

7. Лекарственное средство в соответствии с кинетикой I порядка имеет период полуэлиминации 6 ч. Пиковый уровень препарата в крови после однократного введения в вену в дозе 100 мг составляет 8 мкг/мл. Определите уровень препарата в крови через 12 ч.

8. Известно, что вследствие реакций биотрансформации II фазы, как правило, прекращается эффект лекарственных средств, но глюкуронирование может сопровождаться пролонгированием действия ряда препаратов (половые гормоны, сердечные гликозиды, хлорамфеникол). В чем причина данного эффекта?

9. Восстановление дыхания при остановке можно вызывать:

- вдыханием раствора аммиака;
- внутривенным введением цитизина;
- внутривенным введением бемегида.

Как называются виды действия указанных лекарственных средств? Можно ли при различных вариантах прямого действия получать одинаковый косвенный эффект? Может ли одно и то же главное действие быть результатом различных прямых и косвенных эффектов? Как это используется в медицинской практике?

10. Ребенку для снижения температуры тела при лихорадке был назначен парацетамол (сильный окислитель). После приема препарата у больного внезапно появились озноб, резкая адинамия, головная боль, сонливость, затем развился сосудистый коллапс. Через день проявилась желтуха, обусловленная гемолизом. Как называется это осложнение? Какова его причина?

11. Почему местные анестетики преимущественно подавляют проведение болевых и температурных раздражений и слабее действуют на двигательные нервы и афферентные пути, передающие тактильные раздражения?

12. При каких условиях ослабляется или усиливается и пролонгируется действие местных анестетиков? При каких хирургических операциях к растворам местных анестетиков не добавляют адреномиметики?

13. При экстракции зуба по поводу периодонтита с сильным воспалительным отеком десны врач использовал для инфильтрационной анестезии лидокаин. Во время операции пациент чувствовал сильную боль. Почему местный анестетик оказался неэффективным?

14. Почему  $\beta$ -адреномиметики, несмотря на выраженное кардиостимулирующее действие, не применяются для курсового лечения сердечной недостаточности?

15. Какой адреномиметик вызывает реакцию тахифилаксии? Как это свойство связано с механизмом его действия?

16. Какое побочное действие, характерное для неселективных  $\alpha_1$   $\alpha_2$ -адреноблокаторов, меньше проявляется при использовании празозина и карведилола? Почему?

17. При каких заболеваниях применяют пропранолол, несмотря на его нежелательное влияние на одно из звеньев патогенеза этих заболеваний? Объясните механизмы терапевтического действия  $\beta$ -адреноблокаторов.

18. При каких заболеваниях кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы и  $\beta$ -адреноблокаторы с сосудорасширяющим эффектом имеют преимущества по сравнению с пропранололом? Как это связано с особенностями их действия?

19. Врач стоит перед выбором лекарственного средства (доксазозин, тамсулозин, пропранолол) для лечения больного артериальной гипертензией с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы и предрасположенностью к бронхоспазму. Какое лекарственное средство из перечисленных целесообразно назначить?

20. Действие каких лекарственных средств с холиномиметическим действием сохраняется после денервации органов?

21. Известно, что м<sub>3</sub>-холинорецепторы локализованы в гладких мышцах артерий и внутренних органов. Почему м-холиномиметики вызывают расширение артерий, но повышают тонус органов с гладкой мускулатурой?

22. Назовите неантихолинэстеразные механизмы действия ингибиторов холинэстеразы. Какое значение имеют эффекты, не связанные с блокадой ацетилхолинэстеразы, для выбора препаратов в клинической практике?

23. Назовите м-холиноблокаторы с селективным действием при язвенной болезни, бронхиальной астме, недержании мочи. Какие механизмы лежат в основе селективного действия этих лекарственных средств?

24. Больному миастенией было назначено лекарственное средство для повышения тонуса скелетных мышц. Состояние больного улучшилось, но появились жалобы на гиперсаливацию, потливость, усиленную перистальтику кишечника. Какой препарат был назначен? Каков механизм побочных эффектов? Какими лекарственными средствами можно предупредить их развитие?

