

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

УЧЕБНИК

ТРЕТЬЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией
академика РАМН В.Г. Кукеса,
профессора
А.К. Стародубцева



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Под редакцией академика РАМН В.Г. Кукеса,
профессора А.К. Стародубцева

УЧЕБНИК

**ТРЕТЬЕ ИЗДАНИЕ,
ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника
для студентов учреждений высшего профессионального образования,
обучающихся по специальности 060301.65 «Фармация» по дисциплине
«Клиническая фармакология (фармакотерапия)»

Регистрационный номер рецензии 213 от 28 июня 2010 года
ФГУ «Федеральный институт развития образования»



Москва
Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
2012

УДК 616-85(075.8)

ББК 52.8я73-1

К49

К49 Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник. — 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 832 с. : ил. ISBN 978-5-9704-1839-0

Материал учебника состоит из общих вопросов, в число которых, были включены новые направления клинической фармакологии: фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, доказательная медицина.

В приложении на компакт-диске представлены дополнительные главы. Это позволило авторам сделать текст компактнее, добавить сведения по клинической фармакологии препаратов, которые не входят в программу по клинической фармакологии.

Предназначен студентам учреждений высшего профессионального образования, обучающимся по специальности 060301.65 «Фармация» по дисциплине «Клиническая фармакология (фармакотерапия)».

УДК 616-85(075.8)

ББК 52.8я73-1

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

© Кукес В.Г., Стародубцев А.К., 2012

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,

оформление, 2012

ISBN 978-5-9704-1839-0

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условные обозначения	13
Введение	17
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	21
Глава 1. Предмет и задачи клинической фармакологии.	
Общие принципы фармакотерапии (Кукес В.Г., Стародубцев А.К.)	23
1.1. Клиническая фармакология	23
1.2. Этапы развития клинической фармакологии в России	25
1.3. Понятия болезни, синдрома и диагноза	26
1.4. Фармакотерапия	29
Глава 2. Роль клинической фармакологии в регулировании рынка лекарственных средств (Архипов В.В., Стародубцев А.К., Румянцев А.С., Козлов С.Н.)	31
2.1. Современный рынок лекарственных средств	31
2.2. Формулярная система	32
2.3. Доказательная медицина	34
2.4. Фармакоэкономика	36
2.5. Фармакоэпидемиология	40
Глава 3. Клинические исследования лекарственных средств (Стародубцев А.К., Архипов В.В., Журавлева М.В., Козлов Р.С., Сокова Е.А.)	44
3.1. Стандарты в области клинических исследований	45
3.2. Планирование и проведение клинических исследований	46
3.3. Фазы клинического исследования лекарственных средств	49
3.4. Этические аспекты клинических исследований	54
3.5. Процедура регистрации новых лекарственных средств	55
Глава 4. Клиническая фармакокинетика (Кукес В.Г., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Кондратенко С.Н.)	56
4.1. Основные фармакокинетические параметры	56
4.2. Контроль концентрации лекарственных средств в клинической практике	65
4.3. Факторы, влияющие на всасывание, распределение и выведение лекарственных средств	67

4.4. Пути введения лекарственных средств	69
4.5. Распределение лекарственных средств в организме	74
4.6. Метаболизм лекарственных средств	75
4.7. Выведение лекарственных средств из организма	78
Глава 5. Клиническая фармакодинамика (<i>Стародубцев А.К., Румянцев А.С., Ших Е.В., Кузнецов А.Б., Белякова Г.А.</i>)	80
5.1. Основные понятия клинической фармакодинамики	80
5.2. Взаимосвязь клинической фармакокинетики и фармакодинамики	87
Глава 6. Нежелательные лекарственные реакции (<i>Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В., Сокова Е.А., Фидиппенко Н.Г.</i>)	94
Глава 7. Взаимодействие лекарственных средств (<i>Кукес В.Г., Сычев Д.А., Прокофьев А.Б., Игонин А.А., Батулин В.А.</i>)	101
7.1. Виды взаимодействия лекарственных средств	102
7.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств	102
7.3. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	108
7.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей, алкоголем и фитопрепаратами	110
7.5. Факторы, влияющие на взаимодействие лекарственных средств	115
Глава 8. Принципы фармакотерапии у беременных, детей и пожилых (<i>Кукес В.Г., Ших Е.В., Сокова Е.А., Кузнецов А.Б.</i>)	117
8.1. Принципы фармакотерапии у беременных	117
8.2. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных	119
8.3. Особенности фармакотерапии лекарственных средств у кормящих женщин	120
8.4. Особенности фармакотерапии у новорожденных и детей	121
8.5. Особенности фармакотерапии у людей пожилого возраста	126
Глава 9. Клиническая фармакогенетика (<i>Сычев Д.А., Кукес В.Г., Ших Е.В., Раменская Г.В.</i>)	129
9.1. Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику лекарственных средств	131

9.2. Генетические факторы, влияющие на фармакодинамику лекарственных средств	133
9.3. Значение фармакогенетического тестирования для персонализации фармакотерапии	133

ЧАСТЬ II. ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. 135

Глава 10. Артериальная гипертензия (Стародубцев А.К., Максимов М.Л., Остроумова О.Д., Хохлов А.Л., Павлова Л.И.)	137
10.1. Синдром артериальной гипертензии	137
10.2. Клиническая фармакология ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	151
10.3. Клиническая фармакология блокаторов рецепторов ангиотензина II	162
10.4. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов	168
10.5. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов	181
10.6. Клиническая фармакология α -адреноблокаторов	192
10.7. Применение диуретиков для лечения артериальной гипертензии	193
10.8. Клиническая фармакология гипотензивных средств центрального действия	195
10.9. Клиническая фармакология вазодилататоров	197
10.10. Клиническая фармакология ингибитора ренина	199
10.11. Клиническая фармакология симпатолитиков	199
10.12. Принципы фармакотерапии гипергтонического криза	200
10.13. Рефрактерная и злокачественная артериальная гипертензия	203
10.14. Артериальная гипертензия у людей пожилого возраста	204
10.15. Артериальная гипертензия у беременных	205
10.16. Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.	206

Глава 11. Ишемическая болезнь сердца (Стародубцев А.К., Хохлов А.Л., Максимов М.Л., Кузнецов А.Б., Павлова Л.И., Раков А.А.)	209
11.1. Ишемическая болезнь	209
11.2. Клиническая фармакология нитратов	237
11.3. Клиническая фармакология ингибиторов I_r -каналов	244
11.4. Применение β -адреноблокаторов при лечении ишемической болезни сердца	245

11.5. Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при лечении ишемической болезни сердца	245
11.6. Применение антитромботических и антикоагулянтных препаратов при лечении ишемической болезни сердца ...	246
11.7. Другие препараты, применяемые при ишемической болезни сердца.....	247
11.8. Внезапная сердечная смерть	248
Глава 12. Гиперлиппротеидемии (Филиппенко Н.Г., Маль Г.С., Сычев Д.А., Хохлов А.Л., Раков А.А.)	250
12.1. Этиология и патогенез гиперлиппротеидемий	250
12.2. Клиническая фармакология статинов	255
12.3. Клиническая фармакология фибратов	259
12.4. Клиническая фармакология производных никотиновой кислоты	261
12.5. Клиническая фармакология ингибиторов всасывания холестерина в кишечнике	262
12.6. Клиническая фармакология ω -3-полиненасыщенных жирных кислот	263
12.7. Клиническая фармакология секвестрантов желчных кислот	264
12.8. Комбинированная гиполипидемическая терапия	264
Глава 13. Нарушения сердечного ритма (Стародубцев А.К., Кузнецов А.Б., Прокофьев А.Б., Андреев Д.А., Максимов М.Л.)	266
13.1. Электрические свойства клеток сердца	266
13.2. Механизмы развития аритмий	268
13.3. Классификация и механизмы действия антиаритмических препаратов	276
13.4. Механизмы действия антиаритмических препаратов при различных типах аритмий	279
13.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов	290
13.6. Клиническая фармакология препаратов разных групп, обладающих антиаритмической активностью	298
13.7. Фармакотерапия нарушений проводимости и брадиаритмий	306
Глава 14. Хроническая сердечная недостаточность (Стародубцев А.К., Максимов М.Л., Андреев Д.А., Павлова Л.И., Архипова Д.Е.)	308

14.1. Общие представления о хронической сердечной недостаточности и ее лечении	308
14.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности	317
14.3. Сердечные гликозиды в лечении хронической сердечной недостаточности	319
14.4. β -Адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности	321
14.5. Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности	323
14.6. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности	327
Глава 15. Болезни почек и клиническая фармакология диуретиков (<i>Кукес В.Г., Сидоренкова Н.Б., Сычев Д.А., Дралова О.В.</i>)	329
15.1. Симптомы поражения почек	329
15.2. Острая почечная недостаточность	333
15.3. Хроническая почечная недостаточность	335
15.4. Острый гломерулонефрит	337
15.5. Мочекаменная болезнь	338
15.6. Пиелонефрит	340
15.7. Клиническая фармакология диуретиков	342
Глава 16. Метаболический синдром (<i>Максимов М.Л., Стародубцев А.К., Остроумова О.Д., Дралова О.В.</i>)	353
16.1. Определение метаболического синдрома	353
16.2. Диагноз и методы обследования	354
16.3. Клинико-фармакологический подход к лечению метаболического синдрома	355
16.4. Препараты, применяемые для коррекции гипергликемии при метаболическом синдроме	358
16.5. Препараты, применяемые для коррекции нарушения толерантности к глюкозе при метаболическом синдроме	361
16.6. Гиполипидемическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом	362
Глава 17. Сахарный диабет (<i>Максимов М.Л., Сулейманов С.Ш., Городецкий В.В., Кирпичникова Н.В., Дралова О.В.</i>)	365
17.1. Клиническая фармакология инсулина	376
17.2. Клиническая фармакология препаратов сульфонилмочевины	378

17.3. Клиническая фармакология бигуанидов	382
17.4. Клиническая фармакология пероральных сахароснижающих препаратов других фармакологических групп	383
Глава 18. Болезни щитовидной железы (Сулейманов С.Ш., Максимов М.Л., Белякова Г.А., Городецкий В.В., Кирпичникова Н.В.) ...	386
18.1. Гипертиреоз и тиреотоксикоз	387
18.2. Клиническая фармакология антитиреоидных средств ...	389
18.3. Гипотиреоз	391
18.4. Клиническая фармакология гормонов щитовидной железы	393
Глава 19. Аллергические заболевания (Архипов В.В., Цой А.Н., Бердникова Н.Г., Козлов С.Н.)	395
19.1. Реакции гиперчувствительности	395
19.2. Клиническая фармакология блокаторов H ₁ -рецепторов ...	403
19.3. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток	407
19.4. Применение глюкокортикоидов в фармакотерапии аллергического ринита	408
19.5. Клиническая фармакология деконгестангов	409
Глава 20. Заболевания легких и бронхов (Цой А.Н., Архипова Д.Е., Бердникова Н.Г., Прозорова В.К., Архипов В.В.)	411
20.1. Бронхиальная астма	411
20.2. Хроническая обструктивная болезнь легких	414
20.3. Клиническая фармакология β-адреномиметиков	417
20.4. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикоидов	419
20.5. Клиническая фармакология теофиллина	422
20.6. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов	423
20.7. Клиническая фармакология м-холинблокаторов	425
20.8. Клиническая фармакология моноклональных антител к IgE	427
20.9. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток	428
20.10. Клиническая фармакология муколитиков и отхаркивающих средств	428








20.11. Средства доставки лекарственных средств при их ингаляционном введении	429
20.12. Инфекционные заболевания легких и плевры	434
Глава 21. Болезни пищевода и желудка (Кукес В.Г., Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Дралова О.В.)	443
21.1. Факторы агрессии и защиты слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки	443
21.2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	447
21.3. Функциональная диспепсия	449
21.4. Гастрит	449
21.5. Язвенная болезнь	451
21.6. Клиническая фармакология антацидов	456
21.7. Клиническая фармакология m_1 -холиноблокаторов	458
21.8. Клиническая фармакология блокаторов H_2 -рецепторов	459
21.9. Клиническая фармакология ингибиторов протонной помпы	461
21.10. Клиническая фармакология гастропротективных лекарственных средств	464
21.11. Клиническая фармакология альгинатов.	466
21.12. Клиническая фармакология противорвотных и прокинетических лекарственных средств.	467
Глава 22. Болезни печени и желчевыводящих путей поджелудочной железы (Журавлева М.В., Блинков И.Л., Сереброва С.Ю., Ших Е.В.)	473
22.1. Хронический гепатит	473
22.2. Цирроз печени	478
22.3. Алкогольная болезнь печени.	482
22.4. Хронический холецистит.	484
22.5. Клиническая фармакология гепатопротекторов	486
22.6. Препараты для симптоматической терапии при циррозе печени.	489
22.7. Клиническая фармакология желчегонных средств	489
22.8. Хронический панкреатит.	491
22.9. Основные принципы назначения пищеварительных ферментов	494
Глава 23. Болезни кишечника (Кукес В.Г., Сереброва С.Ю., Журавлева М.В., Блинков И.Л.)	497

23.1. Функциональные заболевания кишечника.....	497
23.2. Клиническая фармакология миотропных спазмолитиков... ..	500
23.3. Клиническая фармакология слабительных средств.....	502
23.4. Клиническая фармакология препаратов для лечения диареи.....	506
Глава 24. Заболевания соединительной ткани (<i>Кукес В.Г., Журавлева М.В., Прозорова В.К., Архипов В.В.</i>).....	507
24.1. Ревматоидный артрит.....	507
24.2. Ювенильный ревматоидный артрит.....	510
24.3. Системная красная волчанка.....	511
24.4. Клинико-фармакологические подходы к лечению диффузных заболеваний соединительной ткани.....	514
24.5. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств.....	520
24.6. Клиническая фармакология глюкокортикоидов.....	534
24.7. Клиническая фармакология препаратов для базисной терапии ревматоидного артрита.....	548
24.8. Клиническая фармакология цитостатиков и препаратов иммуносупрессивного действия.....	550
24.9. Клиническая фармакология препаратов моноклональных антител.....	554
Глава 25. Анемии (<i>Сычев Д.А., Кузнецов А.Б., Ших Е.В., Сидоренкова Н.Б., Архипов В.В.</i>).....	557
25.1. Анемии.....	558
25.2. Клиническая фармакология препаратов железа.....	564
25.3. Клиническая фармакология препаратов витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты.....	567
Глава 26. Нарушения в системе гемостаза (<i>Сычев Д.А., Архипов В.В., Стародубцев А.К., Ших Е.В., Андреев Д.А.</i>).....	569
26.1. Система гемостаза.....	569
26.2. Тромбофилии.....	571
26.3. Клиническая фармакология дезагрегантов (антиагреганты)... ..	578
26.4. Клиническая фармакология антикоагулянтов прямого действия.....	582
26.5. Клиническая фармакология антикоагулянтов непрямого действия.....	586
26.6. Клиническая фармакология тромболитических средств.....	588
26.7. Геморрагический синдром.....	590

Глава 27. Фармакотерапия болевого синдрома и наркоз (<i>Батулин В.А., Кукес В.Г.</i>)	594
27.1. Принципы фармакотерапии болевого синдрома	594
27.2. Клиническая фармакология наркотических анальгетиков	596
27.3. Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков	613
27.4. Клиническая фармакология средств для наркоза	619
27.5. Клиническая фармакология миорелаксантов	630
27.6. Клиническая фармакология средств для местной анестезии	634
Глава 28. Психические расстройства и болезни центральной нервной системы (<i>Журавлева М.В., Цой А.Н., Савельева М.В., Белкина Л.А.</i>)	638
28.1. Фармакотерапия психических расстройств	638
28.2. Расстройство сна	640
28.3. Клиническая фармакология антипсихотических препаратов (нейролептиков)	641
28.4. Клиническая фармакология анксиолитиков	650
28.5. Клиническая фармакология снотворных средств (гипнотиков)	653
28.6. Клиническая фармакология антидепрессантов	656
28.7. Болезнь Паркинсона	660
28.8. Клиническая фармакология противопаркинсонических препаратов	662
Глава 29. Фармакотерапия бактериальных инфекций (<i>Цой А.Н., Архипов В.В., Козлов С.Н., Козлов Р.С., Долженкова Л.С., Решедейко Г.К., Жаркова Л.П., Зузова А.П.</i>)	665
29.1. Виды инфекций и симптомы инфекционного процесса	665
29.2. Клиническая фармакология пенициллинов	670
29.3. Клиническая фармакология цефалоспоринов	680
29.4. Клиническая фармакология азтреонама	686
29.5. Клиническая фармакология карбапенемов	687
29.6. Клиническая фармакология аминогликозидов	690
29.7. Клиническая фармакология гликопептидов	696
29.8. Клиническая фармакология макролидов	698
29.9. Клиническая фармакология линкозамидов	702
29.10. Клиническая фармакология тетрациклинов	705
29.11. Клиническая фармакология хлорамфеникола	707
29.12. Клиническая фармакология хинолонов и фторхинолонов	709
29.13. Клиническая фармакология нитроимидазолов	713
29.14. Клиническая фармакология ко-тримоксазола	714
29.15. Клиническая фармакология противотуберкулезных препаратов	717

Глава 30. Фармакотерапия вирусных инфекций (Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Козлов С.Н., Белякова Г.А.)	724
30.1. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп	725
30.2. Клиническая фармакология противогриппозных препаратов	729
30.3. Простой герпес	731
30.4. Клиническая фармакология противогерпетических средств	732
30.5. Хронические вирусные гепатиты	734
30.6. Клиническая фармакология препаратов для лечения хронических вирусных гепатитов	735
30.7. Вирус иммунодефицита человека	740
30.8. Клиническая фармакология антиретровирусных препаратов	742
Глава 31. Фармакотерапия грибковых инфекций (Шой А.Н., Лазарева Н.Б., Козлов С.Н., Бердникова Н.Г.)	746
31.1. Кандидоз	746
31.2. Дерматофитии	747
31.3. Разноцветный (отрубевидный) лишай	748
31.4. Клиническая фармакология противогрибковых препаратов	749
Тестовые задания и задачи	757
Ответы на тестовые задания и задачи	802
Словарь терминов	816
Предметный указатель	824

ОГЛАВЛЕНИЕ К КОМПАКТ-ДИСКУ

Глава 32. Клиническая иммунофармакология (Юшков В.В.)	
Глава 33. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при остеопорозе (Бердникова Н.Г.)	
Глава 34. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при эректильной дисфункции (Бердникова Н.Г., Сивков А.В.)	
Глава 35. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при ДГПЖ (Бердникова Н.Г., Сивков А.В.)	
Глава 36. Клиническая фармакология ЛС, применяемых при нарушении мозгового кровообращения (Ивашев М.Н.)	
Глава 37. Заместительная гормональная терапия (Бердникова Н.Г.)	
Приложение	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- ▲ — Международное название лекарственного средства
- Р — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ⊗ — лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств
- ААП — антиаритмические препараты
- АБП — алкогольная болезнь печени
- АВ — атриовентрикулярный
- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АДИ — аэрозольный дозированный ингалятор
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АКШ — аортокоронарное шунтирование
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АМФ — аденозинмонофосфат
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АР — аллергический ринит
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БА — бронхиальная астма
- БАБ — β-адреноблокаторы
- БАД — биологически активная добавка
- БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов
- БРА — блокаторы рецепторов АТ₁
- ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
- ВКС — внезапная коронарная смерть
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ВПГ — вирус простого герпеса
- ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
- ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза
- ГИНК — гидразид изоникотиновой кислоты
- ГК — гипертонический криз
- ГЛП — гиперлиппротеидемия
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ДЛП	— дислиппротеидемия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕОГ	— Европейское общество по артериальной гипертонии
ЕОК	— Европейское общество кардиологов
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ИА	— индекс атерогенности
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИКД	— имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
КТ	— компьютерная томография
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛЖ	— левый желудочек
ЛП	— липопротеиды
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
ЛС	— лекарственное средство
МА	— мерцательная аритмия
МАО	— моноаминоксидаза
МИК	— минимальная ингибирующая концентрация
МНО	— международное нормализованное отношение
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
МС	— метаболический синдром
НефС	— нефротический синдром
НК ₁	— нейрокинина-1
НЛР	— нежелательная лекарственная реакция
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НС	— нестабильная стенокардия
ОКС	— острый коронарный синдром
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	— острая почечная недостаточность

ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПД	— потенциал действия
ПИ	— порошковый ингалятор
ПК	— пиковая концентрация
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПСБ	— пенициллиносвязывающие белки
ПСВ	— пиковая скорость выдоха
ПССП	— пероральные сахароснижающие препараты
ПТП	— противотуберкулезные препараты
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СА	— синоатриальный
СД	— сахарный диабет
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СН	— сердечная недостаточность
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин (тетрайодтиронин)
ТАП	— тканевый активатор плазминогена
ТГ	— триглицериды
ТКФС	— типовая клинико-фармакологическая статья
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
УДФ	— уридилдифосфат
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФВ	— фракция выброса
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ФК	— функциональный класс
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФР	— факторы риска
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность

цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	— центральное венозное давление
цГМФ	— циклическая гуанозинмонофосфолиэстераза
ЦЛТ ₁	— цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы I типа
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЦС-I	— цефалоспорины I поколения
ЦС-II	— цефалоспорины II поколения
ЦС-III	— цефалоспорины III поколения
ЦС-IV	— цефалоспорины IV поколения
ЧДД	— частота дыхательных движений
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	— электрокардиография/электрокардиограмма
ЭПК	— эйкозопентаеновая кислота
ЭхоКГ	— эхокардиография/эхокардиограмма
AUC	— площадь под фармакокинетической кривой
Cl	— общий клиренс
C _{max}	— максимальная концентрация (препарата)
C _{ss}	— уровень равновесной концентрации
C ₀	— начальная концентрация
D	— <i>deletion</i>
DDD	— <i>defined daily dose</i>
EM	— <i>extensive metabolism</i>
F	— биодоступность
GCP	— <i>good clinical practice</i> — качественная (надлежащая) клиническая практика
GITS	— <i>gastrointestinal therapeutic system</i>
I	— <i>insertion</i>
IM	— <i>intermedium metabolism</i>
K _a	— константа ионизации
MRSA	— <i>meticillin resistant staphylococcus aureus</i>
MRT	— среднее время удержания препарата в организме
PM	— <i>poor metabolism</i>
T _{1/2}	— период полувыведения
T _{max}	— время достижения максимальной концентрации
UM	— <i>ultraextensive metabolism</i>
Vd	— объем распределения

ВВЕДЕНИЕ

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

Исторически (в XVII–XIX вв.) новые лекарственные средства чаще всего создавали практикующие врачи (дигоксин, эфедрин, хинин). На долю фармацевтов приходилась техническая работа, память о которой сохранилась в тексте рецептурного бланка: «*Recipe, Da, Signa*» (возьми, дай, обозначь). Однако в 1940-х годах ситуация радикально изменилась. Появление пенициллина стимулировало развитие фармацевтических предприятий, появилась фармацевтическая индустрия, которая во многом изменила отношения между врачами-клиницистами, фармацевтами и больными.

В настоящее время разработка новых лекарственных препаратов стала сложным и многоступенчатым процессом, в котором участвуют десятки специалистов — химики, биологи, фармацевты, врачи, психологи, экономисты. Внедрение нового лекарственного средства невозможно без проведения клинических исследований, на которые приходится значительная часть расходов по разработке и внедрению нового препарата. Следовательно, фармацевт должен хорошо разбираться в вопросах клинических исследований, уметь правильно оценивать потенциальную пользу и риск применения нового препарата.

На протяжении последних лет увеличился объем безрецептурных продаж лекарственных средств. Примерно 30–40% населения регулярно принимают различные препараты (10% — три и более одновременно) без назначения врача. Таким образом, в глазах современного общества лекарственные средства приобретают свойства товара, но при этом большинство потребителей не могут правильно выбрать препарат или осознать возможный риск, связанный с его приемом. Свободный доступ к лекарственным средствам может обернуться лекарственной зависимостью, существенным повыше-

нием резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков или, например, увеличением смертности от бронхиальной астмы, как это произошло в 1960–1970-е годы при бесконтрольной продаже неселективных β -адреномиметиков. Единственной альтернативой становится грамотное фармацевтическое консультирование пациентов, обращающихся в аптеки. Оно требует от провизоров знания клинических симптомов распространенных заболеваний и правил выбора лекарственных средств. Другой важной задачей можно считать оценку неблагоприятных или опасных для больного сочетаний нескольких препаратов и выявление возможных врачебных ошибок при их назначении.

Как участник рынка лекарственных средств фармацевт должен уметь поддерживать диалог с представителями здравоохранения (государственными органами контроля, профессиональными медицинскими сообществами, практическими врачами) и больными, грамотно консультировать посетителей аптечной сети и проводить добросовестную рекламную политику. Эти аспекты деятельности фармацевта также невозможны без информации о наиболее часто встречающихся заболеваниях, их основных симптомах и правилах подбора лекарственных средств.

В нашей стране существует богатый опыт преподавания клинической фармакологии в медицинских и фармацевтических вузах. На практике преподавание клинической фармакологии часто позволяет перекинуть мост между фундаментальными научными дисциплинами и практическим использованием лекарственных средств у конкретного больного. Для будущих фармацевтов значение этого предмета предполагает в себе то, что клиническая фармакология — единственная клиническая дисциплина, позволяющая студенту взглянуть на накопленный теоретический багаж в перспективе «врач — больной». Учебник по клинической фармакологии для студентов фармацевтических факультетов наряду с клинико-фармакологической оценкой отдельных лекарственных средств должен содержать информацию о симптомах и клиническом течении заболеваний, а также об основных принципах фармакотерапии.

Критически подходя к сложившейся ситуации, авторы приняли решение о том, что учебник для студентов-фармацевтов не должен походить на сокращенное и упрощенное руководство для студентов лечебных отделений. Высокий интеллектуальный уровень и качество теоретической подготовки студентов делают подобный подход неправомерным. Вместе с тем следовало избе-

жать противоположной крайности — перенасыщенности фактическим материалом и клинической терминологией, малознакомой студентам-фармацевтам. Авторы надеются, что при создании учебника в целом удалось избежать обеих крайностей. При выборе клинического материала авторы остановились лишь на небольшом числе заболеваний с высокой распространенностью, социальной значимостью и/или представляющих сложности для фармацевтического консультирования посетителей аптек. Этиология и патогенез данных заболеваний изложены настолько подробно, насколько это необходимо для объяснения принципов лечения и выбора лекарственных средств.

Авторы не пытались детально и систематически описать клинические аспекты различных заболеваний. Имеющиеся в учебнике сведения по клиническим проявлениям, как правило, носят схематичный характер, и для получения более полной информации необходимо ознакомиться с соответствующими учебниками и руководствами. Избегая подробностей в описании клинической картины, авторы уделяли большое внимание четким критериям диагноза, стремясь изложить представление о диагностике как о логическом процессе, исключающем догадки или внезапные «озарения». Большинство узкоклинических терминов расшифрованы в подстрочных примечаниях, что позволяет излагать материал на привычном для клиницистов языке.

Каждую из глав, посвященных частной клинической фармакологии, предваряют клинические сведения, за которыми следуют данные о группах используемых лекарственных препаратов. При описании последних авторы стремились избежать повторений. Однако невозможно полностью раскрыть отдельные темы, если препараты каждой фармакологической группы рассматривать в отдельной главе. В частности, сведения о глюкокортикоидах были распределены в зависимости от приоритета между главами по лечению БА, аллергии и системных заболеваний соединительной ткани.

Авторы стремились познакомить читателей с большинством общих вопросов, в число которых, помимо традиционных фармакодинамики, фармакокинетики и взаимодействия лекарственных средств, были включены новые направления клинической фармакологии: фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, доказательная медицина. Кроме того, авторы сочли необходимым осветить вопросы регулирования фармацевтического рынка, проблемы клинических испытаний и регистрации новых лекарствен-

ных средств. Всем этим проблемам посвящена первая часть настоящего издания.

В приложении на компакт-диске содержится дополнительная информация. Это позволило авторам сделать текст компактнее, добавить на диск справочную информацию, а также сведения по клинической фармакологии препаратов, которые не входят в программу по клинической фармакологии. В тексте учебника авторы постарались изложить общие принципы клинической фармакологии отдельных фармакологических групп, в то время как частные вопросы, касающиеся отдельных препаратов, были перенесены на компакт-диск.

Авторы выражают надежду, что данный учебник облегчит освоение студентами-фармацевтами клинической фармакологии и поможет в дальнейшей практической работе. Будем чрезвычайно признательны читателям за замечания и пожелания.

Академик РАН, профессор *В.Г. Кукес*,
профессор *А.К. Стародубцев*,
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова

Глава 1

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ
 ФАРМАКОЛОГИИ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ
 ФАРМАКОТЕРАПИИ

ЧАСТЬ I

1.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
 КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Клиническая фармакология — это наука о применении лекарственных средств в лечении заболеваний человека.

Основными задачами клинической фармакологии являются: изучение фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, разработка оптимальных схем лечения, выявление побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, проведение клинических исследований эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов.

Клиническая фармакология тесно связана с другими разделами фармакологии, такими как фармакология экспериментальная, фармакология ветеринарная, фармакология растений и др.

Важнейшим методом исследования в клинической фармакологии является наблюдение за больными, получающими лекарственные препараты, с целью выявления их фармакологического действия и побочных эффектов.

...the ...

...the ...

РАСПИСКА

ОБЩИННОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

...the ...

...the ...

Глава 1

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)¹, *клиническая фармакология* — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку. Ее цель — оптимизация лекарственного лечения, обеспечение его максимальной эффективности и безопасности.

Клиническая фармакология появилась в начале 1930-х годов. В это время практикующие врачи стали испытывать недостаток информации о ЛС, полученных методами классической фармакологии. Появилась необходимость в сведениях о действии препаратов непосредственно в клинической практике, при различных заболеваниях и состояниях, влияющих на эффективность лечения, а также в сочетании с другими ЛС. Предоставить подобные сведения классическая фармакология не могла, так как фармакологи традиционно изучали действие ЛС главным образом на подопытных животных и лабораторных моделях различной патологии.

В 30–40-х годах прошлого века был выявлен целый ряд новых факторов, существенно влияющих на эффективность лечения. Оказалось, что при назначении препарата в одной и той же дозе концентрация активного вещества в крови у разных больных существенно различается. Следовательно, различна и индивидуальная реакция на лечение.

Оказалось, что степень всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) зависит от функционального состояния больного, предшествующего приема пищи, кислотности желудочного сока. У многих пациентов была выявлена разная скорость метаболизма препаратов. Наконец, стало ясно, что сила эффекта препарата

¹ Технический доклад ВОЗ, 1971, № 446, с. 8.

зависит от особенностей заболевания и количества функционально активных рецепторов.

Так появились три основных направления клинической фармакологии.

1. Клиническая фармакодинамика изучает воздействие ЛС на организм человека, а также взаимодействие различных ЛС в организме при их одновременном назначении. Фармакодинамика исследует также влияние возраста и различных заболеваний на действие ЛС.
2. Клиническая фармакокинетика рассматривает всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию ЛС (реакцию организма больного на введение ЛС).
3. Терапевтическая оценка заключается в определении терапевтической ценности ЛС и способа его оптимального применения.

В последние годы этот список дополнили несколькими новыми пунктами.

- Молекулярная фармакокинетика изучает внутриклеточное распределение ЛС и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.
- Фармакогенетика исследует роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на введение ЛС.
- Фармакоэкономика оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем практическом применении ЛС и определения политики ценообразования.
- Фармакоэпидемиология рассматривает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей для обеспечения рационального назначения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Совокупность этих направлений и составляет в настоящее время клиническую фармакологию. После того как традиционные фармакодинамика и фармакокинетика были дополнены принципиально новыми направлениями научных исследований, появилась возможность существенно расширить представления фармацевтов о ЛС и решить целый ряд практических задач. Клиническая фармакология выполняет функцию научной базы для проведения клинических исследований новых ЛС и экспертизы уже существующих препаратов. Специалисты в области клинической фармакологии участвуют в разработке новых схем и способов применения препаратов, экспертной оценке качества фармакотерапии, работают в качестве сотрудников

и экспертов в государственных структурах, регулирующих обращение ЛС. В настоящее время клиническая фармакология имеет возможность изучать не только клинические, но и экономические, и даже социальные результаты использования лекарственных препаратов. В итоге полученные данные используют при создании рекомендаций и руководств, опираясь на которые практические врачи проводят выбор ЛС.