25. Врач-травматолог при вправлении вывиха ввел препарат в дозе, вызывающей кратковременное расслабление мышц конечностей. По истечении 8 мин после инъекции тонус мышц не восстановился. Укажите причины побочного эффекта. Предложите меры помощи.

26. На какие циторекцепторы оказывают действие ингаляционные и неингаляционные наркотические средства? Какие клинические последствия это имеет?

27. Какой адреномиметик используют для купирования сосудистого коллапса на фоне наркоза? Почему?

28. Известно, что динитрогена оксид не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры. Можно ли считать это наркотическое средство абсолютно безопасным?

29. Какие лекарственные средства оказывают нейропротективное действие? Какие механизмы лежат в основе этого эффекта? Что такое антиэксцитотоксический эффект?

30. Как связаны биотрансформация этанола и его влияние на метаболизм и функции медиаторов головного мозга? Какое значение имеют медиаторные нарушения в патогенезе хронического алкоголизма?

31. Рассмотрите строение и функцию ГАМК-рецепторов. Какие наркотические, снотворные, противосудорожные и психотропные средства оказывают влияние на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы?

32. Какое влияние оказывают противосудорожные средства на функции натриевых и кальциевых каналов нейронов, метаболизм и функции медиаторов головного мозга? Сопоставьте механизмы действия противосудорожных средств с их клиническим применением.

33. Какие противосудорожные средства оказывают психотропное действие? Какое значение имеют психотропные свойства препаратов при лечении эпилепсии?

34. Что такое аггравация эпилептических приступов? При приеме каких противосудорожных средств возникает опасность этого побочного эффекта?

35. Какие известны типы рецепторов дофамина? Где они локализованы и как функционируют? Рассмотрите пути воздействия противопаркинсонических и антипсихотических средств на D-рецепторы

36. Назовите группы лекарственных средств, уменьшающих центральную и периферическую сенситизацию при болевом синдроме. Каковы принципиальные различия механизмов и применения их анальгетического эффекта?

37. Известно, что при травмах и ожогах опиоидные анальгетики вводят эпидурально для длительной лечебной анальгезии. Различаются ли при этом пути введения механизмы анальгетического действия опиоидных анальгетиков и местных анестетиков, применяемых для эпидуральной анестезии? Почему опиоидные анальгетики слабо уменьшают постампутационную боль?

38. Укажите, какие эффекты антипсихотических средств обусловлены их: а) дофаминоблокирующей активностью, б) адреноблокирующей активностью, в) влиянием на рецепторы серотонина.

39. Какой эффект является общим для антипсихотических средств и анксиолитиков? При участии каких рецепторных механизмов он реализуется в каждой фармакологической группе? Как клинически проявляется различие этого общего эффекта антипсихотических средств и анксиолитиков?

40. Противотревожный, противосудорожный, седативный, снотворный и миорелаксирующий эффекты анксиолитиков имеют общий механизм. В чем он заключается? С чем связано разнообразие эффектов этой группы лекарственных средств при наличии общего механизма их реализации? Возможно ли создание препаратов с селективным противотревожным действием? Предложите пути решения данной проблемы.

41. Какие нейромедиаторные эффекты антидепрессантов - ингибиторов нейронального захвата имеют терапевтическое значение, а какие являются основой их побочного действия? Назовите антидепрессанты данной фармакологической группы, вызывающие минимальные вегетативные расстройства.

42. Почему при астенических состояниях предпочтительнее назначать не психомоторные стимуляторы, а психостимуляторы-адаптогены?

43. Объясните механизмы терапевтического действия ноотропных средств при нарушении мозгового кровообращения; старческой деменции; тяжелом переутомлении. Почему ноотропные средства малоэффективны у здоровых людей? Что такое ампакины?

44. Почему у здоровых людей сердечные гликозиды, несмотря на способность увеличивать силу сердечных сокращений, не улучшают кровоток в органах?

45. Известно, что сердечные гликозиды, блокируя Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимую АТФазу, нарушают возврат ионов калия в кардиомиоциты. Почему сердечные гликозиды в терапевтических дозах уменьшают гипокальциемию в миокарде?