1.2. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РОССИИ

Необходимость развития клинической фармакологии как науки и использование ее достижений в практической работе врачей-клиницистов существуют давно. В России первые курсы по этой специальности были организованы Б.Е. Вотчалом еще в 1959 г., а в 1971 г. издано рекомендательное письмо ВОЗ о повсеместном введении клинической фармакологии как самостоятельной дисциплины.

7 января 1972 г. — впервые в нашей стране в Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова был создан отдел клинической фармакологии. Он сыграл значимую роль в подготовке первых в нашей стране специалистов по клинической фармакологии, возглавивших затем кафедры в ряде медицинских вузов страны. На базе отдела проводили первые в нашей стране фармакокинетические исследования. В 1979 г. там был организован экспериментальный курс клинической фармакологии, на котором разработана программа и методология преподавания клинической фармакологии в вузах.

В 1982 г. при поддержке академика К.М. Лакина клиническая фармакология была выделена в качестве самостоятельной и обязательной дисциплины для медицинских вузов страны. Это способствовало преобразованию отдела клинической фармакологии в кафедру клинической фармакологии, которой со дня ее создания руководит академик В.Г. Кукес.

В настоящее время кафедры клинической фармакологии существуют во всех медицинских вузах страны, их возглавляют опытные специалисты и организаторы науки. Отечественная клиническая фармакология осваивает новые направления работы: формулярную систему, фармакогеномику, фармакоэкономику, фармакоэпидемиологию, методы преодоления резистентности к антибактериальным препаратам.

Изучение биотрансформации ЛС, нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и их профилактики также происходит на новом уровне.

1.3. ПОНЯТИЯ БОЛЕЗНИ, СИНДРОМА И ДИАГНОЗА

В медицинской науке под *болезнью* понимают нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными и/или морфологическими¹ изменениями. Большинство заболеваний развивается в результате совокупного действия многих факторов. К таким факторам следует отнести:

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

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

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

В тканях, богатых белками, но содержащих мало жидкости, формируется коагуляционный (сухой) некроз. Коликвационный (влажный) некроз сопровождается образованием кист, наполненных жидкостью (инфаркт головного мозга). Выделяют несколько видов некроза:

- гангрена — некроз тканей, соприкасающихся с внешней средой (гангрена конечностей, легкого);
- пролежни — некроз поверхностных участков тела (кожа, мягкие ткани);

¹ Морфология — строение, форма клетки, органа, системы органов.

- инфаркт — сосудистый (ишемический) некроз, развивающийся при ишемии крайней выраженности [инфаркт миокарда (ИМ), головного мозга, легкого, кишечника].

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

Воздействие неблагоприятных внешних факторов и инфекций, кроме того, может привести к образованию опухолей.

Большое значение в патогенезе заболеваний человека имеют нарушения кровообращения:

- ишемия — недостаточный приток крови к тканям и органам. Наиболее частые причины ишемии — тромбоз¹, эмболия² и спазм³ сосудов, а также сдавление артерии извне (например, опухолью) и перераспределение крови (шок⁴, коллапс⁵) анемия⁶;
- кровотечение (геморрагия) — выход крови за пределы кровеносного русла;
- плазморрагия — выход плазмы из кровеносного русла.

Универсальная реакция организма на любой повреждающий фактор — *воспаление*. Эта реакция направлена на устранение агента, вызвавшего повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Независимо от вида воспаления проходит несколько фаз:

- альтерацию — повреждение; выброс клетками медиаторов воспаления;

¹ Тромбоз (от греч. *thrombosis* — свертывание) — прижизненное свертывание крови в просвете сосуда или в полостях сердца, нарушающее ее нормальное движение.

² Эмболия (от греч. *emballein* — бросать внутрь) — циркуляция частиц, в норме не содержащихся в крови, и закупорка ими сосудов. Чаще всего причиной эмболии становится отрыв тромба от стенки сосуда и его дальнейшее перемещение с током крови. Внутривенное введение масляных растворов ЛС или попадание в сосуды воздуха также может вызывать эмболию.

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

⁴ Шок (от франц. *choc*) — нарушение микроциркуляции под воздействием сверхсильного раздражителя. Выделяют кардиогенный шок (при тяжелых инфарктах миокарда), септический шок при инфекционных заболеваниях и т.д. Признаки шока — нарушение деятельности ЦНС (возбуждение или потеря сознания), снижение АД и нарушение кровообращения в жизненно важных органах.

⁵ Коллапс — внезапно наступившая сосудистая недостаточность, проявляющаяся снижением тонуса крупных сосудов и артериальной гипотонией.

⁶ Анемия — заболевание со снижением количества эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови, приводящее к нарушению транспорта кислорода в организме.

- экссудацию — реакцию микроциркуляторного русла, которая заключается в увеличении проницаемости сосудов для плазмы и форменных элементов крови и миграции иммунокомпетентных клеток в зону повреждения;
- пролиферацию (размножение) клеток и отложение фиброзных волокон, направленную на восстановление нормальной структуры и функций поврежденного участка.

Еще один важный патологический процесс в организме человека — появление новообразований (*опухолей*). Сущность этого процесса заключается в бесконтрольном размножении клеток опухоли, разрушающих соседние ткани, сдавливающие их, мигрирующие по кровеносным и лимфатическим сосудам с образованием *метастазов*. Метастазирование и экспансивный рост, как правило, свойственны злокачественным опухолям.

Наиболее точное представление о патологическом процессе можно получить при морфологическом исследовании органов и тканей. Однако на практике этот подход не всегда оправдан, так как связан с травматичным и потенциально опасным взятием материала. Тем не менее морфологическую диагностику широко применяют в отношении больных с подозрением на злокачественные опухоли, а также для уточнения причин почечной или печеночной недостаточности, — когда цена врачебной ошибки особенно велика.

В большинстве случаев представление врача о патологическом процессе у больного складывается на основании симптомов заболевания и данных дополнительных исследований.

Симптом (от греч. *symptome*) — признак какой-либо болезни. Различают симптомы субъективные, основанные на описании больными своих ощущений, и объективные, полученные при проведении исследований. Сравнительно большую ценность имеют специфичные (встречающиеся только при определенных заболеваниях), а также симптомы, поддающиеся количественной оценке. Например, значение артериального давления (АД) дает лучшее представление об артериальной гипертензии (АГ), чем субъективные жалобы больного на слабость и головную боль.

Закономерное сочетание симптомов, обусловленное единым патогенезом, носит название *синдрома* (от греч. *syndrome*). Синдром иногда рассматривают как самостоятельное заболевание (например, синдром Рейно, синдром Менъера) или как стадию или форму каких-либо заболеваний (например, нефротический синдром

при заболеваниях почек или синдром портальной гипертензии при циррозе печени).

Выделяют следующие этапы установления диагноза:

- расспрос больного — выявление жалоб, истории развития болезни (*anamnesis morbi*) и сведений о жизни больного (*anamnesis vitae*);
- осмотр больного, пальпация¹, перкуссия², аускультация³;
- проведение дополнительных (лабораторных или инструментальных) исследований.

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

1.4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

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

- **Этиотропная** — медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания (назначение антибиотиков при инфекционных заболеваниях).
- **Патогенетическая** — воздействие на механизм развития болезни [применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при АГ].
- **Симптоматическая** — используется тогда, когда не удастся воздействовать на причину или патогенез заболевания (например,

¹ Пальпация — ощупывание, позволяющее выявить болезненность или патологические образования.

² Перкуссия — выстукивание больного для выявления патологического уплотнения внутренних органов.

³ Аускультация — выслушивание звуковых феноменов при помощи стетофонендоскопа.

назначение наркотических анальгетиков пациентам со злокачественными новообразованиями или жаропонижающих больным гриппом).

- Заместительная фармакотерапия при недостаточности естественных биологически активных веществ [назначение препаратов инсулина больным сахарным диабетом (СД) или пищеварительных ферментов пациентам с недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы]. Не устраняя причины заболевания, заместительная фармакотерапия длительно обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма.
- Профилактическая [вакцины, сыворотки, назначение ацетилсалициловой кислоты больным ишемической болезнью сердца (ИБС)].

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕГУЛИРОВАНИИ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

2.1. СОВРЕМЕННЫЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Появление в начале прошлого века первых синтетических ЛС способствовало развитию промышленного фармацевтического производства. В настоящее время производство ЛС — одна из ведущих отраслей экономики, приносящая значительную прибыль. На фармацевтическом рынке работают десятки трансконтинентальных компаний, объединивших исследования в области фундаментальной науки, прикладные исследования, разработку и исследование новых ЛС, их производство и продвижение на рынок.

С другой стороны, фармацевтический рынок нуждается в контроле со стороны государственных органов. Во-первых, известны случаи, когда новые препараты, безопасность которых не была достаточно изучена, приносили существенный вред обществу, в том числе приводя к десяткам летальных исходов. Наиболее крупной гуманитарной катастрофой, связанной с ЛС, было рождение в 1960-х годах 10 000 детей с серьезными аномалиями развития конечностей у женщин, которые во время беременности принимали препарат талидомид⁹. Во-вторых, прибыли, связанные с продажей ЛС, обычно создавали недобросовестную конкуренцию и появление на рынке малоэффективных или опасных для здоровья препаратов.

Государственное регулирование рынка ЛС предусматривает получение официального одобрения каждого нового препарата — как оригинального, так и воспроизведенного. Решение об одобрении препарата принимают на основании анализа результатов доклинических (на лабораторных животных) и клинических (у пациентов) исследований эффективности и безопасности нового ЛС. Для воспроизведенных препаратов необходимы исследования биологической эквивалентности нового ЛС с оригинальным, прошедшим полный цикл доклинических

и клинических исследований. Государственные регуляторные органы также утверждают инструкцию по применению ЛС, тем самым гарантируя достоверность и обоснованность сведений, которые содержатся в инструкции. Клинические фармакологи принимают активное участие в процессе одобрения новых ЛС, выступая в качестве экспертов.

После того как новое ЛС было одобрено, собирают дополнительные сведения о его безопасности, а также проводят дополнительные исследования. Все это позволяет дополнить информацию об эффективности и безопасности нового препарата, точнее определить область его клинического применения, оценить преимущества и недостатки.

С учетом огромного количества ЛС врачи нуждаются в точных и взвешенных рекомендациях по их применению. Эти цели обеспечивает формулярная система (см. раздел 2.2), в создании которой принимают активное участие специалисты по клинической фармакологии. Кроме того, в последние годы все большее доверие медицинской общественности заслуживает концепция доказательной медицины (см. раздел 2.3) — использование ЛС с лучшими результатами, полученными в ходе клинических исследований для выбора лечения конкретного пациента.

Наконец, такие методы клинической фармакологии, как фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, помогают определить экономические параметры лечения (см. раздел 2.4) и изучить реальную ситуацию с назначением тех или иных ЛС в клинической практике (см. раздел 2.5).

2.2. ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА

Несмотря на то что в нашей стране доступно примерно 20 000 ЛС, в повседневной практике врач-терапевт обычно ограничивается назначением 25–50 препаратов (максимально — 400). На выбор ЛС влияет ряд субъективных факторов: опыт и привычки врача, наличие или отсутствие достоверной информации, реклама фармацевтических компаний, мнение старших коллег, доступность и стоимость ЛС, а также предпочтения пациента. В желании быть объективным врач сталкивается с рядом проблем, ведущая из которых — дефицит взвешенной, независимой и доступной информации.

Около 70% ЛС на рынке (в том числе новых и/или широко рекламируемых) не относятся к жизненно важным, имеют более эффективные

аналоги или неблагоприятное отношение стоимость/эффективность. Эти особенности не препятствуют государственной регистрации препарата, но делают его назначение нежелательным.

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

Формулярная система позволяет облегчить выбор ЛС. В ее основе лежит регулярная публикация доступных формулярных справочников, пользующихся поддержкой государства и/или авторитетных профессиональных сообществ. В Великобритании национальный формуляр издают общенациональная Британская медицинская ассоциация и Королевское фармацевтическое общество.

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

Однако издание формулярных справочников — только часть разветвленной доктрины здравоохранения, получившей название *формулярной системы*.

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

- назначение врачами общей практики ЛС или методов лечения, оптимальных по эффективности, безопасности и приемлемых по цене;
- проведение взвешенной оценки потребности в ЛС в данном регионе или по стране в целом;
- стимулирование выпуска высококачественных ЛС;

— обеспечение страны только такими ЛС, которые можно включить в формулярный справочник.

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

Формуляр носит ограничительный характер и поощряет применение только тех ЛС, которые включены в него. Таким образом, из него исключены небезопасные и неэффективные ЛС, значительно сокращена номенклатура используемых препаратов, что обеспечивает повышение терапевтической эффективности, упрощение лекарственного обеспечения, а также защиту прав пациента.

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

2.3. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Предложенная в начале 1990-х годов концепция доказательной медицины (*evidence-based medicine*, дословно — медицина, основанная на доказательствах) подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора метода лечения конкретного больного. Подобный подход позволяет уменьшить частоту врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также снизить расходы на здравоохранение.

Удобным механизмом, который позволяет специалисту оценить качество любого клинического исследования и достоверность полученных данных, стала предложенная в начале 1990-х годов рейтинговая система оценки клинических исследований. Для непо-

средственной оценки исследования используют понятие «уровень доказательности». Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности, при этом с возрастанием порядкового номера уровня (обозначается римскими цифрами) качество клинического исследования снижается, а результаты представляются менее достоверными или имеют только ориентировочное значение.

К I уровню в доказательной медицине относят хорошо разработанные, крупные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые¹ исследования. К этому же уровню доказательности относят данные, полученные в ходе метаанализа² нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования (если получить статистически корректные результаты не удалось из-за малого числа больных, включенных в исследование) относят к II уровню доказательности, а исследования «случай — контроль»³ или когортные исследования⁴ — к II или III уровню. Данные, содержащиеся в отчетах экспертных групп или консенсусах специалистов, относят к III или IV уровню доказательности.

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

При выборе ЛС наряду с рекомендациями лекарственного формуляра используются международные или национальные руководства по клинической практике (*guideline*) — систематически разрабо-

¹ Наиболее строгая форма клинического исследования — рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого исследуемый препарат и препарат контроля (или плацебо при плацебо-контролируемом исследовании) распределяются случайным образом, при этом ни больной, ни исследователь не знают, какое вещество получает больной.

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

³ В ходе исследования «случай — контроль» сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода.

⁴ Для когортного исследования отбирают группу (когорту) пациентов, использующую определенный вид лечения, которую прослеживают до развития определенного исхода.

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

2.4. ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономика — направление экономики здравоохранения, оценивающее результаты использования и стоимости фармацевтической продукции для принятия решения о последующем практическом применении препаратов и определении политики ценообразования.

Фармакоэкономика возникла на базе клинической фармакологии и сформировалась как самостоятельная дисциплина в последнюю четверть XX в. Главной предпосылкой появления фармакоэкономики стало увеличение общих затрат на здравоохранение, которые в развитых странах достигают десятков и сотен миллиардов долларов.

В настоящее время ни одно государство, даже с наиболее развитой экономической системой, не в состоянии полностью обеспечить все потребности национального здравоохранения. Следовательно, проведение фармакоэкономической оценки эффективности отдельных методов диагностики и лечения необходимо для принятия решения о финансировании перспективных программ и всей экономики здравоохранения в целом.

Фармакоэкономический анализ включает в себя несколько этапов. На первом этапе определяют стоимость заболевания и связанные с лечением расходы. В экономике здравоохранения стоимость заболевания складывается из следующих составляющих.

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

- Косвенная стоимость — расходы при утрате трудоспособности: затраты самого пациента, его родственников.
- Нематериальная стоимость — составляющая, которую трудно оценить в денежном выражении (боль, беспокойство, снижение интереса к окружающему миру и т.д.).

При проведении фармакоэкономического анализа необходимо учитывать все затраты, связанные с проведением лечения. Фармакоэкономический анализ можно проводить с учетом интересов пациента, лечебного учреждения, организации, оплачивающей лечение, а также исходя из социальных интересов (перспектива фармакоэкономического анализа). Например, оказывается, что вакцинация от детских инфекций малоэффективна с точки зрения организаций, оплачивающих лечение, или стационаров, так как основная масса больных лечится дома и не требует стационарной помощи. Вместе с тем с социальной точки зрения применение вакцин у детей обеспечивает значительные преимущества в виде сокращения потери рабочих дней родителями и уменьшения других нематериальных расходов.

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

Фармакоэкономическое исследование обязательно должно носить сравнительный характер, так как без сравнения с показателями стоимости/эффективности других ЛС или терапевтических методов нельзя сделать вывод о фармакоэкономической целесообразности применения исследуемого режима лечения.

Существуют четыре основных вида фармакоэкономического анализа.

1. Анализ «минимизация стоимости» по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа можно считать самым простым. Для его проведения необходимо достоверное доказательство отсутствия различий в клинической эффективности и безопасности сравниваемых ЛС. В ходе этого анализа сравнивают стоимости исследуемых методов лечения для определения наименее дорогого. Примерами, когда проведение данного анали-

за обоснованно, можно считать сравнение препаратов-генериков с оригинальными или сравнение различных путей введения одного и того же ЛС. Во всех случаях для проведения анализа «минимизация стоимости» необходимо доказать отсутствие различий в эффективности исследуемых препаратов. Следует отличать анализ «минимизация стоимости» от анализа стоимости, при котором не сравнивают клинические результаты исследуемых вмешательств. Анализ стоимости имеет две разновидности: анализ стоимости заболевания и анализ стоимости фармакотерапии. В первом случае определяют затраты, связанные с конкретным заболеванием, — стоимость медикаментозного лечения, госпитализации, диагностических исследований, диспансерного наблюдения. Анализ «стоимость фармакотерапии» включает в себя только стоимость ЛС и его введения на курс лечения.

2. Анализ «стоимость — эффективность» — метод экономического анализа, заключающийся в сравнении не только стоимости, но и результатов использования сравниваемых ЛС. Стоимость выражают в денежном эквиваленте, а результаты — в общепринятых в медицинской практике показателях (количество случаев клинической эффективности, продолжительность жизни). Например, необходимо сравнить два препарата: А и Б для лечения заболевания, где клиническим результатом будет количество случаев выздоровления. В группе лечения с применением препарата А клинический результат составляет X, а в группе Б — Y. Стоимость — M и N соответственно. Для фармакоэкономического сравнения в каждой группе определяют коэффициент «стоимость — эффективность», который будет для препарата А — M/X , для препарата Б — N/Y . Коэффициент «стоимость — эффективность» показывает среднюю стоимость лечения при клинической эффективности. В случае, если препарат А превосходит по стоимости и по эффективности препарат Б, определяют инкрементальный коэффициент «стоимость — эффективность». Он представляет собой отношение разницы стоимости препаратов А и Б к разнице в эффективности между препаратами А и Б — $M-N/X-Y$ и позволяет проанализировать возможность дополнительных финансовых вложений для достижения более высокой клинической эффективности. Заключение о том, что исследуемый метод лечения (А) более целесообразен по показателю «стоимость — эффективность» в сравнении с альтернативным режимом (Б) может означать одно из следующих: лечение А стоит меньше,

чем Б, и превосходит Б по эффективности; лечение А стоит больше и превосходит по эффективности Б, причем высокая эффективность лечения А оправдывает разницу в стоимости; лечение А уступает в эффективности и меньше по стоимости, чем Б, где высокую стоимость лечения Б можно считать неоправданной с точки зрения эффективности.

3. Анализ «стоимость — преимущество» предназначен для сравнения стоимости исследуемого метода лечения, которая складывается из затрат на препараты и преимуществ метода. Оба показателя — стоимость и преимущество — выражают в денежном эквиваленте. Самым трудным методологическим этапом анализа «стоимость — преимущество» считают перевод результатов применения исследуемых препаратов в денежный эквивалент.
4. Анализ «стоимость — польза» часто рассматривают как разновидность анализа «стоимость — эффективность». Принципиальное отличие одного от другого заключается в оценке клинических результатов. В анализе «стоимость — польза» при оценке результатов используют показатели качества жизни и результаты обычно выражают в количестве лет сохраненной качественной жизни.

В сравнении с другими методами фармакоэкономического анализа, анализ «стоимость — польза» — наиболее сложный и дорогостоящий. Выделяют четыре ситуации, когда необходимо его проведение. Во-первых, когда динамику качества жизни считают важным показателем эффективности лечения [например, при ревматоидном артрите или бронхиальной астме (БА)]. Во-вторых, когда динамику качества жизни рассматривают как важный показатель результата лечения. Например, химиотерапия при онкологическом заболевании может увеличивать продолжительность жизни и одновременно снижать ее качество путем возникновения НЛР. В-третьих, когда программа оказывает влияние на заболеваемость и смертность. В частности, гормональная терапия в постменопаузальный период, с одной стороны, уменьшает симптомы климактерического периода, риск остеопороза и переломов, а с другой стороны, может увеличивать риск рака эндометрия. В-четвертых, когда программа имеет многосторонние результаты, например направлена на расширение блока интенсивной терапии новорожденных или создание отделения для лечения больных с артериальной гипертензией.

Фармакоэкономика каждой страны имеет свои особенности. Специфика заключается не в различной методологии проведения фармакоэкономических исследований, она обусловлена различиями

ями в эпидемиологии заболеваний, стоимости ЛС, медицинских услуг, источников финансирования системы здравоохранения. Вышеуказанные факторы часто ограничивают экстраполяцию зарубежных фармакоэкономических данных и требуют проведения локальных фармакоэкономических исследований.

2.5. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

Интерес к фармакоэпидемиологическим методам исследования был связан с определенными ограничениями в технологии проведения рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ЛС. В рандомизированных клинических исследованиях, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые, часто не учитывают влияние сопутствующих заболеваний, прием других ЛС. Рамки рандомизированных клинических исследований не позволяют выявлять редкие и поздние эффекты ЛС.

Задачи фармакоэпидемиологических исследований

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации ЛС и связана с необходимостью определения соотношения польза/риск при применении ЛС в клинической практике. Основными задачами фармакоэпидемиологических исследований считают следующие.

- Уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований.
- Выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных) и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС.
- Оценка частоты/риска развития выявленных эффектов в популяции.

- Изучение существующих «моделей» использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе для разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Методы фармакоэпидемиологических исследований

Фармакоэпидемиологические исследования по дизайну, как правило, являются неэкспериментальными. По источнику получаемой информации они могут быть описательными и аналитическими, по отношению времени изучения явления к моменту его развития: проспективными, ретроспективными и одномоментными.

Описательные исследования

Описание случая — описание отдельного клинического случая. Например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приема ЛС. Из всех эпидемиологических методов этот считают наименее достоверным, так как он не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС. Однако описание случая может быть источником научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших фармакоэпидемиологических исследований. В частности, способность амантадина оказывать положительный эффект при болезни Паркинсона впервые была отмечена при описании клинического случая его применения для профилактики гриппа.

Исследование серии случаев — сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи изучаемого явления с приемом ЛС. Например, подозрения о способности талидомида[®] обуславливать возникновение пороков развития у плода возникли после получения серии сходных случаев о рождении детей с фокомелией у женщин, принимавших препарат во время беременности. В то же время отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

Аналитические исследования, в отличие от описательных, предусматривают наличие контрольной группы, что позволяет выявлять и количественно оценивать взаимосвязь между применением ЛС и определенными социально-значимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР).

Исследования «случай—контроль» — самые распространенные среди фармакоэпидемиологических исследований. В ходе этих исследований сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивают частоту приема ЛС в каждой из групп. Относительный риск, связанный с воздействием ЛС, оценивают путем определения отношения шансов. С помощью серии исследований «случай — контроль» был выявлен и количественно оценен риск развития гастропатии при приеме ацетилсалициловой кислоты, подтверждена способность эстрогенсодержащих ЛС предупреждать появление переломов, обусловленных остеопорозом, у женщин в постменопаузе.

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

Когортные исследования — золотой стандарт эпидемиологических исследований. В то же время они обходятся дороже других, требуют большого размера выборки и, как правило, длительного периода наблюдения.

Исследования использования лекарственных средств

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

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

Программа использования ЛС представляет собой долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: сбора, анализа и интерпретации данных о назначении ЛС, разработка комплексной программы по улучшению качества использования ЛС (обучение врачей, образовательные программы для пациентов), контроль эффектив-

ности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных о назначении ЛС.

Объектом в качественных исследованиях использования ЛС обычно становятся дорогостоящие или часто назначаемые ЛС, а также препараты с узким терапевтическим диапазоном или группы ЛС с высокой частотой нерациональных назначений.

Исследования/обзоры потребления ЛС позволяют получить количественные данные о применении ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактического учреждения, региона, государства). Для стандартизации исследований потребления ЛС разработана концепция DDD (*Defined Daily Dose*) — средняя поддерживающая доза ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых. DDD — расчетная величина, которую определяют на основании информации о реально назначаемых дозах ЛС. Данные о потреблении ЛС обычно представляют как количество DDD/1000 жителей/день или количество DDD/жителей в год (для ЛС, назначаемых короткими курсами). Для стационаров потребление ЛС обычно выражают в виде количества DDD/100 койко-дней.

Исследования потребления ЛС используют для выявления чрезмерного или, наоборот, недостаточного их использования; их считают хорошим инструментом для контроля эффективности программ по улучшению качества лекарственного лечения. Данные о потреблении ЛС позволяют получить представление о распространенности ряда хронических заболеваний (СД, БА), определить перспективы производства и приоритетные направления продвижения ЛС на рынок. В сочетании с информацией об исходах лечения их широко используют в аналитических исследованиях.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Появлению новых ЛС предшествует длительный цикл исследований, задача которых — доказать эффективность и безопасность нового препарата. Принципы доклинических исследований на лабораторных животных были разработаны оптимально, но в 1930-х годах стало ясно, что результаты, полученные в эксперименте на животных, нельзя напрямую переносить на человека.

Первые клинические исследования у человека были проведены в начале 1930-х годов (1931 г. — первое рандомизированное слепое исследование санокризина[®], 1933 г. — первое плацебоконтролируемое исследование у больных со стенокардией). В настоящее время во всем мире проведено несколько сотен тысяч клинических исследований (по 30 000–40 000 в год). Появлению каждого нового препарата предшествует в среднем 80 различных исследований с участием более 5000 пациентов. Это существенно удлиняет период разработки новых препаратов (в среднем 14,9 года) и требует значительных затрат: только на клинические исследования компании-производители тратят в среднем 900 млн долл. Однако только проведение клинических исследований гарантирует получение точной и достоверной информации о безопасности и эффективности нового препарата.

Согласно международному руководству по надлежащей клинической практике (международный стандарт проведения клинических исследований: ICH/GCP), под *клиническим исследованием* понимают «изучение безопасности и/или эффективности исследуемого препарата у человека, направленное на выявление или подтверждение клинических, желательных фармакодинамических свойств исследуемого препарата и/или проводимое с целью выявления его побочных эффектов и/или с целью изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения».

Цель клинического исследования — получение достоверных данных об эффективности и безопасности препарата, не подвергая

при этом пациентов (субъектов исследования) необоснованному риску. Более конкретно исследование может ставить своей целью изучение фармакологического действия препарата на человека, установление терапевтической (лечебной) эффективности или подтверждение эффективности в сравнении с другими ЛС, а также определение терапевтического применения — той ниши, которую может занимать данный препарат в современной фармакотерапии. Кроме того, исследование может быть этапом подготовки препарата к регистрации, способствовать продвижению на рынок уже зарегистрированного препарата или быть инструментом решения научных проблем.

3.1. СТАНДАРТЫ В ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

До появления единых стандартов клинических исследований больные, получавшие новые ЛС, часто подвергались серьезному риску, связанному с приемом недостаточно эффективных и опасных препаратов. Например, в начале XX в. в ряде стран героин использовали в качестве средства для лечения кашля; в 1937 г. в США несколько десятков детей погибли после приема сиропа парацетамола, в состав которого входил токсичный этиленгликоль[®]; а в 1960-х годах в Германии и Великобритании у женщин, принимавших во время беременности талидомид[®], родилось около 10 000 детей с серьезными аномалиями развития конечностей. Неверное планирование исследований, ошибки в анализе результатов и откровенные фальсификации стали причиной ряда других гуманитарных катастроф, что поставило вопрос о законодательной защите интересов больных, принимающих участие в исследованиях, и потенциальных потребителей ЛС.

Сегодня потенциальный риск назначения новых ЛС существенно ниже, так как государственные органы, дающие свое одобрение на их использование, имеют возможность оценить результаты применения нового препарата у тысяч больных в ходе клинических исследований, выполненных по единому стандарту.

В настоящее время все клинические исследования проводят по единому международному стандарту, получившему название GCP [*Good Clinical Practice* — *Качественная (надлежащая) клиническая практика*], который был разработан Администрацией по контролю над лекар-

лечения, сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на оценку эффекта ЛС. Критерии включения должны обеспечить однородность пациентов. Например, если в исследование по АГ будут одновременно включены больные с легкой (пограничной) гипертензией и больные с очень высокими значениями АД, исследуемый препарат будет влиять на этих пациентов по-разному, что затруднит получение надежных результатов. Кроме того, в исследования обычно не включают беременных и лиц с тяжелыми заболеваниями, отрицательно влияющими на общее состояние и прогноз больного.

- Методы оценки эффективности лечения. Разработчики должны выбрать индикаторы эффективности препарата, в нашем примере следует уточнить, как именно будет оценен гипотензивный эффект — путем однократного измерения АД; путем вычисления среднесуточной величины АД; эффективность лечения будет оценена по влиянию на качество жизни больного или по способности ЛС предотвращать проявления осложнений АГ.
- Методы оценки безопасности. Следует предусмотреть меры по оценке безопасности лечения и способы регистрации НЛР исследуемых препаратов.

Этап планирования завершается написанием протокола — основного документа, предусматривающего порядок проведения исследования и все исследовательские процедуры. Таким образом, *протокол исследования* «описывает задачи, методологию, статистические аспекты и организацию исследования». Протокол предоставляют для ознакомления в государственные регуляторные органы и независимый этический комитет, без одобрения которых нельзя приступить к выполнению исследования. Внутренний (мониторинг) и внешний (аудит) контроль за проведением исследования оценивает, прежде всего, соответствие действий исследователей процедуре, описанной в протоколе.

Включение пациентов в исследование — сугубо добровольное. Обязательное условие включения — ознакомление пациента с возможным риском и пользой, которую он может извлечь из участия в исследовании, а также подписание им *информированного согласия*. Правила ICH GCP не допускают использования материальных стимулов для привлечения больных к участию в исследовании (исключения делают для здоровых волонтеров, привлекаемых для исследования фармакокинетики или биоэквивалентности ЛС). Больной должен соответствовать критериям включения/не исключения. Обычно

не допускают участие в исследованиях беременных, кормящих матерей, больных, у которых может быть изменена фармакокинетика исследуемого препарата, больных алкоголизмом или наркоманией. Недопустимо включение в исследование недееспособных пациентов без согласия попечителей, военнослужащих, заключенных, лиц с аллергией на исследуемый препарат или больных, которые одновременно участвуют в другом исследовании. Больной вправе прекратить свое участие в исследовании в любой момент без объяснения причин.

Дизайн исследования. Исследования, в ходе которых все пациенты получают одинаковое лечение, в настоящее время практически не проводят из-за низкой доказательности получаемых результатов. Наиболее распространено сравнительное исследование в параллельных группах (группа вмешательства и группа контроля). Для контроля можно использовать плацебо (плацебоконтролируемое исследование) или другой активный препарат.

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

Индивидуальная регистрационная карта. Под индивидуальной регистрационной картой понимают «печатный, оптический или электронный документ, созданный для регистрации всей требуемой в протоколе информации о каждом субъекте исследования». На основании индивидуальной регистрационной карты создают базу данных исследования для проведения статистической обработки результатов.

3.3. ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И производитель, и общество заинтересованы в получении как можно более точной и полной информации о клинической фармакологии, терапевтической эффективности и безопасности нового ЛС в ходе исследований, предшествующих регистрации. Подготовка

регистрационного досье невозможна без ответа на эти вопросы. Из-за этого регистрации нового ЛС предшествуют несколько десятков различных исследований, причем с каждым годом увеличивается как количество исследований, так и число их участников, а общий цикл исследований нового ЛС обычно превышает 10 лет. Таким образом, разработка новых ЛС возможна только в крупных фармацевтических компаниях, а общая стоимость исследовательского проекта в среднем превышает 900 млн долл.

Первые, доклинические исследования начинаются вскоре после синтеза новой, потенциально эффективной молекулы. Их суть заключается в проверке гипотезы о предполагаемом фармакологическом действии нового соединения. Параллельно изучают токсичность соединения, его онкогенное и тератогенное действие. Все эти исследования выполняют на лабораторных животных, а их общая продолжительность составляет 5–6 лет. В результате такой работы из 5–10 тыс. новых соединений отбирают примерно 250.

Собственно клинические исследования условно разделяют на четыре периода или фазы.

I фазу клинических исследований, как правило, проводят на 28–30 здоровых добровольцах. Цель этого этапа — получение сведений о переносимости, фармакокинетике и фармакодинамике нового ЛС, уточнение режима дозирования и получение данных по безопасности препарата. Изучение терапевтического действия препарата в этой фазе необязательно, так как у здоровых добровольцев ряд клинически важных свойств нового ЛС обычно не наблюдают.

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

Важной целью *I фазы* клинических испытаний считают выявление потенциальной токсичности и НЛР, но эти исследования непродолжительны и их проводят у ограниченного числа участников, следовательно, в ходе этой фазы удается выявить только наиболее

частые и выраженные нежелательные явления, связанные с применением нового ЛС.

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

Исследования I фазы позволяют:

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

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

Исследования III фазы планируют для большого числа пациентов (до 10 000 человек и более), а условия их проведения максимально приближены к обычным условиям лечения определенных заболеваний. Исследования этой фазы (как правило, это несколько параллельно или последовательно проводимых исследований) крупные (полномасштабные), рандомизированные и сравнительные. Предметом изучения становится не только фармакодинамика нового ЛС, но и его клиническая эффективность¹.

¹ Например, цель исследования нового гипотензивного препарата в I–II фазе — доказать его способность снижать АД, а при исследовании III фазы целью становится изучение влияния ЛС на АД. В последнем случае наряду со снижением АД появляются другие точки оценки эффекта, в частности снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, профилактика осложнений АД, повышение качества жизни больных и т.д.

В III фазе исследований препарат сравнивают по эффективности и безопасности с плацебо (плацебоконтролируемое исследование) или/и с другим маркерным препаратом (ЛС, обычно используемое в данной клинической ситуации и обладающее хорошо известными лечебными свойствами).

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

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

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

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

Иногда исследования IV фазы проводят спустя много лет после регистрации ЛС. Примером подобных отсроченных более чем на 60 лет

исследований можно считать исследования нитроглицерина и других нитратов¹.

Клинические исследования всех фаз проводят в официально сертифицированных государственными органами контроля² центрах (медицинские центры, больницы, поликлиники), имеющих соответствующее научно-диагностическое оснащение и возможность оказания квалифицированной медицинской помощи больным с НЛР.

Исследования биоэквивалентности. Большинство ЛС на фармацевтическом рынке — воспроизведенные (генерические) препараты. Фармакологическое действие и клиническая эффективность ЛС, входящих в состав этих препаратов, как правило, достаточно хорошо изучены. Однако эффективность генериков может существенно различаться.

Регистрация генерических препаратов может быть упрощенной (по времени и по объему исследований). Сделать строго обоснованное заключение о качестве этих средств позволяют исследования биоэквивалентности. В этих исследованиях генерический препарат сравнивают с оригинальным по биодоступности (сравнивают доли препарата, достигающие системного кровотока, и скорость, с которой этот процесс происходит). Если два ЛС обладают одинаковой биодоступностью — они биоэквивалентны. При этом предполагают, что биоэквивалентные препараты обладают одинаковой эффективностью и безопасностью³.

Биоэквивалентность изучают на небольшом числе здоровых добровольцев (20–30), при этом используют стандартные для исследования фармакокинетики процедуры (построение фармакокинетической кривой, исследования величины AUC , T_{max} , C_{max}).

¹ Предложенные в клиническую практику около 100 лет назад, эти препараты в свое время не проходили процесс регистрации и клинических исследований, что и потребовало их разносторонних исследований спустя более 60 лет. Современная система регистрации новых препаратов появилась в 60-х годах XX в., следовательно, около 30–40% применяемых сегодня ЛС не были убедительно исследованы. Их место в фармакотерапии может быть предметом дискуссии. В англоязычной литературе для этих препаратов применяют термин «лекарства-сироты», так как редко удается найти источники финансирования для исследований таких ЛС.

² В нашей стране — Минздравсоцразвития РФ

³ Однако нельзя утверждать, что два фармацевтически эквивалентных препарата (с одинаковой эффективностью и безопасностью) всегда имеют одинаковую фармакокинетику и сопоставимую биодоступность.

3.4. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Важнейший принцип медицинской этики был сформулирован почти 2500 лет назад. В клятве Гиппократов говорится: «Я обязуюсь делать все это в соответствии с моими возможностями и знанием на пользу больному и воздерживаться от всего, что может причинить ему вред». Требования медицинской деонтологии приобретают особое значение при проведении клинических исследований ЛС из-за их проведения на людях и затрагивания прав человека на здоровье и жизнь. Следовательно, медико-юридические и медико-деонтологические проблемы имеют большое значение в клинической фармакологии.

При проведении клинических исследований ЛС (как новых, так и уже изученных, но применяемых по новым показаниям) следует руководствоваться в первую очередь интересами пациента. Разрешение на проведение клинических исследований ЛС принимают компетентные органы (в РФ — Минздравсоцразвития России) после подробного изучения совокупности данных, полученных при доклиническом изучении препарата. Однако независимо от разрешения государственных инстанций исследование также должно получить одобрение в комитете по этике.

Этическую экспертизу клинических исследований проводят в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (впервые принята 18-й Всемирной медицинской ассамблеей в Хельсинки в 1964 г. и затем была неоднократно дополнена и пересмотрена).

В Хельсинкской декларации имеется утверждение, что целью биомедицинских исследований на людях должны быть улучшение диагностических, терапевтических и профилактических процедур, а также выяснение этиологии и патогенеза заболеваний. Всемирная медицинская ассамблея подготовила рекомендации для врача при проведении клинических исследований.

Требования Хельсинкской декларации были учтены в Федеральном законе РФ «Об обращении лекарственных средств». В частности, законодательно подтверждено следующее.

- Участие пациентов в клинических исследованиях ЛС может быть только добровольным.

- Пациент дает письменное согласие на участие в клинических исследованиях ЛС.
- Пациент должен быть информирован о характере исследования и возможном риске для своего здоровья.
- Пациент имеет право отказаться от участия в клинических исследованиях ЛС на любой стадии их проведения.

По этическим требованиям недопустимы клинические исследования ЛС в отношении несовершеннолетних (за исключением тех случаев, когда исследуемое ЛС предназначено исключительно для лечения детских болезней) и беременных. Запрещено проведение клинических исследований ЛС у несовершеннолетних, не имеющих родителей, у недееспособных лиц, заключенных, военнослужащих и т.д. Все участники клинических исследований должны быть застрахованы.

Вопросами этической экспертизы клинических исследований в нашей стране занимается совет по этике Минздравсоцразвития России, а также локальные комитеты по этике при лечебных и научных медицинских учреждениях. Совет по этике руководствуется основными международными принципами проведения клинических исследований, а также действующим законодательством и нормативно-правовыми актами Российской Федерации.

3.5. ПРОЦЕДУРА РЕГИСТРАЦИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Согласно Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12.04.2010 г.), «ЛС могут производиться, продаваться и применяться на территории Российской Федерации, если они зарегистрированы федеральным органом контроля качества ЛС». Государственной регистрации подлежат:

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

Государственной регистрацией ЛС занимается Минздравсоцразвития России, он же утверждает инструкцию по применению ЛС, а зарегистрированное ЛС заносит в государственный реестр.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ответить на вопрос, как ЛС будет действовать на организм человека, невозможно без информации о том, как этот препарат усваивается организмом, распределяется в органах и тканях, а в последующем разрушается и выводится. От каждого из этих процессов зависит выраженность и продолжительность эффекта ЛС, кроме того, его излишнее накопление может быть причиной НЛР.

Существует четкая связь между концентрацией препарата в крови, других тканях организма и его эффектом. Для большинства ЛС определена так называемая *терапевтическая концентрация*, при которой препарат оказывает оптимальное лечебное действие. В середине XX в. появилась возможность измерять концентрации препаратов в крови больного. Это позволяет выбрать оптимальную индивидуальную дозу и избежать нежелательных (токсических) эффектов, связанных с излишним накоплением препарата в организме.

Изучением процессов, которые происходят с препаратом в организме больного, занимается *клиническая фармакокинетика* (от греч. *pharmakon* — лекарственное вещество и *kinein* — движение) — раздел клинической фармакологии, изучающий пути поступления, биотрансформацию, связь с белками плазмы и других тканей организма, распределение и выведение ЛС.

4.1. ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Измерить концентрацию ЛС непосредственно в ткани органа (например, антиаритмического препарата в сердечной мышце или диуретика в тканях почек) у человека обычно невозможно. Однако, зная концентрацию препарата в крови, можно с высокой точностью предсказать его концентрацию непосредственно в области рецепторов. Именно поэтому клиническая фармакокинетика изучает преимущественно концентрации препаратов в плазме крови, хотя иногда определяют концентрацию ЛС и в других жидкостях орга-

низма, например в моче или мокроте. Определить концентрацию ЛС в плазме крови можно при помощи жидкостной или газожидкостной хроматографии, радиоиммунологического, ферментохимического или спектрофотометрического анализа. Проведя серию измерений концентрации ЛС в плазме крови через определенные промежутки времени, можно построить график «концентрация — время», получивший название *фармакокинетической кривой*.

ЛС, попадающие в организм человека, подвергаются *абсорбции* (проникают из просвета ЖКТ в кровь), затем распределяются по организму, попадая в различные органы и ткани, разрушаются под воздействием специализированных ферментов (*метаболизм*) и выводятся в неизменном виде или в виде метаболитов (*эксреция*). На этом основании выделяют фазы абсорбции, распределения и эксреции, хотя обычно эти три процесса протекают практически одновременно: едва поступив в организм, часть препарата сразу же подвергается метаболизму и выводится.

В большинстве случаев скорость всех этих процессов пропорциональна концентрации препарата, например чем больше доза принятого ЛС, тем быстрее нарастает его концентрация в плазме крови (рис. 4-1). Скорость метаболизма и эксреции также зависит от концентрации препарата. Процессы абсорбции, распределения и эксреции подчиняются *закону действующих масс*, согласно которому скорость химической реакции или процесса пропорциональна массе реагирующих веществ.



Рис. 4-1. Формы фармакокинетических кривых при приеме препарата внутрь

Процессы, скорость которых пропорциональна концентрации, получили название *процессов первого порядка*. При этом скорость элиминации ЛС пропорциональна его концентрации и соответствует *кинетики первого порядка*. Большинство ЛС подчиняются законам кинетики первого порядка. Скорость процессов (метаболизма или элиминации) при этом непостоянна во времени, но пропорциональна концентрации препарата, а график «концентрация — время» представляет собой кривую: чем выше концентрация ЛС, тем быстрее его метаболизм и выведение из организма (рис. 4-2).

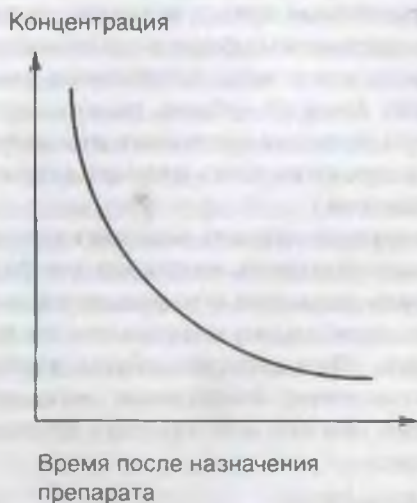


Рис. 4-2. Фармакокинетическая кривая (кинетики первого порядка)

Если ЛС подчиняется законам кинетики первого порядка, при увеличении его дозы (например, в 2 раза) происходит пропорциональное увеличение концентрации препарата в плазме, а период времени, за которое концентрация ЛС снижается наполовину (период полужизни), — постоянная величина.

Если скорость элиминации не зависит от концентрации препарата (например, скорость метаболизма ЛС ограничена количеством участвующего в этом процессе фермента), то элиминация происходит в соответствии с *кинетики нулевого порядка* (кинетики насыщения). При этом скорость выведения препарата постоянна, а график «концентрация — время» представляет собой прямую. Кинетика нулевого порядка характерна для алкоголя, фенитоина и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в высоких дозах. Так, этанол

(алкоголь) в организме человека трансформируется в ацетальдегид при участии дегидрогеназ. Этот процесс происходит в соответствии с кинетикой первого порядка. Однако если концентрация этанола в крови превышает 100 мг/л, наступает насыщение ферментов и скорость его метаболизма больше не изменяется по мере увеличения концентрации в крови. Таким образом, при высоких концентрациях алкоголя его элиминация подвержена *кинетике нулевого порядка*.

Порядок кинетики представляет собой взаимосвязь между скоростью элиминации и концентрацией ЛС. При кинетике нулевого порядка за равные промежутки времени из организма выводится одинаковое количество препарата (например, по 20 мг в час), а при кинетике первого порядка — одинаковая доля препарата (например, по 20% каждый час).

После однократного внутривенного введения ЛС его концентрация в крови быстро (в течение нескольких секунд) повышается. Затем концентрация быстро снижается путем перераспределения ЛС в тканях и жидкостях организма (фаза распределения), которое сменяется более медленным снижением концентрации в процессе экскреции препарата (фаза элиминации) (рис. 4-3).

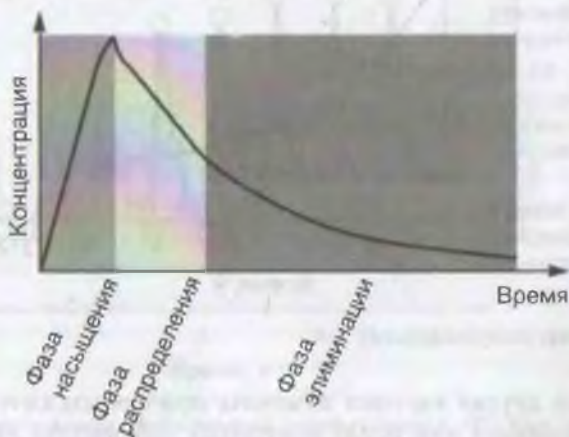


Рис. 4-3. Динамика концентрации препарата в крови после внутривенного введения

Для анализа особенностей фармакокинетики используют условную модель, в которой организм представлен в виде камеры. ЛС поступает в эту камеру (равномерно распределяясь по всему ее объему) и затем постепенно выводится согласно законам кинетики

первого порядка. Понятие камеры условно, так как за ним не стоит какое-либо анатомически ограниченное пространство. В некоторых случаях для фармакокинетических расчетов применяют многокамерные модели. При этом за центральную (обычно меньшую) камеру принимают плазму крови и органы с хорошим кровоснабжением (сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы), а за периферическую — органы и ткани (мышцы, кожу, жировую ткань) с низкой скоростью кровотока.

В однокамерной модели после введения ЛС начинается его элиминация согласно законам кинетики первого порядка. Снижение концентрации препарата на 50% происходит за равные промежутки времени, получившие название *периода полуэлиминации ЛС в плазме* ($T_{1/2}$) (рис. 4-4). Период полуэлиминации ЛС — наиболее важный из математических параметров, с помощью которых описывают фармакокинетику и рассчитывают концентрацию препарата.

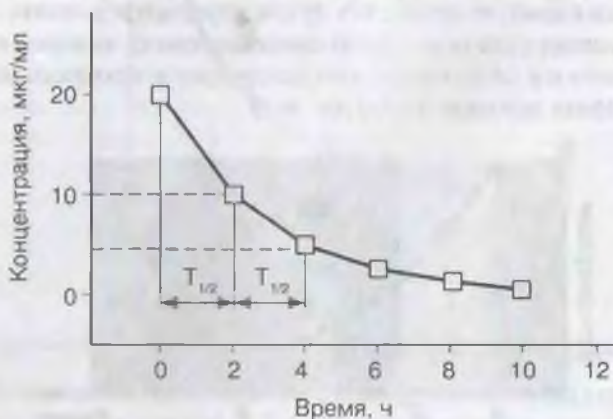


Рис. 4-4. Период полувыведения

Несколько другая картина отмечена при продолжительной внутривенной инфузии или после повторных назначений ЛС (как внутривенно, так и внутрь). В этом случае концентрация препарата повышается линейно при длительной инфузии (рис. 4-5) или скачкообразно при многократных назначениях (рис. 4-6). Концентрация ЛС увеличивается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между поступлением препарата и скоростью его элиминации. Такое состояние (поступление препарата в организм равно его элиминации) называют равновесным. При назначении препарата в виде отдельных

доз колебания концентрации сохраняются и при равновесном состоянии, но средняя концентрация остается неизменной.

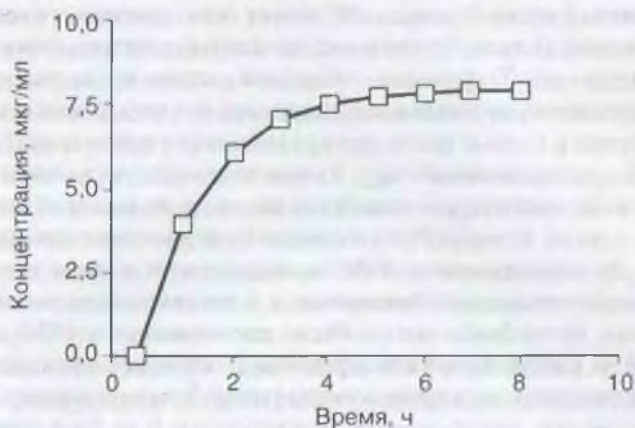


Рис. 4-5. Концентрация препарата в плазме при длительной инфузии

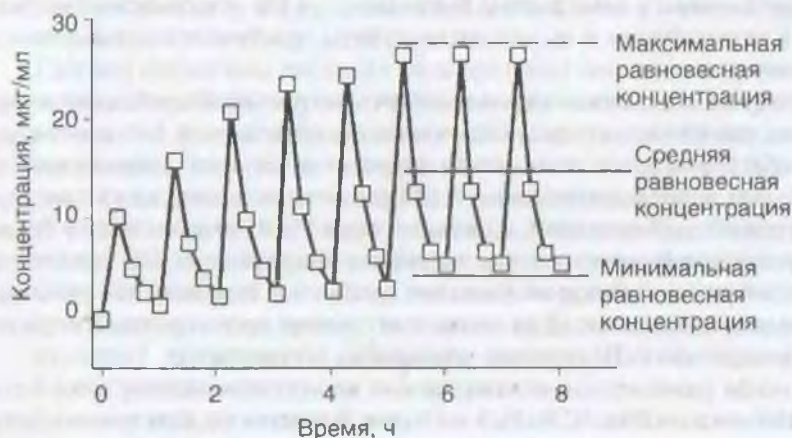


Рис. 4-6. Достижение равновесной концентрации ЛС при многократном приеме

Для достижения равновесной концентрации требуется время, равное примерно пяти периодам полуэлиминации. Время достижения равновесной концентрации зависит только от величины $T_{1/2}$ и не зависит ни от дозы ЛС, ни от частоты его назначения. При применении различных доз одного и того же препарата равновесие

наступает в одно и то же время, хотя равновесные концентрации различаются.

Равновесная концентрация ЛС имеет большое практическое значение, она обеспечивает постоянство фармакологического эффекта ЛС. Зная величину $T_{1/2}$, можно не только рассчитать время наступления равновесного состояния, но и предсказать снижение концентрации препарата в плазме после прекращения его введения. Препараты с малым $T_{1/2}$ (несколько минут) имеют высокую управляемость: уже спустя 10 мин после отмены добутамина или лидокаина их концентрация в плазме становится ничтожной, и действие прекращается. Очевидно, что назначать эти ЛС можно только в виде постоянных внутривенных инфузий. Препараты с длительным периодом полуэлиминации (фенобарбитал — 85 ч, дигитоксин — 150 ч, амиодарон — 700 ч) сохраняют свои эффекты даже через несколько суток после прекращения введения, что следует учитывать при их назначении. В частности, после отмены барбитуратов или бензодиазепинов несколько суток сохраняются снижение внимания и сонливость, соответственно в этот период больные должны отказаться от управления автомобилем и выполнения работы, требующей повышенного внимания.

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

Иногда равновесная концентрация может изменяться, даже если режим дозирования ЛС не был изменен. В частности, при применении аминогликозидных антибактериальных препаратов возможно развитие почечной недостаточности (побочный эффект ЛС этой группы), при этом скорость элиминации ЛС уменьшается, а их концентрация в плазме возрастает (как и токсическое действие). Известны ЛС, которые вызывают индукцию (усиление активности) или ингибирование (подавление активности) ферментов микросомального окисления в печени. Например, на фоне применения циметидина или эритромицина (ингибиторы цитохрома Р-450) концентрация теофиллина в плазме может существенно увеличиваться.

Показатель $T_{1/2}$ — один из важнейших фармакокинетических параметров. Основываясь на величине $T_{1/2}$, можно рассчитать время наступления равновесного состояния, время полной элиминации препарата или предсказать концентрацию ЛС в любой момент (если препарат обладает кинетикой первого порядка).

Однако существуют и другие фармакокинетические параметры, речь о которых пойдет ниже.

- Максимальная концентрация (C_{max}). Применение препарата безопасно только тогда, когда величина C_{max} находится в пределах терапевтического диапазона данного ЛС.
- Время наступления максимальной концентрации (T_{max}) часто (но не всегда) совпадает с максимумом фармакологического действия ЛС при однократном назначении.
- Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) — величина, пропорциональная общему количеству препарата в системном кровотоке.
- Среднее время удержания препарата в организме (MRT).
- Биодоступность (F) — доля препарата (процент общей дозы), достигшая системного кровотока.

При внутривенном введении весь препарат достигает системного кровотока, о биодоступности говорят лишь тогда, когда препарат назначают каким-либо другим путем (внутрь, внутримышечно, ректально). Эта величина определяется как отношение AUC после внесосудистого введения к AUC после внутривенного введения: $F = (AUC \text{ внутрь} / AUC \text{ внутривенно}) \times 100\%$, где F — биодоступность; AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

- Общий клиренс (Cl) — объем плазмы или крови, который полностью очищается от препарата в единицу времени. Этот параметр отражает элиминацию препарата из организма и выражается в миллилитрах в минуту или в литрах в час.

Клиренс можно выразить так: $Cl = D/AUC$, где D — доза; AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

ЛС выводятся в основном почками и печенью, и общий клиренс представляет собой главным образом сумму почечного и печеночного клиренса (под печеночным клиренсом подразумевается метаболический клиренс в печени и выведение препарата с желчью). Так, почечный клиренс циметидина составляет примерно 600 мл/мин, метаболический — 200 мл/мин, желчный — 10 мл/мин, следовательно, общий клиренс равен 810 мл/мин. Другие пути выведения или внепеченочный метабо-

лизм не имеют существенного практического значения и при расчете общего клиренса их во внимание обычно не принимают.

Величину клиренса в основном определяют функциональное состояние важных систем организма, а также объем и скорость кровотока в органе. Например, клиренс лидокаина, который подвергается интенсивному действию ферментов печени, зависит прежде всего от скорости его доставки к печени (от объема притекающей к печени крови). При снижении печеночного кровотока на фоне сердечной недостаточности клиренс лидокаина снижается. В то же время клиренс других препаратов может зависеть в основном от функционального состояния метаболизирующих ферментов. При поражении печени клиренс многих ЛС резко снижается, а концентрация в крови возрастает.

- Объем распределения (V_d) — это гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всей введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной концентрации в плазме крови.

Таким образом:

$$V_d = D/C_0,$$

где D — доза; C_0 — начальная концентрация.

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

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

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

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

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

$$C_{ss} = 1,44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2} / Vd \cdot t,$$

где t — интервал времени.

4.2. КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Представление о фармакокинетических параметрах ЛС позволяет предсказать концентрацию ЛС в плазме в любой момент времени, но в ряде случаев полученные расчеты могут оказаться неточными. Например, больной неаккуратно принимал назначенное ЛС (пропуски приема, ошибки в дозах) или существуют факторы, влияющие на концентрацию ЛС, значение которых не поддается математическому моделированию (одновременный прием нескольких препаратов, различные заболевания, способные изменить показатели фармакокинетики). Из-за этого часто приходится прибегать к экспериментальному исследованию концентрации ЛС в крови.

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

В клинической практике к измерению концентрации ЛС прибегают только в некоторых случаях.

- Когда концентрация в плазме четко коррелирует с клиническим эффектом ЛС, но его эффективность трудно оценить клинически. Например, если препарат назначен для профилактики редких проявлений заболевания (эпилептический припадок или пароксизм аритмии). При этом более целесообразно однократно оценить уровень концентрации ЛС, чем ожидать клинического эффекта или неудачи лечения неопределенно

долгое время. Иногда оценка клинического эффекта может быть затруднена из-за неадекватного контакта с больным.

- Когда трудно отличить клиническое и нежелательное действие одного и того же препарата. Например, дигоксин, назначенный для профилактики аритмий, при превышении терапевтической концентрации сам способен вызвать у больного аритмию. В этом случае тактика дальнейшего лечения (отмена дигоксина или увеличение его дозы для достижения большего противоритмического эффекта) полностью зависит от концентрации препарата в крови.
- При наличии у препарата потенциально опасных побочных эффектов (аминогликозиды, цитостатики).
- При отравлениях и передозировке ЛС (для оценки тяжести и выбора тактики лечения).
- При нарушениях, связанных с метаболизмом или элиминацией ЛС [печеночная или хроническая почечная недостаточность (ХПН)].

Необходимость в исследовании концентрации ЛС отсутствует в следующих ситуациях:

- в тех случаях, когда ЛС представляется вполне безопасным и обладает большим терапевтическим диапазоном;
- если эффект ЛС легко поддается клинической оценке;
- если эффект ЛС мало зависит от концентрации и/или продолжается длительное время после того, как препарат полностью выводится из плазмы [гормональные препараты, некоторые средства, используемые для лечения рака, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и ацетилхолинэстеразы];
- если действие ЛС происходит путем образования активных метаболитов;
- у ЛС, для действия которых более важна их тканевая концентрация (некоторые антибактериальные препараты).

В настоящее время существует возможность оценить эффективность лечения исходя из концентрации ЛС в моче (антибактериальные препараты при мочевой инфекции), мокроте, а также определить концентрацию ЛС непосредственно в тканях и органах человека радионуклидными методами. Однако эти способы исследования фармакокинетики используют только в научных исследованиях и пока не вводят в клиническую практику.

4.3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

- слизистую оболочку кишечника (или полости рта при сублингвальном приеме), эпителий кожи (при наружном применении препарата), эпителий бронхов (при ингаляциях);
- стенку капилляров¹;
- Специфические капиллярные барьеры²:
 - между системным кровотоком и системой кровоснабжения головного мозга (гематоэнцефалический барьер);
 - между организмом матери и плода (плацента³).

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

Состояние сердечно-сосудистой системы — определяющий фактор в распределении ЛС. Так, при шоке или сердечной недостаточности кровоснабжение большинства органов уменьшается, что ведет

¹ Капилляры — мельчайшие кровеносные сосуды, через которые главным образом и происходят обмен веществ и поступление ЛС в ткани и органы человека. Препараты попадают в системный кровоток через капиллярную сеть кишечника, бронхов (ингаляционный путь введения), полости рта (при сублингвальном применении), кожи (трансдермальный путь введения) и подкожной жировой клетчатки (интратимбический путь введения). Для достижения органа-мишени ЛС должно вновь преодолеть стенку капилляра.

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

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

к снижению почечного и печеночного клиренса ЛС. В результате концентрация ЛС в плазме крови, особенно после внутривенного введения, будет возрастать.

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

- Диффузия — пассивный транспорт ЛС в ткани под воздействием градиента концентраций. Скорость диффузии всегда пропорциональна разнице между концентрациями ЛС снаружи и внутри клетки и подчиняется законам кинетики первого порядка. Процесс диффузии не требует энергетических затрат. Однако преодолеть клеточные оболочки, состоящие из гидрофобных липидов, способны только липофильные ЛС.
- Фильтрация позволяет ЛС поступать в организм через особые водные каналы в эпителиальных оболочках. Путем фильтрации в организм поступают только некоторые водорастворимые ЛС.
- Активный транспорт — перемещение некоторых ЛС в организме независимо от градиента концентраций (при этом используется энергия АТФ). Активный транспорт может происходить быстрее, чем диффузия, но это потенциально насыщаемый механизм: молекулы сходного химического строения конкурируют между собой за ограниченное число молекул-переносчиков. С использованием этого механизма в организм поступают только те ЛС, которые по химическому строению близки к естественным веществам (препараты железа, фторурацил).

Для абсорбции и транспорта ЛС в организме имеют значение растворимость, химическая структура и молекулярная масса ЛС. Переход препарата через клеточную оболочку определяется в первую очередь его растворимостью в липидах. Растворимость в липидах — свойство всей молекулы в целом, хотя ионизация молекулы ЛС способна уменьшать ее липофильность. Растворимость в воде увеличивается при наличии в ЛС спиртовой группы ($-\text{OH}$), амидной группы ($-\text{CO}-\text{NH}_2$), карбоксильной группы ($-\text{COOH}$), конъюгатов с глюкуроновым радикалом и конъюгатов с сульфатным радикалом. Растворимость в липидах увеличивается при наличии в молекуле ЛС бензольного кольца, стероидного ядра, галогеновых групп ($-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$). Способность молекулы к ионизации характеризуется константой ионизации (K_a), которую выражают в виде отрицательного логарифма ($\text{p}K_a$). При pH раствора, равном $\text{p}K_a$, 50% вещества находится в ионизированном состоянии.

Особенности выведения ЛС также могут быть связаны со степенью ионизации: pH мочи может варьировать в значительных пределах

(от 4,6 до 8,2), обратное всасывание ЛС из первичной мочи¹ в значительной степени зависит от ее рН. В частности, ацетилсалициловая кислота становится более ионизированной при щелочном рН мочи и в этом случае почти не подвергается реабсорбции. Это обстоятельство используют при лечении передозировки салицилатами: в этом случае назначают ЛС, увеличивающие рН мочи, что способствует более быстрому выделению салицилатов.

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

4.4. ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стремление влиять на параметры кинетики препаратов отразилось в многообразии путей введения ЛС. Применяя различные пути введения, можно:

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

¹ В структурной единице почек — нефроне — первоначально образуется большое количество так называемой первичной мочи (до 150 л/сут), состав которой (за исключением белков) близок к составу плазмы крови. Большая часть этой жидкости с растворенными в ней веществами подвергается обратному всасыванию (реабсорбция) в канальцах нефрона.

Энтеральное введение ЛС. К энтеральному пути введения ЛС относится прием препаратов внутрь, буккальный и ректальный путь введения. При этом объем и скорость всасывания ЛС из ЖКТ зависит, с одной стороны, от физико-химических свойств препаратов (водо- и жирорастворимости, константы диссоциации, молекулярной массы), особенностей лекарственной формы (препараты с медленным высвобождением), а с другой — от функционального состояния ЖКТ (рН и присутствия пищеварительных ферментов в просвете кишечника, скорости перемещения пищи, кровотока в стенке кишечника). Кроме того, некоторым ЛС свойствен метаболизм в стенке кишечника или под действием кишечной микрофлоры. Некоторые ЛС при одновременном назначении могут взаимодействовать в ЖКТ между собой (инактивация одного ЛС другим или конкуренция за всасывание).

Прием препаратов внутрь. Преимущества этого пути введения заключаются в простоте и удобстве для пациента. Обычно антибактериальные препараты рекомендуют принимать до еды (абсорбция многих из них зависит от пищи), гипогликемические средства назначают до еды или во время еды, препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка (НПВС), — после еды.

Недостатки приема ЛС внутрь:

- абсорбция многих ЛС зависит от приема пищи, функционального состояния ЖКТ и множества других факторов, которые на практике с трудом поддаются учету;
- не все ЛС способны хорошо всасываться в ЖКТ;
- некоторые ЛС (препараты инсулина, антибактериальные препараты пенициллинового ряда) разрушаются в желудке;
- часть ЛС оказывает нежелательные действия на ЖКТ — вызывают изъязвления (НПВС, доксициклин, калия хлорид) или отрицательно влияют на моторику желудка и кишечника (некоторые антациды);
- наконец, ЛС нельзя назначать внутрь больным в бессознательном состоянии и пациентам с нарушением глотания.

На абсорбцию (всасывание) ЛС при приеме внутрь влияют следующие факторы.

Моторика ЖКТ, от которой зависит продолжительность пребывания ЛС в его различных отделах. Так, у пациентов с мигренью моторика желудка замедлена, его опорожнение наступает позже, чем в норме. В результате этого при приеме НПВС у этих больных снижается абсорбция, а эффекты НПВС становятся отсроченными.