46. Какие механизмы влияния на электрофизиологические процессы в сердце являются общими для антиаритмических средств?

47. Почему антиаритмические средства, как удлиняющие, так и укорачивающие ЭРП, препятствуют циркуляции волны возбуждения в миокарде?

48. Почему антиаритмические средства IV класса эффективны только при желудочковых аритмиях, не нарушают проводимость? Какие антиаритмические средства оказывают лечебное действие исключительно при суправентрикулярных аритмиях?

49. У больного с фибрилляцией предсердий исходная частота сокращений предсердий составляла 320 в минуту, частота сокращений желудочков - 80 в минуту. После приема антиаритмического средства частота сокращений предсердий и желудочков составляла 220 в минуту. Как называется это осложнение? Какие антиаритмические средства его вызывают? Какие антиаритмические препараты можно применить для лечения данного больного?

50. Почему маннитол нельзя применять при отеке мозга вследствие травмы черепа, энцефалита или менингита?

51. Какие мочегонные средства применяются при сердечной недостаточности и артериальной гипертензии? Дайте обоснование, позволяющее назначать мочегонные средства при этих заболеваниях.

52. Рассмотрите механизмы снижения потребности сердца в кислороде. Какие группы антиангинальных средств и каким образом вызывают этот эффект?

53. Что такое синдром коронарного обкрадывания? Какие лекарственные средства могут его вызывать? Может ли сужение коронарных сосудов, вызываемое  $\beta$ -адреноблокаторами, иметь терапевтическое значение?

54. Больной ИБС применял антиангинальное средство в виде накожного пластыря. Несмотря на длительное сохранение пластыря на коже, у больного развился приступ стенокардии. Он был вынужден принять дополнительно это же средство в форме таблеток под язык, но загрудинная боль не прошла. Какое антиангинальное средство применял больной? В чем причина неэффективности терапии? Какие антиангинальные средства следует назначить этому больному для купирования приступа стенокардии?

55. Какие лекарственные средства назначают больным артериальной гипертензией с повышенным сердечным выбросом; высоким сопротивлением сосудов; высокой активностью ренина и ангиотензина II?

56. Что общего в механизме гипотензивного действия  $\beta$ -адрено-блокаторов и блокаторов открытых кальциевых каналов миокарда? Чем отличаются эти лекарственные средства?

57. Что такое ортостатическое (постуральное) снижение АД? Какие лекарственные средства вызывают ортостатическую гипотензию? Как оценить этот эффект: как главный или как побочный? Какие правила следует соблюдать при назначении лекарственных средств, вызывающих ортостатическую гипотензию?

58. Как изменяется баланс гипотензивных и гипертензивных факторов в организме при применении иАПФ и блокаторов  $AT_1$ -рецепторов?

59. Какие особенности действия характерны для иАПФ, содержащих сульфгидрильную группу?

60. Что такое «органы-мишени» при артериальной гипертензии? Какие группы антигипертензивных средств обладают органопротективными свойствами и улучшают функции органов-мишеней при артериальной гипертензии?

61. В каких случаях блокаторы рецепторов ангиотензина II имеют преимущества перед иАПФ?

62. Укажите методические подходы к снижению уровня холестерина в крови. На какие этапы метаболизма холестерина влияют гиполипидемические средства?

63. Отметьте преимущества препаратов НМГ и фондапаринукса натрия по сравнению с препаратами нефракционированного гепарина натрия.

64. Почему антикоагулянты непрямого действия оказывают терапевтическое влияние спустя длительный латентный период? Как изменяется свертывание крови в течение первых 24-48 ч после применения лекарственных средств этой фармакологической группы?

65. Почему стрептокиназа противопоказана больным, перенесшим стрептококковую инфекцию? Какие тромболитические средства можно назначать таким больным?

66. Объясните необходимость комплексного применения при макроцитарной анемии цианокобаламина и фолиевой кислоты.

67. Почему пациентам с анемией на фоне почечной недостаточности препараты эритропоэтина часто назначают вместе с препаратами железа? При каких видах анемий препараты эритропоэтина не оказывают терапевтического действия?

68. Рассмотрите главные и побочные эффекты НПВС, зависящие от нарушения синтеза простагландинов.