Эту проблему можно преодолеть, если одновременно с НПВС назначить средство, повышающее моторику желудка, — метоклопрамид.

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

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

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

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

Некоторые ЛС, особенно при длительном применении, могут нарушать всасывание ряда ингредиентов пищи и в итоге вызывать различные патологические состояния. Так, гормональные оральные контрацептивы нарушают всасывание фолиевой и аскорбиновой кислот, рибофлавина, антикоагулянты непрямого действия подавляют

всасывание витамина К, слабительные средства — всасывание жирорастворимых витаминов и т.д.

Лекарственная форма. Скорость и полнота всасывания ЛС в ЖКТ зависят также от лекарственной формы. Лучше всего всасываются растворы, затем следуют суспензии, капсулы, простые таблетки, таблетки в оболочке и, наконец, лекарственные формы с замедленным высвобождением. ЛС любой формы лучше всасывается, если его принимают через 2–3 ч после еды и запивают 200–250 мл воды.

Иногда внутрь назначают ЛС, которые почти не всасываются в ЖКТ (аминогликозидные антибиотики, противогельминтные ЛС). Это позволяет лечить некоторые заболевания кишечника, избегая нежелательных системных эффектов препаратов.

Буккальное применение ЛС. Слизистая оболочка рта активно кровоснабжается, и при применении препаратов буккально (или сублингвально) действие ЛС начинается быстро. При таком пути введения препарат не вступает во взаимодействие с желудочным соком, скорость всасывания не зависит от приема пищи или одновременно назначенных других ЛС, кроме того, препараты, всасывающиеся в полости рта, не подвержены пресистемному метаболизму¹.

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

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

¹ Кровь, оттекающая от желудка и кишечника (исключая прямую кишку), собирается в воротную вену, в результате чего весь объем ЛС, принятого внутрь, первоначально проходит через печень, где может подвергнуться пресистемному (до поступления в системный кровоток) метаболизму. Из-за этого ЛС с преимущественным метаболизмом в печени не следует назначать внутрь. От слизистой оболочки рта кровь, минуя печень, поступает сразу в системный кровоток (через верхнюю полую вену).

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

Парентеральное введение ЛС. К парентеральному пути введения ЛС относят внутрисосудистое, внутримышечное, подкожное введение препаратов, кроме того, ингаляционное, эндотрахеальное введение, местное применение ЛС и трансдермальные системы.

Внутрисосудистое (обычно внутривенное) введение ЛС обеспечивает быстрое поступление ЛС в кровь, быстрое создание высокой системной концентрации и возможность управлять ей. Таким путем можно назначать ЛС, разрушающиеся в ЖКТ (пенициллины, инсулины), раздражающие ЖКТ или не всасывающиеся в нем (аминогликозидные антибиотики). Внутрисосудисто вводят большинство препаратов для лечения неотложных состояний. К недостаткам этого пути введения относят технические сложности сосудистого доступа, риск развития инфекции в месте инъекций, быстрое нарастание концентрации препарата, тромбозы вен в месте введения ЛС (эритромицин) и болевые ощущения (калия хлорид).

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

Внутримышечное введение. При внутримышечном введении всасывание препарата в кровь занимает около 10–30 мин. Принципиальных преимуществ этот путь введения ЛС не имеет. Следует помнить о риске развития местных осложнений (абсцессы), особенно при использовании концентрированных растворов препаратов.

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

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

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

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

4.5. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

ЛС циркулируют в плазме крови частично в свободном виде, а частично в связанном с транспортными белками¹. При этом фармакологически активна только фракция, не связанная с белками. Свободная и связанная фракции находятся в состоянии равновесия: молекулы ЛС быстро ($T_{1/2}$ связи ЛС с молекулой альбумина составляет около 20 мс) переходят из одной фракции в другую.

Основной белок плазмы крови, связывающий ЛС (главным образом со свойствами кислот), — *альбумин*. Он обладает отрицательным зарядом. Альбумина в плазме настолько много, что полное насыщение каким-либо ЛС всех молекул альбумина происходит очень редко. Например, для насыщения всех белковых связей феноксиметилпенициллином этот препарат нужно вводить в чрезвычайно высоких дозах — 50–100 млн ЕД/сут². Насыщение связи с альбумином может быть актуальным при применении клофибрата[®] и дизопирамида[®].

Помимо альбумина, за связь с ЛС отвечают *липопротеины* и α_1 -*кислый гликопротеин* (с этими переносчиками связываются ЛС, имеющие свойства оснований). Концентрация гликопротеина увеличивается при стрессе, ИМ и некоторых других заболеваниях. Некоторые ЛС связываются с поверхностью эритроцитов и других форменных элементов крови (хинидин, аминазин).

¹ Транспортные белки плазмы переносят кортизон, дигоксин, железо, медь и многие другие вещества.

² Стандартная доза феноксиметилпенициллина при лечении тяжелых инфекций не превышает 12 млн ЕД.

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

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

Чаще всего белок выполняет функцию депо и участвует в регуляции баланса между связанным препаратом и его активной формой. Каждая удаленная из циркуляции (связь с рецептором, выведение из организма) молекула активного препарата возмещается путем диссоциации очередного белкового комплекса. Однако если сродство препарата к белкам и жирам тканей выше, чем к белкам плазмы, то его концентрация в плазме низкая, а в тканях высокая. В частности, некоторые антибактериальные препараты накапливаются в тканях в большей (5–10 раз и более) концентрации, чем в плазме (макролиды, фторхинолоны). Многие НПВС (диклофенак, фенилбутазон) имеют высокое сродство к белкам синовиальной жидкости, и уже через 12 ч после введения они практически отсутствуют в плазме крови, а их концентрация в ткани сустава остается на высоком уровне.

Связывание ЛС с белками крови может изменяться при нарушении функций почек, печеночной недостаточности, некоторых формах анемии и при снижении концентрации альбумина в плазме.

4.6. МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Биотрансформация происходит под воздействием нескольких ферментных систем, локализованных как в межклеточном пространстве, так и внутри клеток. Наиболее активно эти процессы проходят

в печени, стенке кишечника, плазме крови и в области рецепторов (например, удаление избытка медиатора из синаптической щели).

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

Метаболизм I фазы включает в себя изменение структуры ЛС путем его окисления, восстановления или гидролиза. Метаболизму I фазы подвергается этанол (окисляется до ацетальдегида), лидокаин (гидролизуется до моноэтилглицилксилидида и глицилксилидида) и большинство других ЛС. Реакции окисления при метаболизме I фазы подразделяют на реакции, катализируемые ферментами эндоплазматической сети (*микросомальные ферменты*), и реакции, катализируемые ферментами, локализованными в других местах (немикросомальные).

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

Продукты реакций I фазы имеют различную активность: чаще всего метаболиты ЛС не обладают фармакологической активностью или их активность снижена по сравнению с исходным веществом. Однако в некоторых случаях метаболиты могут сохранять активность или даже превосходить по активности исходное ЛС: так, кодеин в организме человека трансформируется до морфина. Процессы биотрансформации могут приводить к образованию токсичных веществ (метаболиты изониазида, лидокаина, метронидазола и нитрофуранов) или метаболитов с противоположными фармакологическими эффектами, например метаболиты неселективных β_2 -адреномиметиков обладают свойствами блокаторов этих же рецепторов. В противоположность этому метаболит фенаcetина® парацетамол не оказывает присущей фенаcetину® токсического действия на почки и постепенно заменил его в клинической практике.

Если ЛС имеет более активные метаболиты, они постепенно вытесняют предыдущие препараты из употребления. Примеры ЛС, первоначально известных в качестве метаболитов других препаратов, — оксазепам, парацетамол, амброксол. Существуют и пролекарства, которые исходно не дают полезных фармакологических эффектов, но в процессе биотрансформации превращаются в актив-

ные метаболиты. Например, леводопа, проникая через гематоэнцефалический барьер, превращается в мозгу человека в активный метаболит допамин. Благодаря этому удается избежать нежелательных эффектов допамина, которые наблюдаются при его системном применении. Некоторые пролекарства лучше всасываются в ЖКТ (галампициллин[®]).

На биотрансформацию ЛС в организме влияют возраст, пол, характер питания, сопутствующие заболевания, факторы внешней среды. Поскольку метаболизм ЛС происходит преимущественно в печени, любое нарушение ее функционального состояния отражается на фармакокинетике препаратов. При заболеваниях печени клиренс ЛС обычно уменьшается, а период полувыведения возрастает.

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

Печень имеет низкую способность к экстракции (метаболизм + выведение с желчью) диазепама, дигитоксина, изониазида, парацетамола, фенобарбитала, фенитоина, прокаинамида, теофиллина, толбутамида, варфарина, промежуточную — ацетилсалициловой кислоты, кодеина, хинидина, высокую — пропранолола, морфина, лидокаина, лабеталола[®], нитроглицерина, эрготамина. Если в результате активного пресистемного метаболизма образуются вещества с меньшей фармакологической активностью, чем исходное ЛС, предпочтительнее парентеральное введение такого препарата. Пример ЛС с высоким пресистемным метаболизмом — нитроглицерин, который высокоактивен при сублингвальном приеме или внутривенном введении, однако при приеме внутрь полностью утрачивает свое действие. Пропранолол оказывает одинаковое фармакологическое действие при внутривенном введении в дозе 5 мг или при приеме внутрь в дозе около 100 мг. Высокий пресистемный метаболизм полностью исключает прием внутрь гепарина натрия или препаратов инсулина.

Микросомальное окисление. Большое значение в реакциях биотрансформации I фазы имеют два микросомальных фермента: НАДФ-Н-цитохром С-редуктаза и цитохром Р-450. Существует более 50 изоферментов цитохрома Р-450, сходных по физико-химическим и каталитическим свойствам. Большая часть цитохрома Р-450 в организме человека содержится в клетках печени. Различные ЛС подвергаются биотрансформации с участием различных изоферментов цитохрома Р-450 (подробнее см. в табл. 4-1 на компакт-диске).

Активность ферментов микросомального окисления может изменяться под воздействием некоторых ЛС — *индукторов и ингибиторов микросомального окисления* (подробнее см. на компакт-диске). Это обстоятельство следует учитывать при одновременном назначении нескольких ЛС. Иногда происходит полное насыщение определенного изофермента цитохрома Р-450, что влияет на фармакокинетику препарата.

Цитохром Р-450 способен биотрансформировать практически все известные человеку химические соединения и связывать молекулярный кислород. В результате реакций биотрансформации, как правило, образуются неактивные или малоактивные метаболиты, быстро выводящиеся из организма.

Курение способствует индукции ферментов системы цитохрома Р-450, в результате чего ускоряется метаболизм ЛС, подвергающихся окислению с участием изофермента СYP1A2 (подробнее см. на компакт-диске). Влияние табачного дыма на активность гепатоцитов сохраняется до 12 мес после прекращения курения. У вегетарианцев биотрансформация ЛС замедлена. У лиц пожилого возраста и детей до 6 мес активность микросомальных ферментов также может быть снижена.

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

4.7. ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА

ЛС выводятся из организма как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Большинство ЛС выводятся из организма почками, в меньшей степени — легкими, а также с грудным молоком, через потовые железы, печень (с желчью выводятся хлорамфеникол, морфин, рифампицин, тетрациклин) и слюнные железы.

Выведение ЛС почками происходит посредством следующих механизмов.

- Клубочковая фильтрация (в клубочках нефронов¹ каждую минуту фильтруется из крови около 120 мл жидкости, содержащей ионы, продукты метаболизма и ЛС). Преимущественно путем клубочковой фильтрации из организма удаляются дигоксин, гентамицин, прокаинамид, метотрексат. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяют по величине клиренса креатинина. Клиренс препаратов, выводящихся из организма только путем клубочковой фильтрации, равен произведению СКФ на долю препарата, которая находится в плазме в несвязанном виде (f): $Cl = f \cdot СКФ$.
- Пассивная реабсорбция в канальцах. Из клубочков первичная моча попадает в канальцы нефрона, где часть жидкости и растворенных в ней веществ может всасываться обратно в кровь. При этом клиренс ЛС меньше СКФ: $Cl < f \cdot СКФ$. Процесс реабсорбции зависит от рН первичной мочи и ионизации ЛС. Например, при рН первичной мочи более 7 слабые кислоты (ацетилсалициловая кислота) будут реабсорбироваться хуже, так как в этом случае увеличивается их ионизация. При этих же условиях увеличится реабсорбция слабых оснований (амфетамин).
- Активная секреция в почечных канальцах (например, фенокси-метилпенициллин). При этом клиренс ЛС всегда больше СКФ: $Cl > f \cdot СКФ$.

¹ Нефрон — структурная единица почек, в которой происходит образование мочи

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

5.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОДИНАМИКИ

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

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

Большинство рецепторов представляют собой клеточные протеины, локализованные на клеточной мембране (холинорецепторы, инсулиновые рецепторы) или в цитоплазме (рецепторы большинства стероидных гормонов). Известны специфические рецепторы и иной химической природы, например ядерные нуклеиновые кислоты, с которыми взаимодействуют алкилирующие противоопухолевые препараты. Специфические рецепторы также могут быть представлены липидами, нуклеотидами, гликозидами. Молекулу, ион или группу молекул, которые связываются с другими химическими соединениями для образования функционально значимых комплексов, принято называть *лигандом*.

Существует множество специфических рецепторов гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов. Так, гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с четырьмя основными типами рецепторов, три из которых входят в состав цитоплазматической мембраны, а четвертый представляет собой растворимые внутриклеточные рецепторы (например, для стероидных и тиреоидных гормонов).

- Рецепторы 1-го типа (80% всех рецепторов) — например, адрено-, м-холинорецепторы, опиоидные рецепторы сопряжены с G-белками. Лиганды этих рецепторов чаще всего имеют гидрофильные свойства. Взаимодействие со специфическими веществами происходит на наружной стороне цитоплазматической мембраны и приводит к активации G-белков, в свою очередь, стимулирующих или инактивирующих различные эффекторные системы, например аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную и ионные каналы.
- Рецепторы 2-го типа представляют собой тирозиновые протеинкиназы (в частности, рецепторы инсулина, эпидермального фактора роста). Связывание лиганда с внеклеточным доменом рецептора вызывает активацию протеинкиназного внутриклеточного домена и приводит к фосфорилированию аминокислотных остатков тирозина в различных регуляторных белках.
- Рецепторы 3-го типа — н-холинорецепторы, глициновые и некоторые другие, представленные катионными или анионными каналами. Связывание лигандов с мембранными белками приводит к изменению проницаемости мембраны для различных ионов и к изменениям мембранного потенциала или внутриклеточной концентрации ионов.
- Рецепторы 4-го типа расположены внутри клетки. В активированном состоянии они проникают в ядро, где изменяют экспрессию отдельных генов.

Соединение ЛС со специфическими рецепторами обеспечивают различные *химические связи*, имеющие неодинаковую прочность. Эти связи могут диссоциировать, что объясняет обратимость действия ЛС. Наиболее прочные из них — ковалентные связи, обеспечивающие длительное и часто необратимое действие препаратов (например, алкилирующих противоопухолевых средств). Однако большинство ЛС соединяется с рецепторами обратимо. При этом, как правило, характер соединения весьма сложен: в нем могут участвовать связи сразу нескольких типов, что определяется комплементарностью препарата и рецептора и соответственно степенью их сближения между собой.

Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином «*аффинитет*». Вещества, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать разным аффинитетом к ним. Препараты с более высоким аффинитетом могут вытеснять вещества с меньшим аффинитетом из соединения с рецепторами. Для определения равновесного состояния между «оккупированными» рецепторами (DR), сво-

бодными рецепторами (R) и свободным веществом (D) используют константу диссоциации (K_D):

$$K_D = DR/DR.$$

Отрицательный логарифм K_D (pK_D) — показатель аффинитета.

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

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

Если антагонист связывается с рецептором обратимо (благодаря слабым вандервальсовым или водородным связям), то он, согласно закону действующих масс, может быть вытеснен при высокой концентрации агониста. Например, у больных, принимающих β -адреноблокаторы (БАБ), на фоне физической нагрузки увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), что свидетельствует о способности медиатора симпатической нервной системы норадреналина частично устранять действие БАБ. Таким образом, агонист и антагонист конкурируют за связь с рецептором по закону действующих масс, вступая в конкурентный антагонизм между собой. Реже

в клинической практике применяют антагонисты, которые необратимо (ковалентно) связываются с рецептором. В этом случае даже при увеличении концентрации агониста не удастся восстановить реакцию на стимуляцию рецептора. Подобный антагонизм получил название неконкурентного.

В организме агонисты и антагонисты вызывают изменения тех или иных физиологических функций. Действие антагонистов обусловлено тем, что они препятствуют влиянию на специфические рецепторы соответствующих естественных лигандов (например, антагонист м-холинорецепторов атропин препятствует действию на них агониста ацетилхолина). Изменения, непосредственно связанные с взаимодействием веществ со специфическими рецепторами, обозначают термином *первичная фармакологическая реакция*. Она может быть началом целой серии реакций, приводящих к стимуляции или угнетению определенных физиологических функций. Изменения функций органов или систем (в частности, изменения силы и частоты сердечных сокращений, тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, секреции желез, АД), вызываемые ЛС, обозначают как *фармакологические эффекты* данного ЛС. В частности, для сердечных гликозидов первичной фармакологической реакцией считают угнетение активности транспортной Na^+ -, K^+ -АТФазы волокон миокарда (специфический рецептор для сердечных гликозидов). При этом нарушается поступление калия в клетки и выход из них натрия, увеличивается содержание кальция в цитоплазме, что способствует взаимодействию актина и миозина. В результате увеличивается сила сердечных сокращений, что считают одним из фармакологических эффектов сердечных гликозидов.

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

Чаще всего фармакологические эффекты ЛС связаны с их воздействием на соответствующие специфические рецепторы. Однако действие некоторых препаратов не связано с рецепторами. Так, для осмотических диуретиков маннитола и мочевины не существует специфических рецепторов. Эти ЛС повышают осмотическое давле-

ние в почечных канальцах, нарушая реабсорбцию воды и увеличивая диурез. Со специфическими рецепторами не связано действие адсорбирующих средств, комплексонов.

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

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

Пример *местного* действия — эффекты местных анестетиков при поверхностной анестезии. Препараты, тем или иным образом попадающие в системный кровоток, оказывают *системное действие*.

Главным (основным) называют действие вещества, которое используют в лечебных целях в каждом конкретном случае (в других случаях оно может быть нежелательным). Действие, не имеющее лечебного значения в каком-либо конкретном случае, называют *нежелательным*. Нежелательное действие, как правило, неблагоприятно для больного.

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

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

ЛС изменяют различные функции организма с различной *избирательностью*. Обычно ЛС предназначено для лечения одного заболевания, симптома или очень ограниченного их числа. Однако практически нет ЛС, оказывающих абсолютно избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс. Каждый препарат имеет более или менее широкий диапазон эффектов и может вызвать ряд желательных или нежелательных реакций. Например, морфин обладает выраженной анальгетической активностью и относится к группе наркотических анальгетиков. Вместе с тем он угне-

тает дыхание, подавляет кашлевой рефлекс, оказывает седативное действие, вызывает запоры, бронхоспазм, высвобождение гистамина, оказывает антидиуретическое действие и т.д. *Очевидно, чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше.* ЛС с низкой избирательностью действия влияют на многие ткани, органы и системы, вызывая множество нежелательных реакций. Так, противоопухолевые препараты, действуя на быстро делящиеся клетки, повреждают не только ткань опухоли, но и костный мозг, эпителий кишечника. Однако существуют препараты с относительно высокой избирательностью действия (блокаторы H_2 -рецепторов, β_1 - и β_2 -адреноблокаторы и адреномиметики, м- и н-холиноблокаторы и холинномиметики).

Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится. Это относится как к синтетическим ЛС, так и к продуктам животного и растительного происхождения. Благодаря хаотическому движению молекулы ЛС оказывается вблизи определенного участка рецептора и при высоком аффинитете оказывает эффект даже при низкой концентрации. При увеличении концентрации молекулы вступают в реакцию с активными центрами других рецепторов, к которым ЛС имеет меньший аффинитет, — возрастает количество фармакологических эффектов, исчезает избирательность (селективность) действия. Например, β_1 -адреноблокаторы в небольших дозах блокируют только β_1 -адренорецепторы, а при увеличении дозы они начинают действовать на все β -адренорецепторы. Из-за этого при увеличении дозы, помимо некоторого усиления клинического эффекта ЛС, всегда значительно возрастают частота и количество побочных (нежелательных) реакций. Другим примером можно считать действие синтетического препарата антидиуретического гормона гилофиза десмопрессина, который в обычных концентрациях регулирует содержание жидкости в организме, влияя на реабсорбцию воды в почках. Однако в больших дозах десмопрессин может вызвать спазмы кровеносных сосудов, в том числе коронарных, и даже смерть.

Фармакодинамика ЛС зависит от многих факторов, в частности от свойств самих веществ, их дозы, времени их назначения, сочетания с другими ЛС, а также от особенностей организма, на который данные вещества воздействуют.

Действие ЛС в первую очередь зависит от их *химического строения*. Вещества со сходной химической структурой обычно имеют сходные особенности фармакодинамики. Однако в ряде случаев фармакодинамика препаратов с очень близким химическим строе-

нием существенно различается. В качестве примера можно привести значительные различия в величине фармакологических эффектов стереоизомеров ряда ЛС (эпинефрин, пропранолол).

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

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

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

Генетическими особенностями объясняют *идиосинкразию* — необычные реакции на отдельные ЛС. Примерами идиосинкразии можно считать значительное удлинение действия суксаметония йодида (недостаточность псевдохолинэстеразы), гемолиз при введении примахина (недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и т.д.

Таким образом, при введении ЛС возможны:

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

Действие препарата на организм несколько отсрочено от момента его введения. Выделяют латентный период, период максимального действия, удержания эффекта и последействия. В одних случаях латентный пери-

од равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других — дням и неделям (спиронолактон, ауротиопрол). Длительность латентного периода действия ЛС определяет его выбор, особенно в urgentных ситуациях. *Длительность латентного периода* в одних случаях обусловлена постепенным накоплением препарата (в частности, резохина[®], хлорохина) в месте его воздействия, а в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензивный эффект БАБ). *Период удержания эффекта* — объективный фактор, определяющий кратность и длительность приема ЛС.

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

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

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

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

5.2. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакологический эффект ЛС зависит в первую очередь от его дозы: чем она выше, тем больше выражен эффект (до определенного предела). Однако зависимость может не быть прямо пропорциональной, и не всегда повышение дозы приводит к однозначным эффектам, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к препарату рецепторы оказывает только часть ЛС, достигшая молекул-

мишеней. Это объясняет тесную взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики ЛС. Понять механизм возникновения различий в степени и характере терапевтического эффекта и тем более его отсутствия, активно влиять на него, стремясь к индивидуализации и оптимизации фармакотерапии, невозможно без знания взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики.

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

Связь между дозой и эффектом ЛС определена единством фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Концентрация ЛС в плазме крови зависит от введенной дозы и определяется фармакокинетикой (всасыванием, биотрансформацией, экскрецией), а последовательность биологических реакций характеризует фармакодинамику ЛС.

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

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

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

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

Терапевтическая широта ЛС — отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней.

Средняя терапевтическая концентрация — промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона.

Чем выше эти показатели, тем безопаснее препарат и тем реже развиваются нежелательные явления при его приеме. Такие препараты дают врачу и фармацевту большую свободу в подборе эффективных доз. Широкий терапевтический диапазон имеют антибактериальные препараты пенициллинового ряда, фторосемид. В частности, при лечении менингококкового менингита бензилпенициллином для создания терапевтических концентраций препарата в спинномозговой жидкости из-за плохого проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер врач может значительно (в несколько раз) увеличивать дозы этого ЛС по сравнению с дозами феноксиметилпенициллина, назначаемыми при лечении других инфекций (например, пневмококковой пневмонии) и при этом не опасаться развития нежелательных токсических явлений. Напротив, от врача и фармацевта требуется особая осторожность в подборе эффективных доз препаратов с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, сердечные гликозиды, гентамицин).

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

После однократного приема внутрь концентрация ЛС в крови нарастает, достигает максимума, а затем снижается. Терапевтический эффект развивается после достижения терапевтического диапазона концентрации ЛС в крови и сохраняется, пока концентрация препарата не станет ниже минимальной терапевтической. Таким образом, чем дольше концентрация ЛС поддерживается в терапевтическом диапазоне, тем продолжительнее фармакологический эффект. Простейший способ продления действия ЛС — увеличение дозы, но возможности этого действия ограничены: если концентрация ЛС превысит верхнюю границу терапевтического диапазона, могут развиваться побочные действия. Выраженность первичного эффекта определяется также состоянием рецепторов, чувствительных к ЛС. При хорошем кровоснабжении органа-мишени и достаточно быстром поступлении ЛС из плазмы его концентрация в области рецепторов (следовательно, и выраженность эффекта) пропорциональна его

концентрации в крови. В свою очередь, концентрация ЛС в крови, как правило, пропорциональна введенной дозе.

В некоторых случаях индивидуальные различия чувствительности к ЛС, например к БАБ, настолько велики, что средние значения границ терапевтического диапазона не имеют большого значения для индивидуального подбора дозы препарата. Для некоторых ЛС индивидуальные границы сравнительно мало отличаются от усредненных, что позволяет назначать препарат в средних терапевтических дозах.

Важной характеристикой ЛС считают период полувыведения. В большинстве случаев для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови режим дозирования ориентируют на период полувыведения ЛС из плазмы. Однако кратность введения некоторых ЛС не зависит от периода полувыведения препарата из плазмы. Это может быть обусловлено различными причинами.

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

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

Третьим фактором, нередко осложняющим подбор доз для установления терапевтического диапазона, считают образование активных метаболитов. В таких случаях необходимо дополнительно определять в плазме крови их концентрации. Если активность метаболита равна таковой исходного ЛС, достаточно просто суммировать

их концентрации. Однако эффекты метаболитов обычно отличаются от эффектов исходного препарата, что осложняет определение терапевтического диапазона.

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

Если $T_{1/2}$ у пациента существенно меньше, чем в популяции, для эффективности лечения следует назначать препарат через меньший интервал времени, так как иначе эффективная концентрация ЛС не будет достигнута. Например, у курильщиков ускоряется метаболизм теофиллина и соответственно уменьшается его $T_{1/2}$. Для курильщиков приходится увеличивать или разовые дозы препарата, или кратность его введения для удержания концентрации теофиллина в терапевтическом диапазоне.

Если у больного нарушены функции почек и необходим лекарственный препарат, выводимый с мочой в неизменном виде, назначение его в терапевтической дозе может привести к развитию токсического действия. Дозу следует уменьшить до установления равновесной концентрации ЛС в крови, равной таковой у больного с нормальными функциями почек.

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

При остром и хроническом нарушении кровообращения снижается перфузия тканей, кровоток в печени и почках, что приводит

к уменьшению общего клиренса ЛС и его накоплению в организме. Концентрация ЛС в крови в первые дни приема остается небольшой, но постепенно увеличивается и может достичь токсических значений. Функциональное состояние многих рецепторов изменено из-за гипоксии, и развитие фармакологических эффектов может быть непредсказуемым.

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

При заболеваниях, сопровождающихся гипоальбуминемией, связывание ЛС, особенно имеющих кислые и нейтральные значения рН, снижено, а концентрация свободной фракции препарата повышена, из-за этого возрастает риск токсического действия. Таким образом, дозу ЛС, связывающихся с белком в плазме крови на 85% и более, при гипоальбуминемии следует уменьшить.

На практике для оценки терапевтического диапазона используют значения равновесной концентрации. При регулярном приеме ЛС она устанавливается через промежуток времени, равный $5-7 T_{1/2}$. Ее определяют утром натощак после последнего приема ЛС (через 8, 12 или 24 ч в зависимости от кратности приема). Полученные результаты сопоставляют с данными для здоровых лиц. Регулярный контроль равновесной концентрации называют лекарственным мониторингом. При значительном отклонении равновесной концентрации от ожидаемого терапевтического диапазона необходима коррекция дозы препарата.

Дозу ЛС, позволяющую установить постоянную адекватную величину равновесной концентрации, называют *поддерживающей дозой*.

Лекарственный мониторинг особенно необходим при назначении ЛС с узким терапевтическим диапазоном из-за того, что небольшие нарушения дозы, изменения фармакокинетики могут вызвать как повышение, так и снижение концентрации ЛС в организме. При длительном приеме ЛС этой группы необходимо регулярно следить за равновесной концентрацией, особенно при отсутствии или чрезмерной выраженности эффекта. Например, у больного бронхиальной астмой при приеме пролонгированной формы теофиллина в дозе 0,6 г/сут участились приступы бронхоспазма. В этом случае необходимо увеличить дозу препарата или заменить его другим,

более эффективным ЛС. Концентрация теофиллина в плазме крови оказалась равной 17 мкг/мл (на верхней границе терапевтического диапазона), и в данном случае теофиллин нужно отменить, заменив другим ЛС.

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

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

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Действие ЛС, обуславливающее фармакотерапевтический эффект, называют *основным*, или *главным*. Ему могут сопутствовать закономерные или неожиданно появляющиеся дополнительные эффекты: индифферентные (а иногда даже терапевтически полезные) или нежелательные, а в ряде случаев опасные для здоровья. Характер сопутствующих эффектов следует оценивать в соответствии с конкретной клинической ситуацией. Так, способность атропина уменьшать секрецию слюнных и бронхиальных желез при назначении его для премедикации в анестезиологической практике расценивают как желательный эффект, а при использовании препарата в качестве спазмолитика — как нежелательный. Отдельные эффекты ЛС имеют нежелательный характер всегда, независимо от клинической ситуации (например, рвота при приеме сердечных гликозидов, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов, салицилатов и т.п.).

Согласно определению ВОЗ, к *нежелательным (неблагоприятным) лекарственным реакциям* (НЛР) относят любую реакцию на ЛС, вредную и нежелательную для организма, возникающую при его назначении для лечения, диагностики и профилактики заболеваний.

Нежелательные реакции развиваются у 4–29% больных, принимающих различные лекарственные препараты. Частота возникновения НЛР в первую очередь зависит от индивидуальных особенностей, пола, возраста больного, тяжести основного и сопутствующих заболеваний, фармакодинамики и фармакокинетики ЛС, дозы, длительности приема, путей введения препарата, взаимодействия ЛС.

Нежелательная лекарственная реакция — причина обращения к врачу у 2–3% пациентов. Наиболее частой причиной госпитализации таких больных становятся нежелательные реакции при приеме сердечных гликозидов, НПВС, глюкокортикоидов, диуретиков, гипотензивных ЛС и антикоагулянтов непрямого действия.

У больных, находящихся на лечении в стационаре, НЛР возникают в 10–20% случаев, а примерно у 3–12% пациентов из-за НЛР удлинится срок госпитализации. НЛР становятся причиной смерти

примерно 0,27% больных в стационарах. При внутривенном введении ЛС тяжелобольным этот показатель может превышать 1,5%. У пациентов стационаров НЛР развиваются чаще всего при использовании антибиотиков, диуретиков, препаратов калия, анальгетиков, транквилизаторов и противодиабетических средств.

Наиболее частые причины летальных исходов, связанных с НЛР, — желудочно-кишечные кровотечения и язвы желудка (при применении глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов прямого и непрямого действия), другие виды кровотечений (при использовании антикоагулянтов, цитостатиков), апластическая анемия¹ (при назначении хлорамфеникола, фенилбутазона, препаратов золота, цитостатиков), поражения печени (при приеме хлорпромазина, изониазида, тетрациклина), поражения почек (НПВС, аминогликозиды), иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды), аллергические реакции (препараты пенициллина, местные анестетики).

По степени тяжести НЛР разделяют на серьезные и несерьезные.

- Серьезны НЛР — это любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти, требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалидности) или стойкому снижению трудоспособности; проявляются врожденной аномалией/пороком развития.
- Остальные НЛР, не соответствующие приведенным критериям, рассматривают как несерьезные.

Различают также *неожиданные* НЛР — реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкциях по применению ЛС и их не ожидают (неизвестная реакция на ЛС).

Общепринятой считают классификацию НЛР, принятую экспертами ВОЗ.

Тип А (предсказуемые реакции) — результат фармакологического действия ЛС. Реакции типа А возникают часто, зависят от дозы (частота и тяжесть увеличиваются при повышении дозы). Этих реакций часто можно избежать путем подбора индивидуальной дозы для каждого больного. Такие реакции обычно воспроизводят и изучают в условиях эксперимента, они обычно известны и описаны в инструкции по применению ЛС. Летальность от реакций типа А относительно низка. НЛР типа А могут быть связаны с проявлением специфической активности ЛС и развиваются из-за того, что чувствительные к ним рецеп-

¹ Апластическая анемия — нарушение кроветворения.

торы локализуются во многих органах и тканях. Типичным примером рецепторов, имеющих различную органную локализацию, можно считать холино- и адренорецепторы. Так, например, при назначении м-холинблокаторов (атропиноподобные ЛС) в качестве спазмолитиков, помимо снижения тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, наступают также нарушения функции сердца (тахикардия), глаза (паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления) и другие, которые в данном случае по своей значимости имеют характер нежелательного действия. Иногда НЛР типа А возникают из-за отсутствия у ЛС избирательности действия на определенные типы рецепторов. Например, пропранолол оказывает противоаритмический и антиангинальный эффекты путем блокады β -адренорецепторов сердца и одновременно с этим может вызывать бронхоспазм (блокада β -адренорецепторов бронхов). НЛР типа А, даже неопасные, иногда ограничивают использование ЛС. Так, усиленная экскреция натрия под влиянием фуросемида полезна при лечении АГ, а возникающую при этом гипокалиемию можно нивелировать назначением соответствующей диеты и препаратов калия. Однако коррекция электролитных нарушений, возникающих при использовании фуросемида в сочетании с сердечными гликозидами — весьма трудная задача. НЛР типа А цитостатической природы, возникающие при приеме некоторых ЛС (например, цитостатиков), носят системный характер, что проявляется поражением многих тканей организма. Вместе с тем цитотоксические НЛР могут носить избирательный характер (например, поражение слухового или вестибулярного аппарата аминокликозидами, развитие катаракты при длительном лечении хлорохином, гепатотоксическое действие моноацетилгидразина — продукта биотрансформации изониазида). Хорошо изучены НЛР типа А при приеме ЛС, блокирующих биологически важные тиоловые ферменты (органических соединений мышьяка, сурьмы, ртути), ингибиторов MAO, антихолинэстеразных препаратов. Степень тяжести этих НЛР пропорциональна дозе, и они наблюдаются закономерно у всех пациентов. НЛР типа А при назначении антибактериальных препаратов могут быть обусловлены интоксикацией, развивающейся при массовой гибели бактерий-возбудителей инфекции (реакция Яриша при лечении сифилиса препаратами группы пенициллина). Кроме того, к НЛР типа А при приеме антибактериальных ЛС также относят дисбактериоз¹,

¹ Дисбактериоз — нарушение видового и/или количественного состава сапрофитной микрофлоры человека (сапрофитные микроорганизмы встречаются на поверхности кожи, в полости рта, кишечнике, во влагалище).

суперинфекцию и нарушения витаминного баланса, обычно возникающие при лечении антибиотиками широкого спектра действия. При развитии НЛР типа А, отмена ЛС требуется не всегда, часто достаточно снизить дозу для полного купирования или значительного ослабления НЛР.

Тип В (непредсказуемые реакции) — реакции, возникающие у небольшого числа больных, не зависящие от дозы препарата, более редкие, чем реакции типа А, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и сложны для изучения (трудно воспроизводимы в условиях эксперимента). НЛР типа В наиболее часто имеют иммунологическую природу и возникают у больных с предрасполагающими факторами, прежде всего наличием у больного атопических или аллергических заболеваний (атопической формы БА, дерматита, экземы, аллергического ринита, пищевой аллергии). К НЛР типа А относятся аллергические реакции всех типов (I, II, III, IV), возникающие при применении ЛС. Однако чаще всего НЛР типа В представлены аллергическими реакциями I типа (гиперчувствительность немедленного типа или анафилактические реакции): крапивницей, ангионевротическим отеком, анафилактическим шоком. Наиболее алергогенными ЛС считают бета-лактамы антибактериальные препараты, местные анестетики, фитопрепараты. Особый вид НЛР типа В — редкие, но опасные для жизни синдром Лайелла и Стивенса—Джонсона, которые относят к реакциям гиперчувствительности замедленного типа. Синдром Лайелла (эпидермальный некролиз) проявляется выраженной интоксикацией, сочетающейся с тотальным поражением кожи и характеризуется высокой летальностью (до 70%). Синдром Стивенса—Джонсона также проявляется выраженной интоксикацией, но поражение кожи носит очаговый характер и при этом в процесс всегда вовлекаются слизистые оболочки губ, полости рта и носа. Летальность при развитии синдрома Стивенса—Джонсона составляет 30%. Чаще всего синдром Лайелла и Стивенса—Джонсона развиваются при введении ЛС с сульфаниламидной структурой (сульфаниламиды, гипогликемические ЛС — производные сульфонилмочевины, диуретики). При развитии НЛР типа В всегда необходима отмена ЛС, назначать повторно данное ЛС или близкие по химической структуре препараты таким пациентам запрещено.

Тип С («химические» реакции) — реакции, возникающие при длительном приеме ЛС. Часто они проявляются развитием толерантности, лекарственной зависимости, синдромом отмены. Особым видом НЛР типа С считают *лекарственную зависимость*. Широко известно развитие зависимости к психостимуляторам, наркотическим анальгетикам, барбитуратам и другим средствам с психотропными свойствами.

ми. Лекарственная зависимость приводит к появлению у пациентов эмоциональных расстройств, изменяет их социальную адекватность и сопровождается органическими поражениями и нарушениями хромосомного аппарата. Потенциальный риск развития лекарственной зависимости, по крайней мере психической, существует не только при приеме психотропных средств, но и при лечении холиноблокаторами, ненаркотическими анальгетиками (парацетамолом, фенацетином). Еще один вариант реакции типа С — *синдром отмены*, как правило, возникающий при внезапном прекращении приема ЛС. Так, подобная отмена клофелина может привести к гипертоническому кризу (ГК), хинидина — к тяжелым аритмиям, антиангинальных препаратов — к приступу стенокардии, антикоагулянтов — к тромбозам.

Тип D — это отсроченные НЛР, возникающие через несколько месяцев и даже лет после отмены ЛС. В их основе лежит мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции, тератогенность, обусловленные предшествующим приемом ЛС. Влияние некоторых препаратов на *генетический аппарат* потенциально может иметь значение в канцерогенезе. Однако пока эта проблема остается неразрешенной, хотя мутагенные свойства обнаружены у многих ЛС (андрогены, хлороформ, глюкокортикоиды, цитостатики, эпинефрин, эстрогены, нитриты, нитрофураны, витамины). Тератогенные и эмбриотоксические влияния ЛС на человека относят к числу наименее изученных. Тем не менее большинство ЛС при беременности (особенно в ее ранние сроки) следует назначать только по строгим показаниям.

Тип E — *лекарственная устойчивость*, часто встречающаяся во врачебной практике, хотя иногда бывает трудно провести границу между устойчивостью и сниженной чувствительностью к препарату. Лекарственную устойчивость следует считать НЛР только в том случае, когда отсутствие эффекта от препарата не преодолевается увеличением дозы или эффект проявляется только в дозе, вызывающей НЛР. В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности к препарату.

НЛР, как правило, чаще проявляются у определенных групп пациентов, которые можно отнести к группам риска развития НЛР.

- НЛР чаще возникают при увеличении дозы и длительности применения ЛС, особенно при приеме препаратов с узким терапевтическим диапазоном (не относится к реакциям типа В).
- НЛР развиваются чаще и протекают тяжелее у детей и лиц старческого возраста из-за возрастных особенностей. Так, у детей

в первые годы жизни и лиц старческого возраста несовершенны физиологические механизмы элиминации ЛС, снижено их связывание с белками плазмы, а также может быть изменена чувствительность биохимических систем эффекторных органов.

- НЛР чаще развиваются у больных с патологией органов, принимающих участие в метаболизме и экскреции ЛС. При заболеваниях печени чаще наблюдают НЛР после приема препаратов, подвергающихся биотрансформации в печени (фенитоин, лидокаин, пропранолол, фенилбутазон, морфин, барбитураты, антикоагулянты для приема внутрь, многие диуретики, алкалоиды спорыньи). Кроме того, при заболеваниях печени повышается чувствительность ЦНС к угнетающим эффектам морфина, паральдегида, хлорпромазина, ингибиторов MAO. Патология почек также может существенно изменять фармакокинетику ЛС, преимущественно выводящихся почками. К таким средствам относят дигоксин, производные нитрофурана, аминогликозиды, этакриновую кислоту, фуросемид, цефалоспорины. У больных с патологией почек возможно повышение концентрации этих препаратов в крови и усиление их основного и нежелательного действия. При уремии повышается чувствительность ЦНС к действию барбитуратов и наркотических анальгетиков, возрастает возбудимость миокарда.
- У больных в тяжелом состоянии, связанном с основным или сопутствующим заболеванием, риск развития НЛР увеличивается: чем тяжелее состояние больного, тем чаще возникают НЛР.
- Нетипичная, индивидуальная и неадекватная дозе реакция на ЛС может быть обусловлена беременностью, гипотрофией, гипоальбуминемией. В частности, при снижении концентрации альбумина в крови повышен риск интоксикации ЛС с кислыми свойствами, образующими в норме фармакологически инертные комплексы с белками. К таким препаратам относят фенитоин, глюкокортикоиды, клофибрат, сульфаниламиды, антикоагулянты непрямого действия.
- НЛР может быть обусловлена генетическими особенностями пациента. Выявление причин подобных нетипичных реакций, исследование их патогенетических механизмов — задача фармакогенетики. В этих случаях чаще всего имеет место генетически детерминированная скорость метаболизма того или иного ЛС.
- Частота НЛР возрастает по мере увеличения количества одновременно назначаемых препаратов, в том числе и при полипрагмазии

(необоснованное применение большого числа ЛС). Патогенез НЛР, возникающих при комбинированном использовании ЛС, способных взаимодействовать друг с другом в организме, весьма сложен.

Термином «парамедикаментозные нежелательные реакции» обозначают проявления, не связанные с действием самого действующего вещества. Они могут быть обусловлены свойствами наполнителя препарата (наиболее часто красителя или «отдушки»), психогенными факторами (после знакомства с инструкцией к применению ЛС). Особенно часто парамедикаментозные побочные действия возникают после замены препарата известной фирмы на идентичный, выпускаемый другой фармацевтической компанией. Наиболее часто встречающиеся НЛР представлены на компакт-диске в табл. 6-1.

Мониторинг НЛР — сфера деятельности государственной системы фармаконадзора¹, которая существует практически во всех государствах, включая РФ. Сообщения о НЛР должны быть оформлены в виде специально разработанного извещения, которое направляют в соответствующий Региональный центр мониторинга безопасности ЛС или напрямую в Росздравнадзор (см. в приложении на компакт-диске).

¹ Фармаконадзор — научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НЛР или любых других проблем, связанных с ЛС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под *взаимодействием ЛС* понимают изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их назначении. Клинически значимыми считают такие взаимодействия ЛС, которые изменяют эффективность и безопасность фармакотерапии. Взаимодействие ЛС, приводящее к увеличению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования препаратов. Например, сочетание ампициллина с оксациллином повышает эффективность антибактериальной терапии путем расширения спектра действия, а присоединение к фуросемиду амилорида® (калийсберегающего диуретика) предотвращает развитие гипокалиемии. Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности лечения, при этом говорят о нерациональном комбинировании ЛС. В частности, практически все НПВС снижают эффективность ингибиторов АПФ при АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, выделяют потенциально опасные комбинации ЛС — совместное назначение препаратов приводит к увеличению вероятности возникновения НЛР. Потенциально опасные сочетания ЛС — серьезная клиническая проблема. По данным различных источников, 17–23% назначаемых врачами сочетаний ЛС — потенциально опасные. Хотя только у 6–8% пациентов, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НЛР, по статистическим данным, только в США от НЛР ежегодно умирают 160 тыс. больных. Причина смерти $\frac{1}{3}$ из них — взаимодействия ЛС, связанные с применением потенциально опасных сочетаний. Кроме того, расходы на лечение НЛР, возникающих при применении потенциально опасных комбинаций, составляют половину от затрат на лечение всех лекарственных осложнений.

7.1. ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Также различают и *фармацевтическое взаимодействие*, когда ЛС взаимодействуют между собой по физико-химическим механизмам еще до поступления в организм человека и становятся предметом изучения фармацевтической химии и здесь не упоминаются.

7.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Взаимодействие ЛС при всасывании. Изменение всасывания через ЖКТ одних ЛС под действием других может происходить различными путями: образованием хелатных соединений, изменением рН, влиянием на нормальную микрофлору кишечника, повреждением слизистой оболочки кишечника, изменением моторики ЖКТ и влияние на гликопротеин-Р. Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания через ЖКТ. Как правило, взаимодействие ЛС на уровне всасывания развивается при их одновременном приеме или если интервал между приемами препаратов составляет менее 2 ч. Взаимодействие при всасывании особенно значимо для ЛС с коротким периодом полувыведения, а также препаратов, для развития фармакологических эффектов которых необходимо быстрое достижение максимальной терапевтической концентрации (даже при незначительном уменьшении всасывания подобных ЛС дости-

гаются лишь субтерапевтические концентрации, а следовательно, снижается эффективность фармакотерапии). В то же время изменение всасывания практически не влияет на биодоступность ЛС, с длинным периодом полувыведения. Ниже приведены наиболее значимые механизмы взаимодействия ЛС при всасывании.

Образование комплексов и хелатных соединений. В ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения. Так, активированный уголь и антациды значительно угнетают всасывание практически всех ЛС. Известно, что совместное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина) с антацидами приводит к неэффективности антибактериальной терапии. Это объясняется образованием в ЖКТ невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием и кальцием. Тетрациклин образует в ЖКТ хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком и т.д. Антациды могут снижать всасывание самых разнообразных ЛС: антикоагулянтов, дигоксина, тиазидных диуретиков, гормонов щитовидной железы и жирорастворимых витаминов. Взаимодействий ЛС подобного рода можно избежать, если между приемом препаратов сделать промежуток не менее 4 ч.

Изменение pH желудочного содержимого. Известно, что неионизированные ЛС более липофильны и лучше всасываются в ЖКТ, чем ионизированные. Большинство ЛС представляют собой слабые кислоты или слабые основания. Увеличение pH желудочного содержимого будет приводить к повышению ионизации слабых кислот и снижению ионизации слабых оснований, следовательно, всасывание первых будет угнетаться, а вторых усиливаться. Таким образом, ЛС (антациды, блокаторы H_2 -рецепторов, ингибиторы протонной помпы), влияющие на pH желудочного содержимого, могут изменять всасывание ЛС, назначаемых вместе с ними. Так, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС — производные азола (слабые кислоты), практически не всасываются, если их принимают вместе с блокаторами H_2 -рецепторов или ингибиторами протонного насоса. Совместное назначение антацидов с барбитуратами (слабые кислоты) приводит к полному устранению снотворного эффекта последних. Увеличение pH желудочного содержимого при приеме антацидов повышает всасывание метформина[®] (слабое основание) примерно на 25%, что увеличивает вероятность развития гипогликемии. При увеличении pH желудочного содержимого препараты в форме кишечнорастворимых таблеток могут всасываться быстрее (оболочка таблетки растворяется быстрее), до того как препарат достигает тонкой кишки. Подобного

рода взаимодействий при всасывании можно избежать, если назначать ЛС с интервалом не менее 2 ч.

Изменение состояния нормальной микрофлоры ЖКТ. Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксина, эстрогенов). Таким образом, антибактериальные ЛС, особенно широкого спектра, влияя на нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание этих препаратов. Известно, что примерно 40% принятого внутрь дигоксина биотрансформируется до неактивных метаболитов представителем нормальной микрофлоры кишечника *Eubacterium lentum*. Совместное назначение дигоксина с эритромицином приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что сопровождается возникновением НЛР вплоть до гликозидной интоксикации.

Повреждение слизистой оболочки кишечника. Цитостатики, назначаемые при лечении злокачественных опухолей, могут повреждать слизистую оболочку кишечника, что приводит к замедлению всасывания некоторых ЛС. Так, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин могут угнетать всасывание дигоксина (при этом его эффективность снижается).

Изменение моторики ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка в большинстве случаев увеличивает скорость всасывания ЛС, поскольку препарат быстрее достигает большей поверхности всасывания в тонкой кишке. Концентрация циклоспорина в плазме возрастает примерно на 30%, когда его принимают вместе с прокинетику метоклопрамидом, поскольку он ускоряет опорожнение желудка. По этому же механизму метоклопрамид увеличивает всасывание парацетамола, диазепамы, пропранолола и солей лития. Обратное действие наблюдают при одновременном назначении труднорастворимых ЛС и прокинетику. Например, биодоступность дигоксина при этом снижается на 20%. Если моторика ЖКТ увеличивается, то ЛС проходят по нему так быстро, что не успевают всасываться. Моторику ЖКТ могут усиливать прокинетики (метоклопрамид, домперидон), эритромицин, слабительные препараты. Противоположное действие — увеличение времени прохождения ЛС по ЖКТ под действием антихолинэргических ЛС, наркотических анальгетиков, блокаторов H_1 -рецепторов. При этом всасывание и биодоступность ЛС увеличивается, а следовательно, повышается риск возникновения НЛР.

Влияние ЛС на активность гликопротеина-P. Гликопротеин-P — АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на мембране

клеток слизистой оболочки кишечника (энтероцитах) и выполняющий функцию своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС из клетки в просвет кишечника. Гликопротеин-Р — адаптационный механизм, возникший в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков. Среди ЛС существует несколько ингибиторов гликопротеина-Р, угнетающих его активность (табл. 7-1, см. на компакт-диске). Совместное применение ингибиторов гликопротеина-Р с его субстратами может приводить к увеличению концентрации последних в плазме, в результате чего повышается риск развития НЛР.

Взаимодействие ЛС при распределении. Среди всех взаимодействий ЛС при распределении наибольшее значение имеет взаимодействие на уровне связи с белками плазмы. Целый ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы. При этом слабые кислоты связываются с альбумином, а слабые основания — с α_1 кислым гликопротеином. Если в крови оказывается ЛС с более высоким сродством к белкам, оно вытеснит из связи своего конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам. Этот часто встречающийся механизм приводит к увеличению свободной, или активной, фракции ЛС, которая хуже связывается с белками, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в том числе и НЛР. Так, салицилаты, фенилбутазон, клофибрат® увеличивают частоту внутренних кровотечений, вытесняя из связи с белком непрямые антикоагулянты (варфарин, аценокумарол, фениндион).

Взаимодействие ЛС при метаболизме (биотрансформации). В настоящее время известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других ЛС. При этом ЛС способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять ее (ингибирование) (табл. 7-2, см. на компакт-диске).

Индукция ферментов метаболизма ЛС. Под индукцией ферментов метаболизма понимают абсолютное увеличение их количества и активности при воздействии на них определенного химического соединения, в частности ЛС. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома Р-450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза). ЛС, индуцирующие ферменты, не отличаются очевидным структурным сходством, но обладают некоторыми общими признаками: склонны растворяться в жирах (липофильны); часто выполняют функцию субстратов ферментов, которые они индуцируют; и обычно имеют длительный период полувыведения. Различные препараты способны индуциро-

вать изоферменты цитохрома P-450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, существуют значимые индивидуальные различия в интенсивности индукции ферментов метаболизма. Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в 15–100 раз.

Индукция ведет к ускорению метаболизма ЛС и, как правило, к снижению их фармакологической активности. Среди индукторов наиболее широко в клинической практике назначают рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). В отличие от барбитуратов, для развития индуцирующего эффекта которых необходимо несколько недель, рифампицин как индуктор действует быстро, его действие может быть обнаружено уже через 2–4 сут. Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола, фениндиона), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования этих препаратов. При отмене индуктора ферментов метаболизма ЛС дозу сочетаемого препарата следует снижать, предотвращая увеличение его концентрации в крови.

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

- Некоторые препараты, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определенным ферментам (верапамил, нифедипин, исрадилин®, хинидин), снижают метаболизм препаратов с более низким аффинитетом к этим ферментам. Подобный механизм называют конкурентным метаболическим взаимодействием.
- Связывание с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома P-450 (шиметидин, флуоксетин, омепразол).
- Прямая инактивация изоферментов цитохрома P-450 и угнетение взаимодействия цитохрома P-450 с НАДФ-Н-цитохром P-450 редуктазой (флавоноиды).

Снижение активности ферментов метаболизма ЛС ведет к повышению концентрации в крови их субстратов и может становиться причиной развития НЛР. Например, совместное применение эритромицина с блокаторами H_1 -рецепторов в 10% случаев кардиотоксично. Этот

Эффект проявляется удлинением интервала $Q-T$ на электрокардиограмме (ЭКГ), что повышает риск возникновения опасной для жизни желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» (двунаправленной веретенообразной ЖТ). Ингибиторами ферментов метаболизма могут быть не только ЛС, но и химические соединения, содержащиеся в продуктах питания. Так, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохром P-450 3A4. Стакан сока грейпфрута замедляет клиренс нифедипина (субстрата изофермента цитохрома P-450 3A4), принятого внутрь, в 2 раза, при этом возникают выраженная артериальная гипотензия и тахикардия.

Взаимодействие ЛС при выведении. Взаимодействие ЛС при выведении может осуществляться по различным механизмам: изменение клубочковой фильтрации, канальцевой секреции или канальцевой реабсорбции.

Изменение клубочковой фильтрации. ЛС, снижающие СКФ, обычно снижают фильтрационное давление путем уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК), снижения АД или сосудистого тонуса почечных артерий. Совместное применение ЛС, снижающих СКФ с препаратами, выделяющимися преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к увеличению концентрации последних в крови и развитию ИЛР. Например, снижение СКФ при введении фуросемида вызывает угнетение фильтрации аминогликозидных препаратов, что приводит к повышению их концентрации в крови и увеличению риска нефротоксичности. В то же время нефротоксичные ЛС, такие, как аминогликозиды, могут уменьшать количество функционирующих нефронов и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме некоторых ЛС, например дигоксина.

Изменение канальцевой секреции. Целый ряд ЛС, особенно органические кислоты, активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Активный энергезависимый транспорт органических анионов и катионов — это уникальная система. Ингибирование этой системы может привести к увеличению концентрации в крови ЛС, преимущественно выводящихся путем канальцевой секреции (табл. 7-3, см. на компакт-диске). Так, хининин, ингибируя канальцевую секрецию дигоксина, почти в 2 раза увеличивает его концентрацию в крови, циклоспорин увеличивает концентрацию цитостатика этопозида, при этом повышается риск возникновения его токсических эффектов. Способность пробеницида[®] угнетать канальцевую секрецию пенициллинов ранее широко использовали для повышения эффективности этих антибактериальных препаратов.

Изменение канальцевой реабсорбции. Реабсорбция отфильтрованных и секретированных ЛС происходит в дистальной части канальца нефрона и в собирательных трубочках, причем реабсорбции подвергаются только неионизированные молекулы ЛС. Поскольку на степень ионизации ЛС большое влияние оказывает рН мочи, его изменение может существенно влиять на реабсорбцию ЛС. Так, при закислении мочи (например, аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция слабых оснований, а при ощелачивании — слабых кислот (табл. 7-4, см. на компакт-диске). Важный и клинически значимый пример таких взаимодействий — использование натрия гидрокарбоната для ощелачивания мочи и ускорения выведения ацетилсалициловой кислоты или салицилатов (слабые кислоты) при отравлении этими ЛС. Кроме того, при лечении сульфаниламидами (слабые кислоты) для предупреждения развития НЛР (кристаллурии) назначают щелочное питье (щелочные минеральные воды).

7.3. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакодинамическим называют взаимодействие, при котором одно ЛС изменяет фармакологический ответ организма на другое ЛС. Фармакодинамическое взаимодействие связано с изменением фармакологической активности препарата без изменения его концентрации в крови и на молекулах-мишенях (рецепторах, ферментах, ионных каналах). Клинически значимыми результатами фармакодинамического взаимодействия ЛС может быть антагонизм или синергизм. Под *антагонизмом* понимают взаимодействие ЛС, приводящее к устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких препаратов. *Синергизм* характеризуется однонаправленным действием ЛС, обеспечивающим более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого препарата в отдельности. Различают следующие виды синергизма.

- Сенситизирующее взаимодействие. При этом фармакологический эффект одного ЛС усиливается другим препаратом, не обладающим данным фармакологическим эффектом.
- Аддитивное действие — результат синергичного взаимодействия ЛС, при котором фармакологический эффект сочетания препаратов больше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы.

- Суммация действия — фармакологический эффект сочетания ЛС примерно равен сумме каждого из них.
- Потенцирование — конечный фармакологический эффект сочетания ЛС больше суммы эффектов каждого компонента.

Синергичное фармакодинамическое взаимодействие. В основе синергичного взаимодействия лежит однонаправленное действие совместно применяемых ЛС. Несколько примеров синергичного фармакодинамического взаимодействия: БАБ пропранолол и блокатор медленных кальциевых каналов верапамил обладают способностью снижать сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), уменьшать ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), угнетать атриовентрикулярную проводимость и т.д. Совместное применение этих препаратов усиливает данные фармакологические эффекты, сочетание пропранолола и верапамила считают потенциально опасным. Гипогликемическое действие препаратов инсулина может значительно усиливаться гипогликемизирующими ЛС группы сульфонилмочевины. И хотя иногда такого рода взаимодействия используют в терапевтических целях, они могут вызывать серьезные НЛР (гипогликемию) и требуют более жесткого контроля безопасности проводимого лечения. Сочетание теофиллина с β_2 -адреномиметиками, например салбутамолом, обеспечивает гораздо более сильное бронхолитическое действие, чем эти ЛС по отдельности, но в то же самое время существенно увеличивается риск развития нарушений ритма сердца. Большинство антибактериальных препаратов подавляют активность нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, и при их совместном применении с непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К) значительно повышается риск развития геморрагических осложнений.

Антагонистичное фармакодинамическое взаимодействие. Примером взаимодействия подобного рода можно считать влияние НПВС на эффективность антигипертензивных ЛС. НПВС угнетают гипотензивный эффект ингибиторов АПФ (ИАПФ), диуретиков, БАБ. Кроме того, назначение НПВС больным ХСН увеличивает частоту декомпенсаций, что, по-видимому, обусловлено снижением эффективности диуретиков и ИАПФ. Механизм этих феноменов связывают с угнетением синтеза вазодилатирующих простагландинов в почках.

Взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем. Совместное применение антидепрессантов — ингибиторов МАО с симпатомиметиками (амфетамин, эфедрин) — приводит к ГК, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма сердца.

ца. Симпатомиметики способствуют избыточному выбросу из симпатических окончаний норадреналина, накапливающегося в них в результате угнетения МАО.

7.4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПИЩЕЙ, АЛКОГОЛЕМ И ФИТОПРЕПАРАТАМИ

Взаимодействие ЛС с пищей. ЛС вступают как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с пищей, что может существенно влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС, принимаемых внутрь, с пищей происходит в основном на уровне *всасывания*. При этом механизмы взаимодействия ЛС с пищей аналогичны механизмам межлекарственного фармакокинетического взаимодействия при всасывании. Совместный прием с пищей может как замедлять и/или снижать всасывание одних ЛС, так и ускорять всасывание других. Снижению всасывания некоторых ЛС способствует определенный качественный состав пищи. Это может быть связано с влиянием некоторых продуктов на pH желудочного сока. Так, употребление продуктов, повышающих секрецию соляной кислоты в желудке (томаты, фруктовые соки, кофейносодержащие напитки), приводит к уменьшению всасывания эритромицина и полусинтетических препаратов пенициллинового ряда (ампициллина, оксациллина, амоксициллина). Продукты, способствующие защелачиванию желудочного сока (молоко и молочные продукты), вызывают ионизацию противогрибковых ЛС — производных имидазола (клотримазола, кетоконазола), снижая всасывание этих препаратов. Кроме того, в состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Например, продукты, богатые кальцием (молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты), угнетают всасывание тетрациклина и ципрофлоксацина. Преобладание в пище животных жиров может увеличивать всасывание липофильных ЛС. Пища с повышенным содержанием животных жиров способствует более полному всасыванию теофиллина, в то время как богатые углеводами продукты снижают его, что необходимо учитывать при назначении пролонгированных форм теофиллина внутрь.

Компоненты некоторых продуктов влияют на *метаболизм* ЛС. Например, флавоноиды сока грейпфрута ингибируют изофермент цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4). Следовательно, пациентов следует предупредить о недопустимости совместного применения таких препаратов с грейпфрутовым соком. Одновременный прием ЛС-субстратов CYP3A4 [блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), циклоспорина, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, силденафила, мидазолама] с соком грейпфрута увеличивает их биодоступность. Это сопровождается повышением риска развития НЛР. Ингибирование CYP3A4 сохраняется в течение 24 ч после приема 200 мл сока грейпфрута. Причем ингибирующая способность сока грейпфрута зависит от сорта: сок белых грейпфрутов — более сильный ингибитор CYP3A4 и гликопротеина-P, чем красных. Предполагают, что активным компонентом сока грейпфрута, ингибирующим CYP3A4 и гликопротеин-P, является фумарокумарин 6,7-гидроксибергамоттин и в меньшей степени бергамоттин, ниренгинин, фуранокумарин димер. Ингибировать CYP3A4 могут и другие citrusовые (плоды лаймов и помеллы). Индукторами изофермента цитохрома P-450 1A2 считают такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо (гриль). Эффективность теофиллина (подвергается биотрансформации изоферментом цитохрома P-450 1A2) у пациентов, регулярно употребляющих эти продукты, будет снижена из-за его интенсивного метаболизма.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие на уровне специфических молекул-мишеней происходит при совместном применении не прямых антикоагулянтов (варфарина, аценокумарола) и овощей, богатых витамином К (шпинат, салат, цветная капуста, редька, репа, брюссельская капуста, брокколи, спаржа, калина, зеленые томаты, рябина). Как известно, механизм действия не прямых антикоагулянтов связан с блокадой фермента витамин-К-эпоксид редуктазы, при этом угнетается образование восстановленного витамина К, необходимого для синтеза факторов свертывания крови (II, V, IX, X). Перечисленные продукты, пополняя запасы витамина К, угнетают антикоагулянтное действие этих ЛС и, таким образом, снижают их эффективность. Именно поэтому при назначении не прямых антикоагулянтов необходимо проинформировать пациентов об ограничении потребления перечисленных выше продуктов.

Прямое фармакодинамическое взаимодействие на уровне транспортных медиаторных систем имеет место при назначении антидепрессантов из группы ингибиторов MAO совместно с продуктами, богаты-

ми симпатомиметиком тирамином. Механизм этого взаимодействия связан с тем, что тирамин способствует выбросу из симпатических окончаний избыточных количеств норадреналина, который накапливается в них в результате угнетения МАО. При этом развивается выраженный ГК, который может сопровождаться делирием и нарушениями ритма сердца. Тирамин в больших количествах содержится в некоторых сортах сыра («Камамбер», «Чеддер», «Моцарелла», «Пармезан»), соевом соусе, колбасе «Салями», куриной печени, квашеной капусте, бананах, авокадо, изюме, пиве, винах «Херес» и «Рислинг». Пациентов, принимающих ингибиторы МАО, следует предупредить о строгом соблюдении соответствующих диетических рекомендаций.

Некоторые продукты питания могут вступать с ЛС в *непрямое фармакодинамическое взаимодействие*. Например, потребление продуктов с большим содержанием хлорида натрия (колбас, ветчины, мясных и рыбных консервов, сало-шпика, соленой и копченой рыбы) может снизить гипотензивный эффект антигипертензивных ЛС (диуретиков, БАБ, БМКК, ИАПФ). Продукты, богатые калием (сухофрукты, абрикосы, картофель в мундире, бананы, фиги, ананасы, баклажаны, зеленый горох, капуста, кизил, пастернак, персики, зеленая петрушка, ревень, редька, свекла, сельдерей, черная смородина, укроп, фасоль, шпинат, шавель), могут спровоцировать гиперкалиемию при приеме спиронолактона, ИАПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов.

Взаимодействие ЛС с алкоголем. Известно, что взаимодействие ЛС с алкоголем может привести к серьезным НЛР, которые в некоторых случаях приводят к летальному исходу. Алкоголь может вступать как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем в основном происходит на уровне метаболизма. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм алкоголя, так и сам алкоголь может влиять на метаболизм ЛС.