69. Врач, зная о низкой токсичности селективных ингибиторов ЦОГ-2, предложил больному стенокардией использовать препарат этой группы как антиагрегант вместо ацетилсалициловой кислоты. Лабораторный анализ, проведенный через 2 нед, показал, что свертывание крови не уменьшилось. В чем ошибка врача?

70. Что такое полипрагмазия и какое значение она имеет в современной фармакотерапии?

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б. Анксиолитические средства. - Ставрополь: Изд. Ставропольской государственной медицинской академии, 2002. - 240 с.

2. Арушанян Э.Б. Антидепрессанты (в вопросах и ответах). - Ставрополь: Изд. Ставропольской государственной медицинской академии, 2002. - 331 с.

3. Арушанян Э.Б. Стимуляторы психических процессов. - Ставрополь: Изд. Ставропольской государственной медицинской академии, 2003. - 304 с.

4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - 3-е изд. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. - 872 с.

5. Биохимическая фармакология / Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. - 624 с.

6. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков: метаболические и токсико-аллергические аспекты. - Новосибирск: ЦЭРИС, 2003. - 224 с.

7. Венгеровский А.И., Марина Т.Ф., Бова П.А. Сибирская школа фармакологов. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. - 146 с.

8. Гузеева В.И., Михайлов И.Б. Фармакотерапия нервных болезней у взрослых и детей. - СПб.: Фолиант, 2002. - 400 с.

9. Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г. Лечение шизофрении. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. - 276 с.

10. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. - Харьков: Мегаполис, 2002. - 784 с.

11. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. - Ростов-н/Д: Феникс, 2001. - 384 с.

12. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ.: В2 т. - 2-е изд. - М.: Бином, 2007. - Т.1. - 648 с.; Т. 2. - 662 с.

13. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. - 4-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1056 с.

14. Клиническая фармакология: Национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с. (Серия «Национальные руководства»).

15. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману: Пер. с англ. / Под общей ред. А.Г. Гилмана, ред. Дж. Хардман, Л. Лимберд. - М.: Практика, 2006. - 1648 с.

16. Лазарева Д.Н., Музафалова Н.А., Музафалов Ф.Ф. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты. - Уфа: Здравсохранение Башкортостана, 2005. - 212 с.

17. Машковский М.Д. Лекарства XX века. - М.: Новая волна, 1998. - 320 с.

18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд. - М.: Новая волна, Издатель Умеренков, 2010. - 1216 с.

19. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечнососудистых лекарственных средств. - 3-е изд. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. - 1528 с.

20. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - 3-е изд. - СПб.: Фолиант, 2002. - 518 с.

21. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. и др. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с.

22. Молекулярные основы взаимодействия лекарственных средств / Под ред. М.А. Пальцева, В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. - М.: Астра-ФармСервис, 2004. - 224 с.

23. Нил М.Д. Наглядная фармакология: пер. с англ. (Серия «Экзамен на «отлично»»). - ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 104 с.
24. Рациональная фармакотерапия: Серия руководств для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2002-2010.
25. Саратиков А.С. Камфора. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 1966. - 275 с.
26. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). - 4-е изд. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. - 292 с.
27. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. - Волгоград: Семь ветров, 1999. - 640 с.
28. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: Медицинское информационное агентство, 2004. - 303 с.
29. Фармакология / Под ред. Р.Н. Аляутдина. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 592 с.
30. Фармакология в Санкт-Петербурге (исторические очерки) / Под ред. Ю.Д. Игнатова, Н.С. Сапронова, П.Д. Шабанова. - СПб: Элби-СПб., 2007. - 416 с.
31. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии: Пер. с англ. / Под ред. Д. Энн, Дж.Т. Койл. - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 793 с.
32. Харкевич Д.А. Фармакология. - 10-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 752 с.
33. Шварц Г.Я. Академик М.Д. Машковский. - М.: Анахарсис, 2008. - 144 с.
34. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные препараты. - М.: Реафарм, 2004. - 96 с.
35. Шварц Г.Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармации и фармакотерапии. - М.: Литтерра, 2008. - 576 с.