Влияние ЛС на метаболизм алкоголя. Метаболизм алкоголя происходит преимущественно в печени по трем направлениям. Основным путем метаболизма алкоголя считают окисление в цитоплазме гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под влиянием ацетальдегидрогеназы превращается в ацетат, быстро «сгорающий» в цикле Кребса. Этим путем подвергается биотрансформации 70–80% алкоголя. Только 5–10% алкоголя окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с участием изофер-

мента цитохрома P-450 2E1. Некоторые ЛС, ингибируя ацетальдегидрогеназу, вызывают «синдром ацетальдегида», проявляющийся бурными вегетативными реакциями (покраснением, чувством жара, озноба, ошущением стеснения в груди, затруднением дыхания, шумом в голове, сердцебиением и т.д.) с возникновением страха смерти. К таким ЛС относят: метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда (цефамандол, цефоперазон, моксалактам[®]), противогрибковые ЛС — производные имидазола (клотримазол, кетоконазол). При проведении лечения этими ЛС следует предупредить больного о недопустимости приема алкоголя, а также лекарственных форм, содержащих алкоголь (настойки, капли), на протяжении всего периода лечения и 3 сут после его окончания. «Синдром ацетальдегида» развивается и при применении дисульфирама на фоне приема алкоголя, причем этот эффект данного ЛС лежит в основе одного из методов лечения алкоголизма (метод десенсибилизирующей терапии).

Влияние алкоголя на метаболизм ЛС неоднозначно. При однократном приеме алкоголя в больших дозах отмечается неспецифическое ингибирование изоферментов цитохрома P-450. Например, однократное употребление алкоголя в больших дозах на фоне приема непрямого антикоагулянта варфарина приводит к угнетению метаболизма последнего путем ингибирования изофермента цитохрома P-450 2C9. Это приводит к увеличению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений. С другой стороны, длительное употребление алкоголя вызывает индукцию изоферментов цитохрома P-450. При этом индукции могут подвергаться все изоферменты цитохрома P-450, но наиболее сильно индуцируется изофермент цитохрома P-450 2E1. Таким образом, путем индукции изофермента цитохрома P-450 2C9 на фоне длительного употребления алкоголя равновесная концентрация варфарина снижается, что приводит к недостаточному антикоагулянтному эффекту и требует коррекции дозы препарата. Аналогичные изменения на фоне длительного употребления алкоголя претерпевает и фармакокинетика других ЛС (андрогенные препараты, анаболические стероиды, фенитоин). Гепатотоксическое действие парацетамола усиливается на фоне хронического употребления алкоголя. Это объясняется тем, что этанол, вызывая индукцию изофермента цитохрома P-450 2E1, увеличивает метаболизм парацетамола по окислительному пути до гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина. Следует отметить, что дозы алкоголя,

необходимые для ингибирования метаболизма ЛС, как и режим его длительного потребления, вызывающего индукцию метаболизма ЛС, сугубо индивидуальны и варьируют в широких пределах.

Наибольшее клиническое значение имеет *непрямое фармакодинамическое взаимодействие ЛС с алкоголем* на различных уровнях: ЦНС, функциональной системы, регулирующей уровень АД, системы гемостаза. Результатом взаимодействия алкоголя с ЛС на уровне ЦНС (наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, барбитураты, бензодиазепины, блокаторы H_1 -рецепторов с седативным эффектом, гризеофульвин, кетотифен, метоклопрамид, нейролептики, противосудорожные препараты) становится потенцирование угнетающего эффекта, вплоть до подавления дыхания. При этом пациентам, принимающим перечисленные ЛС, следует полностью исключить потребление алкоголя на весь период лечения. Взаимодействие алкоголя с ЛС на уровне функциональной системы, регулирующей АД (клофелин, нифедипин, БАБ, нитраты), приводит к потенцированию гипотензивного эффекта, вплоть до коллапса. Особенно опасным в отношении развития коллапса считают взаимодействие алкоголя с клофелином, которое может привести к летальному исходу. Таким образом, следует предупредить пациента о недопустимости совместного приема клофелина с алкоголем. Взаимодействие алкоголя с ЛС на уровне системы гемостаза (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел) может приводить к потенцированию антиагрегантного эффекта и развитию геморрагических осложнений. Следует упомянуть также о возможности развития гипогликемии при взаимодействии алкоголя с гипогликемическими препаратами для приема внутрь.

Взаимодействие ЛС с фитопрепаратами. Взаимодействие ЛС с лекарственными растениями, входящими в состав фитопрепаратов, в настоящее время активно изучают. Имеется ряд сообщений о клинически значимых взаимодействиях подобного рода, а также клинические исследования, посвященные изучению влияния лекарственных растений на фармакокинетику и фармакодинамику некоторых ЛС. Следовательно, для предупреждения развития НЛР и снижения эффективности, которые могут стать следствием подобных взаимодействий, врач должен учитывать эту информацию при проведении фармакотерапии и активно интересоваться у больного о применении препаратов и биологически активных добавок (БАД), содержащих лекарственные растения.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с фитопрепаратами при всасывании. Многие препараты и БАД, применяемые для снижения массы тела, содержат слабительные лекарственные растения (сенну, сабур, крушину, жостер, алоэ). Совместное применение таких пре-

паратов с ЛС приводит к увеличению скорости пассажа кишечного содержимого, что способствует угнетению всасывания многих ЛС и приводит к снижению эффективности фармакотерапии.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с фитопрепаратами при метаболизме может происходить как по механизму индукции, так и по механизму ингибирования изоферментов цитохрома Р-450. Индукторами СYP3A4 считают зверобой продырявленный, эхинацею пурпурную, зеленый чай, розмарин лекарственный и другие лекарственные растения. Известно, что препараты зверобой продырявленного способны снижать эффективность большого количества ЛС. К ингибиторам изоферментов цитохрома Р-450 относят чеснок (СYP2E1), расторопшу пятнистую (СYP3A4, СYP2C9), лимонник (СYP3A4, СYP2D6), элеутерококк (СYP3A4).

Примером *синергичного фармакодинамического взаимодействия ЛС с фитопрепаратами* можно считать совместное применение ацетилсалициловой кислоты и гинкго билоба^а. При этом наблюдается взаимное усиление антиагрегантного эффекта, по-видимому, путем ингибирования фактора агрегации тромбоцитов, что ведет к повышению риска геморрагических осложнений. По тому же механизму взаимодействуют непрямые антикоагулянты (варфарин) с гинкго билоба^а, при этом описаны случаи развития серьезных кровотечений на фоне приема подобных сочетаний препаратов. Подобные взаимодействия могут возникать при приеме непрямым антикоагулянтов и с другими лекарственными растениями, в частности с чесноком и дягилом. При этом следует соблюдать особую осторожность, тщательно контролируя показатели свертывания крови.

7.5. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Риск возникновения опасных взаимодействий ЛС зависит от многих факторов, основными из которых считают: возраст больного, сопутствующие заболевания, наличие полипрагмазии, терапевтическую широту назначаемых ЛС.

Возраст больного. Взаимодействия ЛС чаще возникают в так называемых крайних возрастных группах — у пожилых и новорожденных. Это можно объяснить особенностями фармакокинетики ЛС. Так, процессы всасывания, метаболизма, распределения и выведения ЛС у новорожденных еще несовершенны, а у пожилых замедлены из-за возрастных

изменений функций ЖКТ, печени, почек. ЦНС пожилых пациентов более чувствительна к наркотическим анальгетикам и бензодиазепинам, а кишечник и мочевой пузырь — к холиноблокаторам. Кроме того, у этой группы пациентов, как правило, много сопутствующих заболеваний, следовательно, им назначают больше препаратов (полипрагмазия). Таким образом, пожилые и новорожденные требуют более тщательного подбора ЛС для предотвращения развития опасных взаимодействий.

Сопутствующие заболевания. Существует несколько причин, увеличивающих риск опасных взаимодействий ЛС при сопутствующих заболеваниях:

- изменения фармакокинетики ЛС при некоторых заболеваниях (ХСН, заболевания печени и почек), обычно развивающихся из-за поражения слизистой оболочки кишечника, почек, печени, снижения синтеза белков плазмы крови;
- длительный прием ЛС — индукторов или ингибиторов ферментов метаболизма, а также препаратов, вытесняющих другие ЛС из связи с белком.

Полипрагмазия. Риск развития опасных взаимодействий особенно высок при назначении сразу нескольких ЛС, а также БАД (особенно растительного происхождения). Если больному назначено два ЛС, то вероятность развития взаимодействия составляет 3–5%, а если 10 — не менее 20%. Например, если больному, принимающему непрямой антикоагулянт варфарин (окисляется изоферментами цитохрома P-450 1A2 и 2C9), назначили ципрофлоксацин (ингибитор изофермента цитохрома P-450 1A2) или циметидин (ингибитор изофермента цитохрома P-450 2C9), это не приведет к появлению клинически значимого взаимодействия, хотя увеличится вероятность повышения концентрации варфарина. Если же назначены все три вышеперечисленных препарата, то концентрация варфарина в плазме резко возрастет, следовательно, значительно увеличится риск серьезных геморрагических осложнений.

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

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

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ, ДЕТЕЙ И ПОЖИЛЫХ

8.1. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Широкое использование ЛС для лечения беременных стало объективной реальностью, определяемой как ухудшением здоровья женщины детородного возраста, так и увеличением возраста «первородящих». Многие ЛС неблагоприятно воздействуют на развивающийся плод. ЛС могут влиять как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс формирования плода. Хотя все ЛС проходят экспериментальную оценку тератогенности¹ перед внедрением в клиническую практику, они вызывают не менее 5% всех врожденных аномалий. Это связано с тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Например, талидомид[®], снотворное средство, которое очень широко назначали беременным во всем мире, оказалось истинным тератогеном. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата. В настоящее время около 60–80% беременных принимают ЛС по поводу различных нарушений соматического или психического состояния (анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибактериальные препараты, антациды, антигистаминные, отхаркивающие, противорвотные ЛС). В ряде случаев из-за полипрагмазии (см. гл. 7) — в среднем беременная принимает около четырех ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа. Таким образом, не представляется возможным определить причину пороков развития. Кроме того, выявление этих осложнений фармакотерапии затрудняется естественным фоном развития аномалий плода, связанных с другими причинами (вирусными инфекциями, экологией и др.). ЛС могут

¹ Тератогенность — способность ЛС вызывать врожденные аномалии у плода.

влиять на плод на всех сроках гестации¹, но больше всего в период органогенеза (18–55 сут), а также роста и развития плода (с 56 сут). Очень многие ЛС потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов. Следовательно, необходимо серьезно относиться к соотношению пользы и риска при назначении каждого препарата в период беременности. Не менее важно исключить беременность при назначении препаратов с тератогенными свойствами. На основании данных, полученных на людях и в большей степени на животных, ЛС классифицируют по степени риска для плода на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности) (табл. 8-1).

Таблица 8-1. Классификация ЛС по степени риска для плода при использовании в период беременности

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

Выделяют категорию Х, куда входят ЛС, абсолютно противопоказанные беременным (табл. 8-2, см. компакт-диск). Доказано, что ЛС категории Х не дают достаточного терапевтического эффекта, а риск их применения превышает пользу (табл. 8-3, см. компакт-диск). ЛС, относящиеся к категории D, оказывают терапевтическое действие, но предпочтение следует отдать другим препаратам со сходными фармакологическими свойствами и только в редких, чрезвычайных случаях препараты этой категории можно назначать беременным.

¹ Гестация — внутриутробное развитие.

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

- Период предимплантационного развития амниона (1 нед беременности), особенно его конец. Максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС чаще всего проявляется гибелью оплодотворенной яйцеклетки до установления беременности.
- Стадия эмбриогенеза (включающая периоды имплантации, а также органогенеза и плацентации), заканчивающаяся к 3–4 мес беременности. Неблагоприятное действие ЛС проявляется тератогенностью и эмбриотоксичностью, особенно в первые 3–6 нед гестации (период закладки органов эмбриона).
- Период непосредственно перед родами, когда ЛС, назначаемые роженице, могут изменять течение родов и снижать адаптацию новорожденного.

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

8.2. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ

Всасывание ЛС. Во время беременности сократительная активность ЖКТ и желудочная секреция снижаются. Всасывание мало-растворимых ЛС замедляется. Всасывание других ЛС может усиливаться из-за увеличения времени их пребывания в кишечнике. Индивидуальные различия адсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, состояния системы кровообращения, ЖКТ и физико-химических свойств ЛС.

Распределение ЛС. Во время беременности увеличивается ОЦК, почечная фильтрация, активность печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и гломерулярной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых препаратов снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15 нед беременности до 2 нед после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде

всего с альбумином, в результате концентрация свободной фракции ЛС значительно увеличивается. Например, концентрация свободной фракции диазепама у беременных увеличивается более чем в 3 раза.

Метаболизм ЛС. Во время беременности изменяется активность многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. Эстрогены снижают, а прогестины увеличивают концентрацию изофермента цитохрома P-450 3A4. Доказано снижение активности N-деметилазы и глюкуроилтрансферазы при беременности, следствием чего становится прогрессивное увеличение концентрации кофеина. Так, если в I триместре его $T_{1/2}$ составляет 5,3 ч, то во II — 12 ч и в III — 18 ч. На интенсивность печеночного метаболизма влияет и увеличение соотношения сердечного выброса и печеночного кровотока.

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

8.3. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Большинство ЛС, которые женщина принимает во время лактации, выделяются с молоком. Во многих случаях, особенно при длительном приеме ЛС кормящей матерью, у детей возможны различные НЛР (табл. 8-4, см. на компакт-диске). В то же время некоторые ЛС могут уменьшать или даже прекратить лактацию. Лактация меняется под воздействием ЛС, влияющих на освобождение пролактина, кровоснабжение молочной железы, ЖКТ и печени, что делает секрецию молока зависимой от различных сосудосуживающих влияний, стресса и голодания. Переход ЛС в молоко сопровождается его связыванием с белками молока или с поверхностью жировых капель, иногда препарат проникает и внутрь жировых капель (жирорастворимые ЛС). Основные механизмы перехода ЛС из плазмы матери в молоко — диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко переходят в молоко. Легко ионизирующиеся, сильно связанные с белками плазмы ЛС практически не переходят в молоко. Слабые щелочи лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем

более низкий рН, чем плазма крови (обратная диффузия препаратов из молока в кровь). Это обуславливает вторичное снижение концентрации некоторых препаратов в молоке при большом интервале времени между его приемом и кормлением грудью. Легко проникают в молоко ЛС с высокой липофильностью. В организм новорожденного вместе с молоком обычно поступает 1–2% дозы ЛС, принятого матерью. Таким образом, большинство препаратов относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность аллергизирующего действия ЛС. Однако некоторые ЛС противопоказаны кормящим матерям или кормление грудью при их приеме следует прекратить (табл. 8-5, см. на компакт-диске). К таким препаратам относятся соли лития (концентрация в крови ребенка может составлять 30–50% концентрации у матери), противоопухолевые средства, изониазид (нарушение репликации ДНК, гепатотоксичность), хлорамфеникол (угнетение костно-мозгового кроветворения), радиоизотопные препараты, а также вещества с высокой липофильностью (гексахлоран⁴). Следует учитывать индивидуальную чувствительность детей к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфаниламиды выделяются с молоком в очень незначительных количествах, но могут вызывать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

8.4. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ

Всасывание ЛС. У новорожденных, особенно недоношенных, значительно снижена секреция соляной кислоты в желудке, опорожнение желудка обычно замедлено и нормализуется только к 6–8 мес. Интенсивность перистальтики и, следовательно, скорость прохождения пищи по кишечнику в большинстве случаев непредсказуема и только у незначительной части новорожденных зависит от характера вскармливания. Таким образом, имеются существенные различия в степени и скорости всасывания ЛС у детей разного возраста. Например, у новорожденных до 15 сут наблюдается задержка всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Однако всасывание дигоксина и диазепама существенно не зависит от возраста. Биодоступность препаратов с высоким печеночным клиренсом (например, пропранолола) у новорожденных может быть меньшей, чем у детей старшего возраста с большими индивидуаль-

ными различиями. Помимо физиологических факторов, на всасывание ЛС могут влиять и различные патологические состояния. Так, при диарее нарушается всасывание ампициллина, при стеаторее — жирорастворимых витаминов А и Д и других препаратов. Всасывание ЛС после их внутримышечного введения в основном зависит от скорости кровотока, неодинаковой в разных группах мышц. У новорожденных полнота и скорость всасывания ЛС после внутримышечного введения значительно варьирует. При трансдермальном введении ЛС новорожденным следует учитывать более интенсивное их всасывание, из-за чего многие ЛС приходится назначать с осторожностью. Например, для местного применения глюкокортикоидов выбирают наименее токсичный препарат. Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять потницу и некоторые другие кожные заболевания. Даже через неповрежденную кожу новорожденных могут всасываться анилины (входящие в состав текстильных красителей белья), вызывающие метгемоглобинемию.

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

У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет примерно 45% (у недоношенных даже 50%) массы тела, в 4–6 мес — 30%

и в I год — 25%. Также происходит ее интенсивный суточный обмен (у грудного ребенка в сутки обменивается 56% внеклеточной жидкости, у взрослого — только 14%). Это способствует быстрому проникновению гидрофильных ЛС во внеклеточную жидкость и столь же быстрому их выведению. У новорожденных снижено количество жира, он составляет примерно 3% массы тела у недоношенных, 12% у доношенных. Поскольку распределение ЛС между внеклеточной жидкостью и жировым депо происходит в соответствии с липофильностью и гидрофильностью, эти свойства препаратов определяют их распределение. Препараты с высокой гидрофильностью и незначительным связыванием с белками будут интенсивно распределяться во внеклеточной жидкости и их концентрация в крови будет снижена. Из-за этого иногда целесообразнее дозировать ЛС (сульфаниламиды, бензилпенициллин, амоксициллин) из расчета на внеклеточную жидкость, а не на общую массу тела. При дегидратации или шоке объем внеклеточной жидкости снижается, а концентрация водорастворимого препарата в плазме крови повышается, следовательно, возрастет вероятность развития НЛР.

Связь ЛС с белками. У новорожденных связывание ЛС с белками плазмы меньше, чем у взрослых (концентрация свободной фракции ЛС выше), что обусловлено следующими факторами. У новорожденных количество белков плазмы (в частности, альбуминов) меньше, а также существуют качественные различия в их связывающей способности. В крови у детей отмечают высокую концентрацию свободных жирных кислот, билирубина и гормонов (появивших в организм еще в период внутриутробного развития), конкурирующих с ЛС за связь с белками плазмы.

Концентрация альбуминов, их связывающая способность, а также общее количество белков стабилизируются к концу 1-го года жизни. Нарушение связывания ЛС с белками часто развивается у новорожденных и детей с ацидозом, уреимией, нефротическим синдромом, при недостаточном поступлении белка с пищей, а также отравлении некоторыми ЛС. Сами ЛС также могут нарушать связывание эндогенных веществ у новорожденных. Например, салицилаты и большинство сульфаниламидов, активно связывающихся с альбуминами плазмы, вытесняют билирубин. При повышении концентрации несвязанного билирубина в плазме крови возникает желтуха. Билирубин легко проникает через гематоэнцефалический барьер (особенно на фоне ацидоза, гипотермии, гипогликемии). Аналогично влияют на связь билирубина с плазменными белками водораствор-

римые синтетические производные витамина К, которые иногда используют для профилактики гипопротромбинемии.

Метаболизм ЛС. У новорожденных реакции конъюгации (включая сульфатирование) и окислительные реакции (включая деметилирование) достаточно интенсивны в отличие от некоторых других метаболических путей. Нарушение процессов глюкуронизации возникает у детей с низкой концентрацией ферментов глюкуронилтрансферазы и УДФ-дегидрогеназы, глюкуроновой кислоты. Так, хлорамфеникол, назначаемый в обычных дозах из расчета на массу тела, может оказывать серьезные токсические эффекты из-за дефицита конъюгации, недостаточного выведения почками и последующего повышения концентрации в плазме. Нарушение конъюгации описано также для налидиксовой кислоты, салицилатов, индометацина. В то же время скорость выведения парацетамола у новорожденных и взрослых почти не различается, поскольку он подвергается главным образом сульфатированию. Окислительное гидрокселирование у новорожденных (особенно у недоношенных) замедлено, и скорость выведения фенобарбитала, лидокаина, дифенина и диазепама резко снижена. Например, $T_{1/2}$ диазепама уменьшается с возрастом (38–120 ч у недоношенных, 22–46 ч у доношенных новорожденных и 15–21 ч у детей 1–2 лет). Эти особенности фармакокинетики диазепама у новорожденных, матери которых принимали его незадолго перед родами, обуславливают значительное накопление препарата и его метаболитов. Интенсивность метаболических процессов, связанных с эфирным гидролизом, у новорожденных также снижена, поскольку активность эстераз зависит от возраста. Этим объясняются угнетение дыхания и брадикардия новорожденных, у матерей которых для обезболивания родов использовали местную анестезию.

Помимо физиологических особенностей метаболизма, обусловленных возрастом, на скорость биотрансформации ЛС у новорожденных влияют и другие факторы. Длительное воздействие некоторых ЛС может увеличивать (индуцировать) активность ферментов печени. Например, фенобарбитал используют для повышения активности фермента глюкуронилтрансферазы у детей с неонатальной гипербилирубинемией. Существуют сведения, что назначение фенобарбитала роженицам, а также новорожденным сразу после родов снижает частоту развития гипербилирубинемии в позднем неонатальном периоде, ускоряет выведение диазепама, его метаболитов и салицилатов.

Некоторые заболевания и патологические состояния дополнительно воздействуют на метаболизм ЛС и соответственно меняют выраженность фармакодинамических эффектов или даже видоизменяют их, что затрудняет рациональную фармакотерапию новорожденных. $T_{1/2}$ большинства ЛС в раннем детском возрасте увеличен, что требует снижения дозы препарата или увеличения интервала между введениями. Максимальное увеличение $T_{1/2}$ отмечено у недоношенных, по мере роста он постепенно уменьшается, составляя через 1–2 мес 50% этого показателя у взрослых.

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

Функциональная незрелость проксимальных канальцев и петли Генле частично компенсируется высокой абсорбцией натрия в дистальных отделах нефрона. Существует связь между экскрецией электролитов и постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Низкая концентрация мочи у новорожденных обусловлена не дефицитом антидиуретического гормона, а низкой чувствительностью его рецепторов. Высокая концентрация альдостерона и ренина в сыворотке крови новорожденных компенсирует снижение чувствительности рецепторов к этим гормонам. Особенности выведения воды и электролитов в неонатальный период нужно учитывать при проведении инфузионной терапии и введении диуретиков. Назначение электролитов, особенно натрия гидрокарбоната, необходимо ограничить из-за снижения экскреции натрия у новорожденных. Рекомендовано избегать введения препаратов натрия в первые 3 сут жизни, а введение калия допустимо только при удовлетворительном диурезе. Из-за тенденции к задержке воды и электролитов рекомендовано введение диуретиков новорожденным, особенно при инфузионной терапии. Однако незрелость транспортных систем почек и недостаточное накопление веществ в тканях почек заставляют повышать дозу тиазидных диуретиков по сравнению с дозами у взрослых. Это не касается фуросемида или других препаратов, действующих на петлю Генле, поскольку их эффект не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. При этом необходимо учитывать, что у новорожденных из-за сниженной фильтрации

и канальцевой секреции период полувыведения фуросемида длиннее, чем у взрослых в 8 раз, и составляет 4–9 ч (у взрослых 30–70 мин). Разная степень зрелости функций почек становится причиной различий в кинетике многих антибактериальных препаратов у доношенных и недоношенных новорожденных.

8.5. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

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

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

уменьшать растворимость некоторых ЛС, например тетрациклинов, снижая их биодоступность.

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

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

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

Особенности фармакодинамики ЛС у людей пожилого возраста. У людей пожилого возраста наряду с уменьшением количества рецепторов нервной ткани одновременно отмечаются функциональное истощение и снижение ее реактивности. Это может вызывать труднопрогнозируемые, нетипичные, неадекватные дозе вводимого ЛС и даже парадоксальные реакции при назначении, например, сердечных гликозидов, глюкокортикоидов, нитратов, адреномиметиков и адреноблокаторов. Развитию нетипичных реакций на вводимые ЛС способствуют также сниженная физическая активность, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание процессов возбуждения в нервной системе. В результате барбитураты, например, зачастую вызывают нарушение сознания или парадоксальное возбуждение, задержку мочеиспускания, а также снижение чувствительности к БАБ и α -адреномиметикам. Также отмечено повышение чувствительности к нейролентикам, вызывающим спутанность сознания, артериальную гипотензию и задержку мочеиспускания. Прием нитратов и проканнамида сопровождается более значительным, чем у пациентов среднего возраста, снижением АД и возможным ухудшением моз-

гового кровообращения. Выявлено и возрастание чувствительности к непрямым антикоагулянтам. С возрастом меняется чувствительность к наркотическим анальгетикам — у людей пожилого возраста значительно быстрее, чем у молодых, наступают угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центров.

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

- Следует учитывать повышенную чувствительность пожилого человека к ЛС (особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики и условия, в которых он живет.
- Строго индивидуализировать режим дозирования ЛС. В самом начале лечения препараты назначают в дозах, уменьшенных примерно в 2 раза по сравнению с таковыми для больных среднего возраста. Постепенно повышая дозу, определяют индивидуальную переносимость ЛС. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до поддерживающей, которая, как правило, также ниже дозы, назначаемой пациентам среднего возраста.
- Способ приема ЛС должен быть как можно проще для пациента. По возможности следует избегать назначения жидких лекарственных форм. Из-за ослабленного зрения и дрожания рук пожилые больные испытывают затруднения при их дозировке. Кроме того, негерметичное закрытие флакона может привести к изменению концентрации препарата, его загрязнению или порче.
- В стационаре медицинский персонал должен уделять особое внимание контролю своевременного приема назначенных ЛС, так как люди пожилого возраста часто забывают принять препарат вовремя или, наоборот, принимают его повторно, не дожидаясь назначенного часа.
- Пожилой возраст считают фактором риска опасных взаимодействий ЛС, комбинировать ЛС у таких больных следует с особой осторожностью и тщательностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика — наука, изучающая значение генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Предмет изучения фармакогенетики — наследственные различия, выражающиеся в определенном фармакологическом ответе на ЛС. Фармакогенетику считают дисциплиной, возникшей на стыке фармакологии и генетики. Хотя значение наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС было известно давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным только при развитии методов молекулярной биологии и реализации международной программы «Геном¹ человека». Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов), находятся под генетическим контролем.

Различные наследуемые изменения (в том числе и мутации² в генах³, кодирующих эти белки, могут приводить к изменению фармакокинетики и (или) фармакодинамики ЛС, в результате чего изменяется фармакологический ответ. Такие мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные⁴ варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма⁵. Гены, для кото-

¹ Геном — совокупность всех генов организма; его полный хромосомный набор.

² Мутация — изменения генотипа, происходящие под влиянием внешней или внутренней среды.

³ Ген — материальный носитель наследственной информации, совокупность которых родители передают потомкам во время размножения. В настоящее время в молекулярной биологии установлено, что гены — это участки ДНК, несущие какую-либо целостную информацию (о строении одной молекулы белка).

⁴ Аллель — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных (парных) хромосом; определяют варианты проявления одного и того же признака.

⁵ Генетический полиморфизм — вариабельность фармакологического ответа на ЛС в популяции, обусловленная наследованием мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

рых известен множественный аллелизм, называют полиморфными маркерами. Когда удастся найти закономерность между определенным аллельным вариантом такого маркера и каким-либо фенотипическим признаком, говорят об ассоциации полиморфного маркера с данным явлением. Полиморфизм соответствующих генов может быть причиной различий в фармакологическом ответе на ЛС. В последние два десятилетия благодаря разработке метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) стало возможным выявлять и диагностировать такие маркеры у пациентов (подобный метод получил название *генотипирования*). Методы генотипирования позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность назначения ЛС, поскольку выявление соответствующего аллельного варианта у больного требует коррекции лечения (дозы, кратности введения, пути введения, замены препарата). Этот подход лежит в основе персонализированной медицины. Изучение генов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, широко внедряют в клиническую практику во всех развитых странах. В настоящее время разрабатывают и внедряют генетические микрочипы (*microarray-technology*), позволяющие выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственные за изменение фармакологического ответа. Разработка и внедрение подобных методов — главная задача нового направления клинической фармакологии — *фармакогеномики*¹. Следует отметить, что некоторые полиморфные маркеры, связанные с изменением фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, часто ассоциируются также с некоторыми заболеваниями (онкопатологией, болезнями Альцгеймера, Паркинсона, атеросклерозом), следовательно, фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию этиологии и патогенеза этих заболеваний.

Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа с клинических позиций можно классифицировать следующим образом:

- приводящие к серьезным НЛР (например, к дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) — назначение некоторых препаратов противопоказано;
- приводящие к НЛР, не относящимся к серьезным (например, к носительству «медленных» аллельных вариантов гена

¹ Фармакогеномика — наука, изучающая значение генома в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС.

- СYP2D6, приводящему к фенотипу «медленного метаболизатора») — требуют назначения ЛС в низкой дозе;
- неэффективность ЛС или низкая эффективность (например, дупликация функциональных аллелей гена CYP2D6, приводящая к фенотипу «быстрого метаболизатора») — требуют назначения ЛС в высокой дозе.

9.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Все этапы фармакокинетики ЛС, такие как, всасывание, распределение, биотрансформация (метаболизм) и выведение, находятся под контролем соответствующих генов, кодирующих:

- ферменты биотрансформации ЛС;
- транспортеры ЛС.

Генетический полиморфизм характерен как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа)¹, так и II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза)². Генетический полиморфизм может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что может становиться причиной изменения скорости биотрансформации (замедление или ускорение) ЛС. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС, которую можно оценить по отношению концентрации ЛС-субстрата к концентрации его метаболита в плазме крови или в моче (*метаболическое отношение*), позволяют выделить группы индивидуумов, различающихся по активности того или иного фермента биотрансформации (табл. 9-1, см. на компакт-диске).

- «Экстенсивные» метаболизаторы (*extensive metabolism*, EM) — лица с «нормальной» скоростью биотрансформации определенных ЛС,

¹ Реакции I фазы метаболизма (несинтетические реакции) — реакции, в которых ЛС переходят в более полярные и более водорастворимые (гидрофильные) соединения, чем исходное вещество, путем присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -OH, -NH₂, -SH).

² Реакции II фазы метаболизма (синтетические реакции, конъюгация) — реакции, в которых ЛС или их метаболиты путем соединения (конъюгации) с различными эндогенными веществами превращаются в гидрофильные соединения.

как правило, гомозиготы по «дикому» аллелю гена соответствующего фермента. К «экстенсивным» метаболиторам относится большинство населения.

- «Медленные» метаболиторы (*poor metabolism*, РМ) — лица со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы или гетерозиготы по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. Иногда выделяют и «промежуточные метаболиторы» (*intermedium metabolism*, ИМ), к которым относят гетерозигот по «медленному» аллелю (при аутосомно-рецессивном типе наследования). У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного» фермента или вообще отсутствует синтез фермента биотрансформации, результатом чего становится снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У этой категории лиц регистрируют высокие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. При этом у медленных метаболиторов препарат накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР, вплоть до интоксикации. Из-за этого для медленных метаболиторов необходимо тщательно подбирать дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для экстенсивных метаболиторов, чаще всего минимальной или даже меньше.
- «Сверхактивные» или «быстрые» метаболиторы (*ultraextensive metabolism*, УМ) — лица с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента или, что встречается чаще, несущие копии функциональных аллелей. У этой категории лиц регистрируют низкие значения отношения концентрации ЛС к концентрации его метаболита. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для «сверхактивных» метаболиторов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболиторов, обычно это максимально допустимая доза ЛС.

Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм CYP2D6 (ассоциирован с НЛР при приеме нейролептиков, антидепрессантов, БАБ), CYP2C9 (ассоциирован с НЛР при приеме антикоагулянтов непрямого действия), CYP2C19 (ассоциирован с НЛР при приеме антидепрессантов), гликопротеина-Р (ассоциирован с неэффективностью антидепрессантов, противосудорожных ЛС,

иммуносупрессоров). Примеры наиболее распространенных клинически значимых «медленных» аллельных вариантов генов CYP2D6 и CYP2C9 представлены в табл. 9-2 (см. на компакт-диске).

9.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОДИНАМИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах белков, выполняющих функцию фармакологических мишеней для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Хорошо изучена мутация гена β_2 -адренорецептора, результатом которой становится замена аргинина на глицин в 16-м положении. У гомозигот по этой мутации в 5 раз чаще, а у гетерозигот — в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при приеме короткодействующих β_2 -адреномиметиков (сальбутамол), что обусловлено снижением плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах на фоне назначения этих препаратов («down»-регуляции).

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, *insertion*, I) или отсутствием (выпадение, *deletion*, D) 287-й пары нуклеотидных оснований и получил название I/D полиморфизма. Данные о влиянии I/D полиморфизма на антигипертензивное действие ИАПФ и блокаторов ангиотензивных рецепторов противоречивы. Также противоречивы и данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ИАПФ у больных с ХСН. Однако существуют данные о том, что ИАПФ не оказывают положительного влияния на функцию почек (нефропротективный эффект) при недиабетических заболеваниях почек у больных с DD-генотипом, но эффективны у больных с II генотипом и ID-генотипом. Также существуют данные о влиянии I/D полиморфизма на эффективность ЛС других групп.

9.3. ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Выявление у больных с помощью ПЦР (необходимый биологический материал — кровь, соскоб со слизистой оболочки щеки, волосы) клинически значимых полиморфизмов генов лежит в основе фарма-

когенетического тестирования, при этом фармакогенетический тест можно считать пригодным для клинической практики при следующих условиях.

- Наличие выраженной зависимости между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Выявляемый (как правило, минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм назначения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Должны быть доказаны преимущества назначения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность.

В настоящее время ограниченное количество фармакогенетических тестов соответствует этим требованиям, именно эти тесты разрешены для использования в клинической практике и предоставляют реальную возможность сделать назначение ЛС более эффективным и безопасным (см. подробнее в табл. 9-3 на компакт-диске). С каждым годом режим дозирования все большего количества ЛС можно персонализировать с помощью фармакогенетического тестирования.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

И. В. СЕДУХОВЕ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЧАСТЬ II

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ВВЕДЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ПАТЕНТ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

М НАЧТНПЕ БОПНОС

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

10.1. СИНДРОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия (АГ) — синдром, который заключается в повышении уровня АД (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.).

Синдром АГ может сопровождать целый ряд заболеваний, но чаще единую этиологическую причину повышения АД выявить не удается — это так называемая *эссенциальная* (первичная или идиопатическая) АГ. Распространены также и другие названия этого заболевания — *гипертоническая болезнь, артериальная гипертония*. Причины, вызывающие эссенциальную гипертензию, до сих пор недостаточно изучены, хотя среди всех больных с повышенным АД эссенциальная гипертензия встречается в 90–94% случаев.

Если причины повышения АД известны, принято говорить о *вторичной или симптоматической АГ*.

Эпидемиология. АГ — важнейший фактор риска основных сердечно-сосудистых заболеваний, относится к наиболее частым патологическим состояниям сердечно-сосудистой системы. Повышение АД отмечают примерно у 25% всего взрослого населения в индустриально развитых странах. Повышенное АД диагностировано у 40% взрослого населения РФ. Только в США АГ становится причиной 100 млн обращений за медицинской помощью ежегодно, а на лечение больных АГ расходуют в среднем 31,7 млрд долларов в год. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания в РФ составляет 77,9%. Антигипертензивные препараты принимают 59,4% больных АГ, лечение эффективно у 21,5%.

Этиология и патогенез вторичной АГ. Причиной вторичной АГ может быть только какое-либо заболевание (табл. 10-1). Наиболее часто АД повышается при заболеваниях почек, протекающих с задержкой жидкости и ионов натрия в организме. Некоторые опухоли могут продуцировать в большом количестве гормоны (альдостерон, тироксин, адренокортикотропный гормон) или биологически активные вещества (ренин), обладающие выраженным прессорным (повышающим

АД) эффектом. К этой группе заболеваний относят феохромоцитому¹ — опухоль надпочечников, продуцирующую катехоламины. АД при этом заболевании эпизодически повышается до очень высоких цифр. У беременных причиной повышения давления считают увеличение объема циркулирующей жидкости и нарушение функций почек (нефронатия беременных, эклампсия). Вторичная АГ часто обусловлена приемом ЛС — в первую очередь глюкокортикоидов и пероральных контрацептивов.

Таблица 10-1. Типы и причины АГ

Характер повышения АД	Типы АГ	Первичное заболевание
Систолическая и диастолическая гипертензия	Первичная (эссенциальная или идиопатическая)	Нет
	Почечная	Заболевания почек (гломерулонефрит), диабетическая нефронатия (см. гл. 15)
		Заболевания почечных сосудов (стеноз почечной артерии)
		Опухоли, продуцирующие ренин
	Эндокринная	Опухоли, приводящие к повышенному синтезу гормонов коры надпочечников и катехоламинов (феохромоцитома)
		Заболевания щитовидной железы (см. гл. 18)
		Прием глюкокортикоидов или эстрогенов
Коарктация (врожденное сужение) аорты		
Гипертензия у беременных		
Стресс		
Систолическая гипертензия	Увеличение сердечного выброса	Недостаточность аортального клапана (см. гл. 13), тиреотоксикоз (см. гл. 18)

¹ Применение БАБ при феохромоцитоме вызывает парадоксальное увеличение АД из-за блокады периферических β -адренорецепторов, расширяющих сосуды.

Этиология и патогенез эссенциальной АГ. Причины этой формы АГ в настоящее время остаются малоизученными. Предполагают, что развитию заболевания способствует ряд факторов, среди которых наибольшее значение имеет избыточное потребление поваренной соли, стресс¹, уменьшение количества функционально активных нефронов², генетические дефекты и ожирение. Таким образом, эссенциальную АГ можно отнести к полиэтиологичным заболеваниям.

Уровень АД у человека зависит от сердечного выброса и сопротивления периферических сосудов. У больных с АГ увеличение сердечного выброса может быть обусловлено двумя главными причинами:

- увеличением объема жидкости, вызванным избытком ионов натрия (повышенным потреблением натрия, нарушением его выведения почками, повышенным синтезом альдостерона);
- увеличением сократимости сердечной мышцы под воздействием катехоламинов и чрезмерной симпатической иннервации (стрессом).

С другой стороны, катехоламины, ангиотензин II и ионы натрия вызывают сужение периферических сосудов и необратимую гипертрофию мышечного слоя стенки сосудов, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и эндотелиальной дисфункции.

В патогенезе АГ в основном участвуют прессорные системы организма — симпатoadреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — рис. 10-1. Вместе с тем длительному повышению уровня АД противодействуют центральные (ЦНС) и периферические (калликреин-кининовая система)³ депрессорные системы. Однако длительная существующая высокая активность прессорных факторов приводит к необратимым изменениям структуры почек и сосудистой стенки и к «закреплению» повышенного уровня АД.

РААС имеет особое значение в регуляции АД, она определяет ОЦК, АД и функции сердечно-сосудистой системы. РААС активируется в ответ на уменьшение ОЦК, снижение АД и при повышении активности симпатической нервной системы.

¹ Стресс — патологическое состояние, характеризуется чрезмерной активацией симпатoadреналовой системы и повышенной продукцией катехоламинов под воздействием внешних или внутренних раздражителей.

² Нефрон — структурная и функциональная единица почек.

³ Калликреин-кининовая система синтезирует кинины (брадикинин) — активные соединения, обладающие гипотензивным действием. Синтез этих соединений происходит в почках.

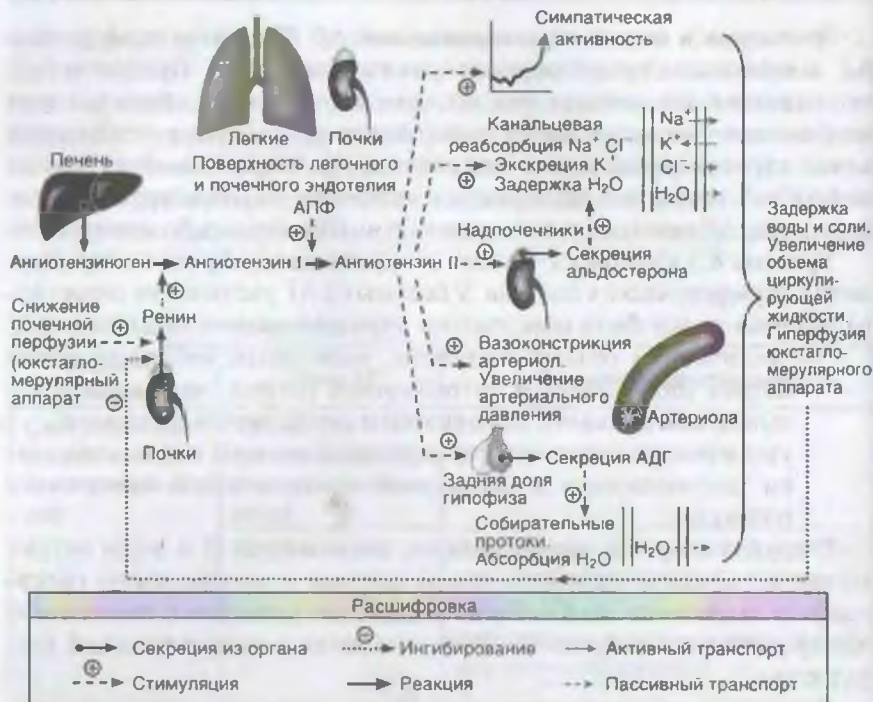


Рис. 10-1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РААС участвует в регуляции АД и объема жидкости, так как ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который с помощью АПФ трансформируется в ангиотензин II. Ангиотензин II, действующий через рецепторы четырех типов — AT_1 , AT_2 , AT_3 , AT_4 , выполняет функцию центрального действующего звена РААС. Наиболее хорошо изучены первые два — рецепторы к ангиотензину II 1-го (AT_1) и 2-го (AT_2) типа. В организме человека рецепторов типа AT_1 значительно больше, чем AT_2 , таким образом, эффекты от стимуляции ангиотензином II в основном обусловлены стимуляцией AT_1 -рецепторов: артериальная вазоконстрикция и особенно повышение гидравлического давления в почечных клубочках (вазоконстрикция приносящих и в еще большей степени выносящих артериол), сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина-1, высвобождение ренина, усиление высвобождения

норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатoadреналовой системы (центральная на пресинаптическом уровне и периферическая в надпочечниках), стимуляция процессов ремоделирования сосудов и миокарда (пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомионитов и фиброз миокарда).

Кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные AT_2 -рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением AT_1 -рецепторов, и менее выражены. Рецепторы типа AT_2 в избытке представлены в тканях плода, в тканях взрослого человека они обнаружены в миокарде, мозговом веществе надпочечников, в почках, репродуктивных органах, мозге, через них регулируется клеточный апоптоз. Стимуляция рецепторов AT_2 сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов), торможением гипертрофии кардиомиоцитов. Кроме того, увеличивается продукция оксида азота (NO). Также существует проренин — предшественник ренина, который ранее рассматривали как неактивную молекулу. Однако данные последних исследований свидетельствуют о том, что проренин может обладать ангиотензин I-образующей активностью. Ренин и проренин также обладают прямыми эффектами посредством взаимодействия с недавно открытыми рецепторами к (про)ренину.

Повышенный уровень АД у больных АГ опасен из-за целого ряда осложнений. У таких пациентов увеличен риск атеросклероза и развития ИБС (см. гл. 11) или цереброваскулярных заболеваний [острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)]. Повышенное АД вызывает повреждение, гибель нефронов и развитие почечной недостаточности; повреждение сосудов сетчатки и заболевания артерий нижних конечностей. Увеличение постнагрузки вызывает гипертрофию миокарда, прогрессирование которой приводит к развитию сердечной недостаточности (см. гл. 14). Органы, в которых чаще всего развиваются патологические изменения, получили название *органов-мишеней* (табл. 10-2).

Факторы риска. Уровень АД считают важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также от наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих клинических состояний.

Таблица 10-2. Факторы, наличие которых отрицательно влияет на прогноз у больных АГ

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Поражение органов-мишеней	Сопутствующие клинические состояния
Возраст: мужчины >55 лет; женщины >65 лет Курение Увеличение уровня ХС >6,5 ммоль/л, дислипидемия Ожирение, МС Сахарный диабет Заболевание сердечно-сосудистой системы у родственников	Гипертрофия ЛЖ. Протеинурия* или повышение концентрации креатинина >200 мкмоль/л. Признаки атеросклероза аорты и крупных сосудов. Ретинопатия**	Инсульт или транзиторная ишемия головного мозга. Заболевания сердца: стенокардия или предшествовавший ИМ, сердечная недостаточность. Диабетическая нефропатия (см. гл. 25) или почечная недостаточность. Заболевания периферических артерий

* Наличие белка в моче.

** Ретинопатия — поражение сосудов сетчатки глаза у больных АГ.

Классификация. Тяжесть течения заболевания оценивают по величине АД. От этого показателя в первую очередь зависит риск осложнений и продолжительность жизни больных (табл. 10-3). Кроме того, наличие поражения органов-мишеней и ряда сопутствующих состояний, а также курение и пожилой возраст отрицательно влияют на прогноз АГ (см. табл. 10-2).

Симптомокомплекс. Обычно заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его своевременную диагностику. Больные АГ чаще всего жалуются на головную боль, головокружение, нарушение зрения, общее плохое самочувствие, также возможны сенсорные и двигательные нарушения, сердцебиение, одышка, сухость во рту, ощущение «приливов», жара, похолодание конечностей. Вместе с тем часто выявляют симптомы других заболеваний (ИБС, ОНМК, почечную недостаточность), осложняющих течение АГ.

Заболевание может протекать с внезапными повышением АД (ГК) различной продолжительности (от нескольких часов до нескольких суток). Гипертонический криз (ГК; см. раздел 10.12), как правило, развивается у больных, не получающих адекватного лечения, или при резком прекращении приема гипотензивных препаратов, а также при стрессе, резких метеорологических изменениях или вследствие избыточного потребления соли и жидкости.

Таблица 10-3. Классификация степени повышения АД у больных с АГ, предложенная ВОЗ и Международным обществом по артериальной гипертензии в 1999 г.

Категория	Артериальное давление		
	систолическое, мм рт. ст.	и	диастолическое, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и	80–84
Повышенное нормальное	130–139	или	85–89
Гипертония	Основано на среднем из двух измерений и более при двух посещениях и более после первичного выявления		
I степень	140–159	или	90–99
II степень (умеренная)	160–179	или	100–109
III степень (тяжелая)	≥180	или	≥110
Изолированная систолическая	≥140	и	<90

Примечание. Если диастолическое и систолическое АД больного попадают в разные категории, следует учитывать более высокую категорию.

Течение и тяжесть заболевания. Вторичная АГ развивается обычно в молодом возрасте и характеризуется быстрым прогрессированием и частыми кризами. Эссенциальной АГ, напротив, свойственно медленное прогрессирование, заболевание многие годы может протекать бессимптомно (повышение АД у таких больных впервые отмечают после 30–40 лет). Постепенно с прогрессированием заболевания появляются поражения органов-мишеней и развиваются другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Появление осложнений свидетельствует о тяжелом течении заболевания и увеличении риска развития ИМ и ОНМК.

Наиболее прогностически неблагоприятная форма течения АГ, дающая большое количество осложнений, инвалидизации, утраты работоспособности и летальных исходов — кризовое течение.

Диагноз и методы обследования. Диагноз АГ ставят на основании наличия у больного повышенного АД (повышение АД должно быть зарегистрировано не менее двух раз на двух последовательных визитах в положении больного сидя). Исключается употребление кофе и крепкого чая за 1 ч перед исследованием; рекомендуют не курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяют прием симпатомимети-

ков, включая назальные и глазные капли; АД измеряют в покое после отдыха в течение 5 мин; если процедуре измерения АД предшествует значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.

Обследование больных преследует две основные цели.

- Исключение вторичного характера АГ:
 - биохимический анализ крови (повышение концентрации мочевины и креатинина характерно для ХПН);
 - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, а также компьютерная томография и сцинтиграфия (позволяет выявить некоторые заболевания почек и надпочечников, вызывающих АГ);
 - ультразвуковая доплерография почечных артерий: позволяет выявить стеноз (сужение) почечной артерии (при стенозе снижается приток крови к почкам, что, в свою очередь, вызывает активацию РААС) и контрастные методы исследования (ангиография);
 - исследование концентрации гормонов щитовидной железы, кортизола (гормон коры надпочечников), метаболитов катехоламинов в моче (увеличивается при феохромоцитоме);
 - рентгенография черепа (зона турецкого седла) для исключения опухоли гипофиза¹;
 - измерение АД на нижних конечностях и УЗИ брюшной аорты для исключения коарктации (врожденного сужения) аорты.
- Определение состояния органов-мишеней:
 - эхокардиография (ЭхоКГ) (гипертрофия миокарда) и доплерография крупных сосудов (атеросклероз);
 - ЭКГ (гипертрофия миокарда, признаки ишемии и/или рубцовых изменений миокарда);
 - исследование мочи на наличие белка;
 - исследование глазного дна;
 - концентрация глюкозы в крови (исключение СД);
 - неврологический осмотр (выявление гипертонической энцефалопатии), в том числе магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография магистральных артерий.

¹ Гипофиз — непосредственно связанная с головным мозгом железа внутренней секреции, гормоны, выделяемые этой железой, регулируют функции других желез внутренней секреции.

Важную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы дает суточное мониторирование АД. Посредством этого метода можно определить суточную вариабельность АД, ночную артериальную гипотензию и гипертензию, проследить связь с эмоциональным фоном обследуемого. Все эти факторы имеют значение при выборе антигипертензивных препаратов и при оценке их эффективности. Необходимо также отметить наличие у некоторых пациентов гипертонии «белого халата» с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, которую также можно выявить с помощью данного метода.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение вторичной АГ заключается прежде всего в коррекции основного заболевания. ЛС с гипотензивным действием выполняют функцию симптоматической терапии.

Согласно современным национальным рекомендациям, рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов, тактика лечения эссенциальной АГ зависит от уровня АД и степени риска кардиоваскулярных осложнений. Основной целью лечения считают максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Основные задачи лечения — нормализация АД, предупреждение осложнений при отсутствии или минимальном уровне НЛР, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ИБС, СД).

При лечении пациентов с АГ необходимо поддерживать АД ниже 140/90 мм рт.ст., что называют *целевым уровнем*. При хорошей переносимости назначенного лечения целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо снизить АД до 140/90 мм рт.ст. и менее за 4 нед. Затем при условии хорошей переносимости рекомендуют снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и менее. У пациентов с ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 130/85 мм рт.ст. У больных СД и/или заболеваниями почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт.ст.

При низком риске развития осложнений лечение начинают с мероприятий, направленных на изменение образа жизни боль-

ного. Изменение образа жизни и питания следует рекомендовать всем пациентам, независимо от тяжести АГ. Следует попытаться устранить все относительно обратимые факторы, а также повышенные концентрации холестерина (ХС) и/или глюкозы в крови. Среди рекомендаций по изменению образа жизни особенно актуальны следующие:

- снижение избыточной массы тела [индекс массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$];
- ограничение потребления поваренной соли до 5 г и менее в сутки;
- отказ от курения;
- снижение потребления алкогольных напитков — < 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г для женщин;
- регулярные физические упражнения умеренной интенсивности продолжительностью не менее 30–60 мин на открытом воздухе 3–4 раза в неделю;
- изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров.

Перечисленные меры позволяют, с одной стороны, снизить скорость прогрессирования заболевания, а с другой — уменьшить дозы гипотензивных препаратов.

Необходимо разъяснить больному цели лечения и обучить технике измерения АД (самостоятельно или при помощи близких), научить принимать правильные решения в конкретных клинических ситуациях (например, первая помощь при гипертоническом кризе). Больному следует разъяснить важность немедикаментозных лечебных мероприятий (ограничение поваренной соли, снижение массы тела и т.д.).

Если у больного с низким риском осложнений эти мероприятия не позволяют нормализовать уровень АД на протяжении 6–12 мес, следует переходить к назначению гипотензивных препаратов. У больных с АГ II–III степени, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поражением органов-мишеней и наличием сопутствующих заболеваний медикаментозное лечение начинают незамедлительно и параллельно проводят немедикаментозное лечение.

Классификация лекарственных средств, применяемых для лечения. В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов:

- ИАПФ — каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл, хинаприл, трандолаприл и др.
- Блокаторы рецепторов АТ₁ (БРА) — валсартан, лозартан, телмисартан, кандесартан, ирбесартан и др.
- БМКК — нифедипин, амлодипин.
- БАБ — карведилол, бисопролол, небиволол, метопролол, атенолол.
- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики — гидрохлортиазид, индапамид и др.

В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированного лечения можно использовать α -адреноблокаторы (празозин, доксазозин), агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), прямой ингибитор ренина (алискирен).

При выборе антигипертензивного препарата в первую очередь надо оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества ЛС в определенной клинической ситуации (табл. 10-4, 10-5).

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых считают:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- сопутствующие клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром (МС), СД;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначения или ограничения применения антигипертензивных препаратов различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Начинать лечение необходимо с назначения одного ЛС в минимальной суточной дозе (эта рекомендация не касается больных с тяжелой АГ или лиц, у которых предшествующее лечение было неэффективно). Прием новых препаратов следует начинать с низких доз, целью каждого очередного этапа лечения должно быть снижение уровня АД на 10–15 мм рт. ст. У пациентов с II и III степенью АГ рекомендовано начинать лечение с комбинированного назначения двух (а иногда и трех) рационально подобранных ЛС. Если АД не снижается до желаемого уровня, дальнейшее лечение

Таблица 10-4. Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

ИАПФ	БРА	БАБ	БМКК (дигидропиридиновые)
ХСН, дисфункция ЛЖ, ИБС, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных артерий, протеинурия/МАУ*, мерцательная аритмия, СД, МС	ХСН, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия/МАУ*, гипертрофия ЛЖ, мерцательная аритмия, СД, МС, кашель при приеме ИАПФ, АГ у мужчин фертильного возраста, ХОБЛ, БА	ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, тахикардия, глаукома, беременность, тиазидные диуретики, ИСАГ** (пожилые), ХСН	ИСАГ** (пожилые), ИБС, гипертрофия ЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, беременность, тиазидоподобные диуретики, МС, СД, АГ у женщин, ИСАГ** (пожилые), ХСН

* МАУ – микроальбуминурия.

** ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия.

Таблица 10-5. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС, НТГ*, СД, ДЛП, беременность
БАБ	Атриовентрикулярная блокада 2–3 степени, БА	Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
Дигидропиридиновые БМКК	—	Тахикардия, ХСН
ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	Кашель при приеме ИАПФ (возможна смена препарата, коррекция дозы)
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	—

* НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

проводят путем постепенного увеличения доз или присоединения новых ЛС. Неэффективные ЛС (не вызывающие снижение АД на 10–15 мм рт.ст.) и препараты, вызывающие ИЛР, следует заменить.

Единых рекомендаций относительно того, с каких именно ЛС следует начинать лечение больного, не существует. Выбор препарата зависит от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний. У пациентов с АГ тяжелого течения и при неэффективности лечения одним препаратом назначают сочетания ЛС.

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет много преимуществ.

- Усиление антигипертензивного эффекта путем разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД.
- Уменьшение частоты возникновения побочных эффектов благодаря как меньшим дозам комбинируемых антигипертензивных препаратов, так и взаимной нейтрализации этих эффектов.
- Обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и уменьшение риска и частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Назначение препаратов в виде комбинированного лечения должно отвечать следующим условиям:

- препараты должны иметь взаимодополняющее действие;
- при их совместном применении достигаются лучшие результаты;
- препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных сочетаний.

Сочетание двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированного лечения присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов.

К ним относятся:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК;
- дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- дигидропиридиновый БМКК + диуретик;
- БАБ + диуретик;
- БАБ + α -адреноблокатор.

Для комбинированного лечения АГ можно использовать как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов (два препарата в одной таблетке).

К преимуществам фиксированных (официальных) сочетаний можно отнести:

- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов;
- простоту назначения и процесса титрования дозы;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов (низкая доза, взаимная нейтрализация НЛР);
- увеличение приверженности пациентов лечению;
- уменьшение стоимости лечения.

В настоящее время существует достаточно много официальных комбинированных препаратов: Капозид[®] (каптоприл + гидрохлортиазид), Ко-ренитек[®] (эналаприл + гидрохлортиазид), Налипрел[®] (периндоприл + индапамид), Аккузид[®] (хинаприл + гидрохлортиазид), Ко-лиован[®] (валсартан + гидрохлортиазид), Гизаар[®] (лозартан + гидрохлортиазид), Эксфорж[®] (валсартан + амлодипин), Экватор[®] (лизиноприл + амлодипин), Логимакс[®] (метопролол + фелодипин), Тарка[®] (верапамил + трандолаприл) и др.

Контроль эффективности лечения. При оценке эффективности лечения АГ выделяют следующие моменты.

- Краткосрочные цели:
 - снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более;
 - отсутствие гипертонических кризов;
 - сохранение или улучшение качества жизни.
- Среднесрочные цели:
 - достижение целевых значений АД;
 - отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений;
 - устранение модифицируемых факторов риска.
- Наконец, долгосрочной целью лечения считают стабильное поддержание АД на целевом уровне и отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней.

Эффективность лечения контролируют на основании регулярного измерения АД и регулярных медицинских обследований больного (см. раздел «Диагноз и методы обследования»).

Контроль безопасности лечения. При назначении празозина, клоидина, гуанетидина существует опасность развития ортостатического

коллапса, и АД измеряют в положении пациента лежа и стоя. Разница в 20 мм рт.ст. свидетельствует о высокой вероятности развития у больного ортостатической гипотензии.

Большинство препаратов, снижающих сосудистый тонус (нитраты, БМКК, неселективные α -адреноблокаторы), вызывают рефлекторную тахикардию, в то же время некоторые препараты способны вызвать брадикардию, снижение силы сердечных сокращений и внутрисердечной проводимости (агонисты центральных α -адренорецепторов, симпатолитики, пирроксан).

При назначении ИАПФ, БРА, индапамида следует контролировать концентрацию калия в плазме крови.

При приеме метилдопы, теразозина, ИАПФ возможно развитие анемии, лейкопении, а при назначении нифедипина — еще и тромбопении.

Кроме того, при назначении БАБ, центральных α -адреномиметиков, симпатолитиков, ИАПФ следует помнить о возможности усиления тонуса бронхов и появления бронхоспазма, а при лечении симпатолитиками — о появлении боли в эпигастральной области.

10.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Поиск ЛС, регулирующих активность РААС, начался в 60-е годы XX в., сразу же после того как было выяснено ее значение в патогенезе АГ. Первым эффективным регулятором активности РААС стал ИАПФ каптоприл, который используют в клинической практике с 1979 г.

Существуют пять групп ЛС, регулирующих активность РААС.

- БАБ: блокируют β_1 -адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек, снижают синтез, выделение ренина и косвенно АТ II.
- ИАПФ: снижают концентрацию АТ II, путем блокады основного фермента, катализирующего переход АТ I в АТ II.
- БРА: препятствуют взаимодействию АТ II с тканями-мишенями посредством АТ₁-рецепторов, но при этом АТ II взаимодействует с АТ₂-рецепторами.
- Блокаторы альдостероновых рецепторов: препятствуют взаимодействию альдостерона с тканями-мишенями.

- Селективный ингибитор ренина: связываясь с молекулой ренина, предотвращает связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым снижает образование АТ II.

Классификация

В основу классификации ИАПФ положен фармакокинетический принцип: различают группу активных препаратов (каптоприл и лизиноприл) и пролекарств (остальные ИАПФ), из которых в печени образуются активные метаболиты, оказывающие лечебные эффекты (табл. 10-6).

Таблица 10-6. Классификация ИАПФ по Орие, 1999

Класс I	Липофильные препараты: каптоприл, алацеприл [®] , фен-тиаприл [®]
Класс II	Липофильные пролекарства
Подкласс IIА	Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки: эналаприл, периндоприл
Подкласс IIВ	Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации: моэксиприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл
Класс III	Гидрофильные лекарства: лизиноприл

Фармакокинетика

Фармакокинетические особенности наиболее часто назначаемых ИАПФ представлены в табл. 10-7.

Фармакодинамика

Фармакодинамика ИАПФ связана с подавлением основного пути синтеза АТ II, что обуславливает их антигипертензивный эффект, положительное действие на функции сердца при ХСН и ИБС (табл. 10-8).

Прием ИАПФ приводит к снижению сосудистого тонуса, а у больных с АГ — системного АД. Следует отметить, что снижение АД под влиянием ИАПФ не сопровождается развитием тахикардии. Различают «острый» и «хронический» антигипертензивный эффект препаратов.

Таблица 10-8. Основные фармакологические свойства ИАПФ

Сердечно-сосудистая система	Антигипертензивное действие: связано с блокадой образования АТ II и альдостерона, активацией синтеза эндотелийрелаксирующего фактора, снижением степени гипертрофии сосудистой стенки и миокарда; регрессия гипертрофии миокарда при сердечной недостаточности; антиангинальное действие: связано с уменьшением пре- и постнагрузки и с коронарной вазодилатацией
Почки	Нефропротективное действие: нормализация внутрисосудочной гемодинамики и снижение протеинурии при гломерулонефрите
Эндокринная система	Снижение тканевой резистентности к инсулину, предупреждение диабетических нефро- и ангиопатий
Обменные процессы	Антиатеросклеротическое действие путем снижения проницаемости эндотелия артерий и их инфильтрации липопротеинами; урикозурическое действие
Прочее	Повышение фибринолитической активности крови; цитопротекторное действие

«Острый» эффект обусловлен снижением концентрации АТ II в циркуляторном русле и накоплением брадикинина в эндотелии при снижении скорости его деградации. Брадикинин непосредственно вызывает снижение тонуса гладких мышц сосудистой стенки, а также способствует высвобождению эндотелийрелаксирующих факторов — окиси азота и простагландина E_2 . Это может привести к падению перфузионного давления в почках и увеличению образования ренина, что вызывает феномен «ускользания» — уменьшение гипотензивного действия препаратов в течение 7–10 сут. При дальнейшем приеме ИАПФ снижается образование альдостерона, усиливается выведение натрия и воды, что стабилизирует антигипертензивное действие.

«Хронический» антигипертензивный эффект препаратов возникает при длительном (несколько месяцев или лет) приеме и обусловлен их способностью снижать выраженность гипертрофии (в основном посредством соединительнотканых компонентов) мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда. Торможение роста, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в меди артерий приводят к увеличению их просвета, а также

восстанавливает или улучшает эластичность артериальной стенки. Восстановление структуры миокарда, с одной стороны, способствует нормализации центральной гемодинамики, с другой — понижает уровень периферического сосудистого сопротивления путем рефлекторных механизмов.

На фоне длительного приема ИАПФ существенно снижаются (примерно на 8% в год) риск развития ИМ и смертность больных.

Поскольку ИАПФ увеличивают экскрецию мочевой кислоты, они должны быть препаратами первого выбора у пациентов с подагрой. Однако следует помнить, что сильный урикозурический эффект может способствовать образованию мочекаменных камней.

Клиническое применение

К основным показаниям к назначению ИАПФ относят следующие:

- артериальную гипертензию любой этиологии (в качестве монотерапии и в комбинации с диуретиками и антигипертензивными средствами других групп);
- купирование гипертонических кризов (для каптоприла);
- ХСН;
- систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ;
- ИБС (для уменьшения инфарктной зоны, дилатации коронарных сосудов и снижения дисфункции при реперфузии, снижения риска развития повторного ИМ);
- диабетическую ангиопатию (в частности, для замедления прогрессирования диабетической нефропатии);
- диагностику реноваскулярной гипертензии и первичного альдостеронизма (однократный прием каптоприла).

Контроль за эффективностью и безопасностью назначения

Эффективность лечения ИАПФ при АГ определяется динамикой АД.

Для контроля за безопасностью лечения необходимо также измерять АД для исключения возможной гипотонии. Гипотония развивается чаще у больных с ХСН, почечной недостаточностью, стенозом почечных артерий, из-за чего прием первой дозы препарата необходи-

мо проводить сидя или лежа. Развитие гипотонии требует снижения дозы препарата с последующей титрацией под контролем уровня АД.

Для исключения роста уратных камней у больных с мочекаменной болезнью необходимо определять концентрацию уратов в моче, а для исключения гипогликемии у больных с СД — контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Нежелательные лекарственные реакции

ИАПФ — одни из наиболее безопасных гипотензивных препаратов. Мужчины лучше переносят длительное лечение этими ЛС, чем женщины.

Наиболее частой НЛР (от 1 до 48% при лечении разными ИАПФ) считают сухой кашель, что в ряде случаев требует отмены препарата. Механизм его возникновения чаще всего связывают с повышением концентрации брадикинина в бронхиальной ткани. Как правило, кашель не зависит от дозы препарата.

Вторая по частоте (от менее 1 до 10–15% при сердечной недостаточности) НЛР ИАПФ — развитие ортостатической гипотензии, так называемого «эффекта первой дозы», который встречается у пациентов с высокой активностью РААС. Также способствует развитию гипотензивной реакции одновременный прием мочегонных и других гипотензивных средств.

У больных с сердечной недостаточностью (реже — с АГ) ИАПФ могут ухудшать клубочковую фильтрацию и другие функции почек, причем частота этих НЛР увеличивается при продолжительном приеме. Чаще всего это происходит на фоне скрытой патологии почек и (или) у больных, получающих мочегонные и НПВС.

Клинически значимая гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л) наблюдается в основном у больных с патологией почек. Так, при почечной недостаточности ее частота колеблется от 5 до 50%.

В 0,1–0,5% случаев на фоне лечения ИАПФ развивается ангионевротический отек (отек Квинке), причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин.

В ряде случаев ИАПФ могут вызвать цитопению (чаще лейкопению, реже тромбо- и панцитопению). Механизм данной НЛР связан с тем, что одним из субстратов для АПФ служит циркулирующий в крови пептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин, выполняющий функцию отрицательного регулятора гемопоеза. При блокаде фермента количество этого пептида в крови может увеличиваться. При приеме

ИАПФ могут развиваться и такие неспецифичные побочные эффекты, как головокружение, головная боль, утомляемость, слабость, диспепсические явления (тошнота, диарея), нарушения вкусовых ощущений и кожные высыпания.

Прием ИАПФ в II и III триместрах беременности приводит к развитию артериальной гипотензии, гипоплазии черепа, анурии, обратимой и необратимой почечной недостаточности и смерти плода. Кроме того, возможны уменьшение количества околоплодной жидкости, развитие контрактур суставов, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких.

Противопоказания к применению

Абсолютные: непереносимость препаратов; аллергические реакции; беременность и лактация; двусторонний стеноз почечных артерий (повышается возможность резкой гипотензии), тяжелая ХПН (концентрация креатинина в сыворотке крови более 300 ммоль/л), выраженная гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л); гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта ЛЖ, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, констриктивный перикардит, трансплантация внутренних органов.

Относительные: гипотония; умеренная ХПН, умеренная гиперкалиемия (5,0–5,5 ммоль/л), подагрическая почка (обладая урикозурическим действием, ИАПФ могут ускорить рост уратных камней); цирроз печени, хронический активный гепатит; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; тяжелые обструктивные заболевания легких.

Взаимодействие с другими ЛС

Наиболее значимое фармакокинетическое взаимодействие у ИАПФ отмечается с антацидами, содержащими гидроксид алюминия или (и) магния. Эти антациды нарушают всасывание из пищеварительного тракта каптоприла и фозиноприла.

Более важным для клинической практики считают фармакодинамическое взаимодействие ИАПФ с другими, отличными от них по механизму действия, группами препаратов (табл. 10-9).

Характеристика основных препаратов

Каптоприл (капотен[®]). Сила, с которой каптоприл связывается с ангиотензинпревращающим ферментом, невысока, что обуслов-

Таблица 10-9. Фармакодинамическое взаимодействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с ЛС других групп

Лекарственные средства	Характер воздействия	Примечания
Противодиабетические средства (препараты инсулина, производные сульфонилмочевины)	Увеличение сахароснижающего действия	Контроль концентрации глюкозы в крови в начале комбинированного лечения препаратами и при отмене ИАПФ. У больных СД с склонностью к гипогликемии ИАПФ безопасней назначать с тиазидными диуретиками
Диуретики (кроме калийсберегающих)	Увеличение риска гипотонии	Диуретики желательнее отменить за 2–3 сут до назначения ИАПФ. При недостаточной эффективности ИАПФ дополнительно назначают диуретики, но не менее чем за 2 ч до приема ИАПФ. Если предварительная отмена диуретиков невозможна, то ИАПФ назначают сначала в минимальной дозе
Калийсберегающие диуретики	Увеличение риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с ХПН	Нежелательное сочетание
Препараты калия	Усиление риска развития гиперкалиемии, особенно у больных с ХПН	Нежелательное сочетание
Препараты лития	Уменьшение почечной экскреции лития и увеличение его токсичности	Нежелательное сочетание
БАБ	Усиление кардиопротективного и гипотензивного действия	Целесообразная комбинация при лечении ХСН
Блокаторы α -адренорецепторов	Усиление гипотензивного действия	Целесообразная гипотензивная комбинация, необходим контроль АД при подборе доз препаратов

Окончание табл. 10-9

Лекарственные средства	Характер воздействия	Примечания
БМКК	Усиление гипотензивного действия	Целесообразная гипотензивная комбинация; лучше переносится, чем каждый из компонентов по отдельности
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Повышение гипотензивного, кардио- и ренопротективного эффектов	Целесообразная комбинация на фоне высокой активности РААС
Нейролептики и трициклические антидепрессанты	Усиление гипотензивного эффекта, возможность постуральной гипотензии	Нежелательное сочетание. Контроль АД, при возможности отмена ИАПФ
НПВС	Ослабление гипотензивного действия	Нежелательное сочетание. При сочетании ИАПФ и высоких доз (больше 300 мг/сут) ацетилсалициловой кислоты происходит взаимное ослабление терапевтических эффектов; при использовании малых доз (до 100 мг/сут) снижение эффективности ИАПФ не происходит. В дозах менее 100 мг/сут ацетилсалициловая кислота практически не влияет на активность ЦОГ-2 и, таким образом, не угнетает в почках синтез простагландинов I ₂ и E ₂ , необходимых для проявления фармакологического действия ИАПФ
Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные глюкокортикоиды, прокаинамид	Усиление риска развития лейкопении	Нежелательное сочетание. При возможности отмена ИАПФ
Препараты для ингаляционного наркоза	Возможно значительное снижение АД	Контроль АД, при возможности отмена ИАПФ

ливают назначение больших доз. У каптоприла в группе ИАПФ наименьшая продолжительность действия (6–8 ч по сравнению с 24 ч у других препаратов), но наиболее раннее наступление эффекта, что позволяет использовать его сублингвально для экстренной помощи при гипертензивных состояниях. При приеме каптоприла под язык антигипертензивный эффект наступает через 5–15 мин. Важным отличием каптоприла от других ИАПФ считают наличие SH-группы, которая определяет его основные побочные эффекты — нефротоксичность и связанную с ней протеинурию (при дозе более 150 мг/сут), холестаза, нейтропению (как правило, у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани и нарушении функций почек при длительном приеме). Вместе с тем наличие у каптоприла SH-группы способствует проявлению антиоксидантного действия, усиливает коронарный кровоток и повышает чувствительность тканей к инсулину.

Использование каптоприла у больных острым ИМ приводит к достоверному снижению смертности. Длительный прием препарата — более 3 лет — снижает риск развития повторного ИМ на 25%, а риск смерти от него — на 32%.

Пробу с каптоприлом используют в радионуклидной диагностике реноваскулярной гипертензии и биохимической диагностике первичного гиперальдостеронизма (болезни Кона).

Эналаприл (ренитек^а) в печени трансформируется в эналаприлат (40–60% от принятой внутрь дозы), обладающий высокой степенью связывания с ангиотензинпревращающим ферментом.

При назначении эналаприла для лечения АГ за 2–3 сут следует временно отменить диуретики, при невозможности этого начальную дозу препарата (5 мг) уменьшают в 2 раза. Также первые дозы эналаприла должны быть минимальны у больных с исходно высокой активностью РААС. Оценка эффективности назначенной дозы проводят каждые две недели. Препарат назначают 1–2 раза в сутки.

Лизиноприл (диротон^а) — активный метаболит эналаприла. Снижение АД отмечают через 1 ч после приема препарата. При назначении лизиноприла 1 раз в сутки его стабильная концентрация в крови достигается через 3 сут. Препарат выделяется почками в неизменном виде, при почечной недостаточности обладает выраженной кумуляцией ($T_{1/2}$ возрастает до 50 ч). У пожилых пациентов его концентрация в крови в 2 раза выше, чем у молодых. При внутривенном введении лизиноприла его антигипертензивное

действие начинается через 15–30 мин, что позволяет использовать его для купирования гипертонических кризов.

Периндоприл (престариум[®]) — пролекарство, в печени трансформируется в активный метаболит периндоприлат (20% от введенного периндоприла), обладающий высокой степенью связывания с ангиотензинпревращающим ферментом. Препарат снижает гипертрофию сосудистой стенки и миокарда. В сердце на фоне его приема уменьшается количество субэндокардиального коллагена.

Рамиприл (тритаце[®]) в печени трансформируется в рамиприлат, обладающий высокой степенью связывания с ангиотензинпревращающим ферментом. Важное клиническое значение имеют две фармакокинетические особенности рамиприла — медленное выведение из организма и двойной путь элиминации (до 40% препарата выводится с желчью). Однако при выраженной почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 5–55 мл/мин) его дозу рекомендовано снизить вдвое.

Трандолаприл (гоптен[®]) по влиянию на тканевой АПФ в 6–10 раз превосходит эналаприл. Хотя трандолаприл считается пролекарством, он сам по себе обладает фармакологической активностью, но трандолаприлат в 7 раз более активен, чем трандолаприл. Гипотензивное действие препарата при однократном приеме продолжается до 48 ч.

Моэксиприл (моэкс[®]) становится активным после биотрансформации в печени в моэксиприлат. В отличие от большинства ИАПФ имеет двойной путь выведения: до 50% моэксиприла выводится с желчью, что делает его более безопасным у больных почечной недостаточностью.

Моэксиприл преимущественно назначают для лечения АГ, его антигипертензивный эффект продолжается до 24 ч.

Фозиноприл (моноприл[®]) относится к пролекарствам, превращаясь в печени в активное вещество фозиноприлат.

Препарат имеет двойной путь выведения: его элиминация идет в равной степени и через почки, и через печень. При почечной недостаточности выделение фозиноприла из организма через печень усиливается, а при печеночной — через почки, что позволяет не корректировать дозу препарата при наличии данных заболеваний у пациентов.

Препарат применяют 1 раз в сутки.

Фозиноприл редко вызывает развитие сухого кашля; при появлении данного осложнения на фоне приема каких-либо ИАПФ рекомендовано переходить на фозиноприл.

10.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Прием ИАПФ не обеспечивает полного прекращения образования АТ II в органах и тканях больных людей из-за существования независимого от АПФ пути образования АТ II из АТ I. Он может происходить при помощи катепсина G, тонина, тканевого активатора плазминогена, эндотелиальной пептидилдипептидазы, почечной карбоксипептидазы, химостатинчувствительного АТ II-образующего фермента (CAGE) и химазы. Последний фермент представляет собой сериновую протеинкиназу сердца и способствует образованию до 80% миокардиального АТ II. Из-за этого у некоторых больных терапевтический эффект ИАПФ недостаточен, и в данном случае большое значение приобретают БРА, ограничивающие его биологическое действие в тканях.

В настоящее время в мировой лечебной практике используют несколько синтетических непептидных селективных АТ₁-блокаторов — валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан и эпросартан.

Существует несколько классификаций антагонистов рецепторов ангиотензина II: по химической структуре, фармакокинетическим особенностям, механизму связывания с рецепторами и т.д.

По механизму связывания с рецепторами БРА (а также их активные метаболиты) разделяют на конкурентные и неконкурентные антагонисты ангиотензина II. Так, лозартан и эпросартан обратимо связываются с АТ₁-рецепторами и являются конкурентными антагонистами (т.е. при определенных условиях, например при повышении уровня ангиотензина II в ответ на уменьшение ОЦК, могут вытесняться из мест связывания), тогда как валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, а также активный метаболит лозартана EXP-3174 действуют как неконкурентные антагонисты и связываются с рецепторами необратимо.

Фармакокинетика

Все БРА действуют постепенно, антигипертензивный эффект развивается плавно, в течение нескольких часов после приема однократной дозы, и продолжается до 24 ч. При регулярном приеме выраженный терапевтический эффект обычно достигается через 2–4 нед (до 6 нед) лечения.

Особенности фармакокинетики ЛС этой группы делают удобным их прием пациентами. Эти препараты можно принимать вне зависимости от приема пищи. Однократного приема достаточно, чтобы обеспечить хороший гипотензивный эффект в течение суток. Они одинаково эффективны у больших разного пола и возраста, включая пациентов старше 65 лет.

Фармакодинамика

Основной механизм действия ЛС этой группы связан с блокадой AT_1 -рецепторов. БРА обладают высокой аффинностью и селективностью к подтипу AT_1 -рецепторов, через которые и реализуются основные эффекты ангиотензина II. По данным различных авторов, их аффинность к AT_1 -рецепторам превышает таковую к AT_2 -рецепторам в тысячи раз: для лозартана и эпросартана более чем в 1000 раз, телмисартана — более 3000, ирбесартана — 8500, активного метаболита лозартана EXP-3174 и кандесартана — 10 000, валсартана — в 20 000 раз.

Они блокируют основные отрицательные эффекты ангиотензина II, лежащие в основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: повышение АД, высвобождение альдостерона, ренина, вазопрессина и норадреналина, развитие гипертрофии миокарда ЛЖ и гладких мышц сосудов.

В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов — один прямой и по меньшей мере два косвенных (опосредованных).

Прямой механизм антигипертензивного действия БРА связан с ослаблением эффектов ангиотензина II, которые опосредуются AT_1 -рецепторами. Блокируя AT_1 -рецепторы, БРА уменьшают вызываемую ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, снижают повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшают секрецию таких вазоконстрикторных и ангинарийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном приеме БРА ослабляют пролиферативные эффекты ангиотензина II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток.

Косвенные механизмы фармакологических эффектов БРА связаны с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады

АТ₁-рецепторов, которая ведет, в частности, к повышенному образованию ангиотензина II и ангиотензиногена. Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию, оказывая антипролиферативное действие и увеличивая экскрецию натрия почками.

Недавние исследования дисфункции эндотелия при АГ позволяют предположить, что кардиоваскулярные эффекты БРА могут быть также связаны с модуляцией эндотелия и влиянием на продукцию оксида азота (NO). Полученные экспериментальные данные и результаты отдельных клинических исследований достаточно противоречивы. На фоне блокады АТ₁-рецепторов увеличивается эндотелийзависимый синтез и высвобождение оксида азота, что способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению пролиферации клеток.

Таким образом, специфическая блокада АТ₁-рецепторов позволяет обеспечить выраженный антигипертензивный и органопроективный эффект. На фоне блокады АТ₁-рецепторов тормозится неблагоприятное воздействие ангиотензина II (и ангиотензина III, обладающего сродством к рецепторам ангиотензина II) на сердечно-сосудистую систему и предположительно проявляется его защитное действие (путем стимуляции АТ₂-рецепторов), а также развивается действие ангиотензина (I–VII) путем стимуляции АТ_x-рецепторов. Все эти эффекты способствуют вазодилатации и ослаблению пролиферативного действия ангиотензина II в отношении клеток сосудов и сердца.

БРА могут проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность медиаторных процессов в симпатической нервной системе. Блокируя пресинаптические АТ₁-рецепторы симпатических нейронов в ЦНС, они угнетают высвобождение норадреналина и уменьшают стимуляцию адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к вазодилатации. По данным экспериментальных исследований, этот дополнительный механизм вазодилатирующего действия более характерен для эпросартана. Данные о действии лозартана, ирбесартана, валсартана и других препаратов этой группы на симпатическую нервную систему (которое проявлялось при дозах, превышающих терапевтические) весьма противоречивы.

Показания к назначению

Показаниями для назначения БРА считают АГ и ХСН.

Нежелательные лекарственные реакции

Результаты мультицентровых плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина II. БРА — одни из наиболее безопасных антигипертензивных средств. Основные их побочные эффекты (головная боль, головокружение, астения, сухой кашель) сравнимы с таковыми у плацебо. Синдром отмены не наблюдается.

Противопоказания к назначению

Противопоказания для БРА — непереносимость препаратов, беременность, лактация.

Характеристика основных препаратов

Валсартан (диофан[®]). Наиболее изученный препарат группы. Общее число пациентов, включенных в клинические исследования, достигает 100 тыс., из них более 40 тыс. включены в исследования с изучением заболеваемости и смертности (жестких конечных точек).

Биодоступность препарата составляет 23%. Хотя прием пищи замедляет его всасывание, это не приводит к снижению клинической эффективности. Связь с белками плазмы — 94–97%. Выводится валсартан печенью (70%) и почками (30%) в неизменном виде. Больным с нарушением функций печени и почек коррекции дозы препарата не требуется.

Для лечения АГ валсартан назначают 1 раз в сутки. У большинства пациентов начало его антигипертензивного действия отмечается в пределах 2 ч, максимум — 4–6 ч, продолжительность — более 24 ч.

Проведено более 150 клинических исследований с изучением более 45 точек оценки эффективности. Препарат эффективен как у пациентов с впервые диагностированной АГ, так и при неэффективности предшествующего лечения. Валсартан обладает по меньшей мере сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препарата-

ми других групп. В ряде исследований валсартан продемонстрировал преимущества перед другими БРА — лозартаном, телмисартаном, ирбесартаном и кандесартаном. Число пациентов, ответивших на назначение валсартана в дозе 80–160 мг/сут, достигает 75%. Помимо антигипертензивной эффективности, валсартан достоверно уменьшает концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, маркера воспаления и эндотелиальной дисфункции; подтверждены нефропротективные свойства валсартана у пациентов с тяжелой ХПН, а также у больных, находящихся на гемодиализе. На фоне приема валсартана отмечены уменьшение риска возникновения СД на 23% по сравнению с амлодипином и уменьшение риска развития сердечной недостаточности. В исследованиях показано кардиопротективное действие валсартана, выразившееся в уменьшении коэффициента гипертрофии ЛЖ и улучшении диастолической функции ЛЖ. Включение валсартана в стандартную схему лечения АГ уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 39% по сравнению со схемой лечения, не включавшей БРА. По данным различных исследований, при применении валсартана риск первичного и повторного инсульта уменьшался на 40%.

Лозартан (козаар[®]). Препарат хорошо абсорбируется после приема внутрь, в кишечнике подвергается карбоксилированию с образованием активного метаболита Е-3174. Биодоступность препарата 33%, максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 ч, с альбуминами связывается 92% лозартана. Выделяется лозартан на 90% печенью.

В сравнительных исследованиях у пожилых пациентов лозартан вызывал относительное снижение риска смерти на 46% больше, чем каптоприл [ELITE, 1997].

У больных с почечной недостаточностью препарат снижает выраженность протеинурии, поддерживает приемлемую скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток.

Лозартан увеличивает экскрецию мочевой кислоты почками (путем угнетения канальцевой реабсорбции), снижая ее концентрацию в крови и тканях.

Ирбесартан (апровель[®]). Биодоступность препарата составляет 60–80%. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 1,5–2 ч. $T_{1/2}$ — 11–15 ч. Связывание с белками плазмы — 96%. Выводится ирбесартан печенью и почками как в неизменном виде,

так и в виде метаболитов (6%). Больным с нарушением функций печени и почек коррекция дозы не требуется.

Максимальное действие препарата после однократного приема развивается через 3–6 ч. Устойчивый клинический эффект достигается через 1–2 нед приема.

Кандесартан (атаканд^а). Абсолютная биодоступность таблетированной формы препарата составляет 14%. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность. Максимальная концентрация в крови достигается через 3–4 ч. $T_{1/2}$ — 9 ч, кумуляция не отмечается. Связывание с белками плазмы — более 99%. Выводится кандесартан с желчью и мочой в основном в неизмененном виде и в незначительной степени в виде метаболитов. Больным с тяжелыми нарушениями функций почек и больным на гемодиализе требуется снижение дозы в 2 раза.

Эпросартан (теветен^а) — селективный непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II, дающий дополнительный фармакодинамический эффект, опосредуемый пресинаптическими ангиотензиновыми рецепторами: дополнительная вазодилатация без рефлекторной тахикардии в результате блокады не только РААС, но и симпатoadrenalовой системы. Эпросартан не взаимодействует с изоферментами цитохрома P-450 и, следовательно, имеет низкий потенциал взаимодействия с другими ЛС. Препарат оказывает выраженное действие на систолическое АД.

После приема внутрь разовой дозы 300 мг биодоступность препарата составляет примерно 13%, прием с пищей снижает абсорбцию. Связывание с белками плазмы высокое (98%) и сохраняется постоянным после достижения терапевтической концентрации. C_{max} достигается через 1–2 ч. Практически не кумулируется. $T_{1/2}$ — 5–9 ч. Выводится в основном в неизмененном виде через кишечник и почками.

Телмисартан (микардис^а). Биодоступность препарата составляет около 50%, прием пищи несколько снижает скорость всасывания. $T_{1/2}$ — 20 ч. Связывание с белками плазмы — 99%. Выводится телмисартан печенью. Больным с нарушением функций печени требуется коррекция дозы.

Основное показание — лечение АГ. Действие после однократного приема препарата длится 24–48 ч. Максимальный клинический эффект развивается через 4–8 нед после начала лечения.

10.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

БАБ — препараты, блокирующие β-адренорецепторы.

Первые адреноблокаторы появились в начале 60-х годов XX в., их преимущественно назначали для лечения острых нарушений ритма сердца, а затем — для лечения АГ, стенокардии, острого ИМ, ХСН.

Классификация

В клинической практике используют более 30 БАБ, которые подразделяют на следующие группы.

- Препараты, действующие на β₁- и β₂-адренорецепторы или неселективные (пропранолол, надолол) и действующие на β₁-адренорецепторы или кардиоселективные (атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол).
- Препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол) и без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, надолол, метопролол, бисопролол, небиволол).
- Препараты с мембраностабилизирующим эффектом (пропранолол, пиндолол, талинолол) и без мембраностабилизирующего эффекта (надолол).
- Препараты с комбинированным механизмом действия:
 - блокада α- и β-адренорецепторов (лабеталол®);
 - неселективная β-блокада + блокада α₁-адренорецепторов (карведилол);
 - неселективная β-блокада + α₂-адреностимуляция (дилевалол);
 - высокоселективная блокада β₁-рецепторов + прямой вазодилатирующий эффект, связанный с активацией системы монооксида азота эндотелиального происхождения (небиволол).

Существует и другая классификация, которая характеризует БАБ по поколениям (табл. 10-10).

Таблица 10-10. Классификация БАБ по M. R. Bristow, 1998

Поколение	Свойства	Типичный представитель
1	Неселективные: β ₁ /β ₂ =1	Пропранолол, тимолол
2	Кардиоселективные: β ₁ /β ₂ >10	Атенолол, метопролол, бисопролол
3	β-Адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами	Карведилол Небиволол

Фармакокинетика

Фармакокинетика БАБ зависит во многом от растворимости в жирах и воде (табл. 10-11). По этому признаку все БАБ разделяют на три группы: жирорастворимые (липофильные); водорастворимые (гидрофильные); жиро- и водорастворимые.

Таблица 10-11. Фармакокинетические характеристики жирорастворимых и водорастворимых БАБ

Показатель	Липофильные	Гидрофильные
Абсорбция	Хорошая	Плохая
Пресистемный метаболизм	Выражен	Очень мало
Связь с белками	Высокая	Незначительная или отсутствует
Проникновение через ГЭБ	Умеренное	Очень малое
Путь элиминации	Печеночная биотрансформация	Почечная экскреция
$T_{1/2}$	Короткий	Длительный

Липофильные БАБ (бетаксолол, карведилол, метопролол, окспренолол®, пропранолол, тимолол, небиволол) быстро и хорошо (более 90%) всасываются в ЖКТ, связь с белками плазмы составляет 80–95%. На 80–100% подвергаются метаболической трансформации в печени. Из-за этого у пациентов со сниженным печеночным кровотоком (пожилой и старческий возраст, выраженная сердечная недостаточность) и заболеваниями печени (гепатит, цирроз) дозы липофильных БАБ должны быть снижены. Препараты этой группы сами могут уменьшать печеночный кровоток (например, пропранолол — на 30%), что приводит к замедлению собственного метаболизма в печени, удлинению периода полувыведения, особенно при длительном приеме. Липофильные БАБ обычно имеют короткий $T_{1/2}$ (от 1 до 5 ч) и из-за этого их необходимо назначать не реже 2–3 раз в сутки (иногда до 4–6). Липофильные БАБ сильнее связываются с β -адренорецепторами. Недостатком этих препаратов считают способность вызывать легкие депрессивные расстройства, обусловленные их проникновением через гематоэнцефалический барьер.

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол) всасываются в ЖКТ не полностью (30–70%), экскретируются, как правило, в неизменном виде (40–70%) или в виде метаболитов почками и только в незначи-

тельной степени (до 20%) подвергаются биотрансформации в печени. Гидрофильные препараты имеют более продолжительный $T_{1/2}$ (от 6 до 24 ч). Их обычно назначают 1–3 раза в сутки. Следует отметить, что нет существенных отличий в периоде полувыведения и продолжительности действия гидрофильных и пролонгированных форм липофильных БАБ. Однако сохраняются значительные отличия в путях элиминации, что следует учитывать при выборе препаратов для длительного лечения. Например, $T_{1/2}$ гидрофильных БАБ увеличивается при почечной недостаточности, у лиц пожилого и старческого возраста, когда снижается скорость клубочковой фильтрации. У некоторых липофильных БАБ (пропранолол) существуют активные метаболиты, которые, как и гидрофильные препараты, выводятся через почки и могут накапливаться при почечной недостаточности. У таких липофильных БАБ, как метопролол или тимолол, активных метаболитов нет. Таким образом, при ХПН они более предпочтительны для длительного лечения. При склонности к депрессивным состояниям, особенно в пожилом и старческом возрасте, целесообразнее назначать водорастворимые препараты.

Липо- и водорастворимые БАБ хорошо растворяются как в жирах, так и в воде (бисопролол, пиндолол, целипролол®). Эти препараты имеют два примерно равноценных пути элиминации — печеночный и почечный. До 40–60% всосавшегося препарата подвергается биотрансформации в печени, остальная часть выводится через почки в неизменном виде. Обычно препараты имеют небольшой $T_{1/2}$ — от 3 до 12 ч. Однако эффекты, обусловленные блокадой β -адренорецепторов, могут быть более продолжительными, причем степень и длительность адреноблокирующего действия увеличиваются по мере повышения дозы препарата.

Основные показатели фармакокинетики некоторых БАБ представлены в табл. 10–12.

Перспективными считают БАБ, обладающие большим периодом полувыведения. Это особенно важно при лечении АГ, ХСН, когда необходимы средства, обеспечивающие контроль уровня АД при приеме 1–2 раза в сутки.

Фармакодинамика

Блокада β -адренорецепторов уменьшает активность аденилатциклазы, благодаря чему снижается внутриклеточная концентрация кальция, клетка расслабляется, становится менее возбудимой.

Таблица 10-12. Фармакокинетические свойства некоторых БАБ

Препарат	Эффект «первого прохождения» через печень	Всасывание из ЖКТ, %	Биодоступность, %	Липофильность	C_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Выведение с мочой в неизменном виде, %
Бетаксолол*	+	>95	80-90	++	2-6	14-22	50	15
Ацебутолол ^{***}	++	50	40	+	1-3	3-4	26	30-40
Атенолол*	+	50	40	-	2-4	6-7	5	85
Метопролол*	+++	>90	50	+	0,5-1,5	3-7	12	5
Налолол	+	30	30	-	2-4	20-24	30	76
Окспренолол ^{***}	++	70-95	25-60	++	0,5-1	1-3	90	5
Пиндолол**	+	>90	95	+	1,5-2	3-4	40	35-40
Пропранолол	+++	>90	36	+++	1-3	2-3	90-95	<1
Соталол	+	>75	90-100	-	2-4	3-5	10	5-20
Тимолол	+	>90	50	++	2-3	3-5	<10	5-20
Карведилол	++	95	25	++	1-2	2-10	98	1

* Кардиоселективные препараты.

** Собственная симпатомиметическая активность.

Миокард. БАБ — конкурентные антагонисты катехоламиннов, снижают симпатические влияния на сердечно-сосудистую систему, уменьшают АД. Уменьшается ЧСС, сократимость миокарда, а значит, и потребность миокарда в кислороде. Это обуславливает антиангинальную активность препаратов, хотя при их применении увеличиваются время изгнания и объем ЛЖ, а коронарный кровоток не изменяется или даже снижается. В ответ на физическую или психоэмоциональную нагрузку БАБ способствуют стабилизации лизосомальных мембран, повышению устойчивости клеток к ишемии. Благодаря блокаде β -адренорецепторов уменьшается ток ионов натрия в фазы 0 и 4, снижается активность синусового узла и эктопических очагов.

Мембраностабилизирующее действие связано со способностью некоторых БАБ влиять на мембранные калиевые каналы и стабилизировать содержание внутриклеточного калия. Однако оно не имеет большого значения и при приеме терапевтических доз препаратов не выражено.

Почки. При блокаде БАБ юктагломерулярного аппарата на 60% уменьшается продукция ренина.

Сосуды. Блокада β_2 -адренорецепторов сначала приводит к преобладанию вазоконстрикторных влияний α -адренорецепторов и повышению тонуса периферических сосудов. Затем тонус сосудов возвращается к норме или снижается посредством обратных ауторегуляторных реакций, что также объясняет механизм более долгосрочного гипотензивного действия БАБ.

Кровь. БАБ угнетают агрегацию тромбоцитов и способствуют тому, что эритроциты лучше «отдают» кислород ишемизированным клеткам.

ЦНС. Некоторые БАБ устраняют симптомы тревожности. Возможно развитие депрессивных расстройств, нарушение концентрации внимания, снижение скорости реакции, сонливость. БАБ также уменьшают тремор.

Матка. Препараты усиливают ритмическую и сократительную активность миометрии.

Бронхи. Увеличивают тонус бронхов. Кроме того, БАБ повышают тонус нижнего сфинктера пищевода. Эффект более выражен у неселективных БАБ, его используют для лечения и профилактики рефлюкс-эзофагита. БАБ способны также усиливать моторику ЖКТ, расслаблять мышцу, выталкивающую мочу (нарушение опорожнения мочевого пузыря). Некоторые БАБ (пропранолол) тормозят образование активных форм тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей.

В целом, все БАБ обладают сходными фармакологическими свойствами и их различия не всегда значимы. Кардиоселективные препа-

раты оказывают преимущественное действие на β_1 -адренорецепторы. Однако селективность большинства БАБ относительна, она нивелируется при увеличении доз препарата. Наиболее выражена кардиоселективность у небиволола. Коэффициент кардиоселективности у небиволола равен 288, у бисопролола — 75, в то время как у атенолола только 19. Из-за этого небиволол и бисопролол, в отличие от атенолола, не снижают толерантность к нагрузкам, не вызывают утомляемости и не влияют на максимальную работоспособность, кроме того, препараты мало влияют на бронхиальную проходимость и уровень метаболизма (можно назначать пациентам с МС и СД).

Наличие внутренней симпатомиметической активности долгое время придавали очень большое значение. (Такие препараты, наряду с блокадой рецепторов, способны их несколько возбуждать.) Препараты с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, ацебутолол®) мало влияют на ЧСС в покое, но снижают степень тахикардии при нагрузке. Существовало предположение, что эти препараты меньше снижают сердечный выброс, расширяют периферические артерии, реже вызывают нарушения периферического кровообращения, чем другие БАБ. Однако опыт применения этих препаратов свидетельствует о том, что внутренняя симпатомиметическая активность БАБ не имеет ключевого значения для их эффективности.

Клиническое применение

Артериальная гипертензия — важнейшее показание к назначению БАБ. Препараты уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений, гипертрофию миокарда, снижают смертность, увеличивают продолжительность жизни больных с АГ. Их можно назначать в качестве монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными средствами: диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов (дигидропиридиновыми), α_1 -адреноблокаторами. Сочетание с ИАПФ в некоторых руководствах расценивают как менее эффективное сочетание, но доказательных клинических исследований по этой теме нет.

При лечении АГ предпочтение необходимо отдавать БАБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) и кардиоселективным препаратам (бисопролол, метопролол, бетаксолол, атенолол). Первые рекомендуют назначать из-за повышенного периферического сопротивления сосудов у большинства больных. Вторые обладают меньшим негативным влиянием на тонус сосудов. При АГ целе-

сообразно применение длительно действующих препаратов (небиволол, бисопролол, метопролол, бетаксолол, талинолол). Во-первых, из-за удобства приема 1 раз в сутки (в редких случаях 2), во-вторых, назначение длительно действующих БАБ дает возможность поддерживать постоянную концентрацию препарата в крови, а следовательно, избегать колебания активности симпатoadренальной системы.

Стабильное гипотензивное действие БАБ развивается через 3–4 нед после начала приема препарата. Оно устойчиво и не зависит от физической активности и психоэмоционального состояния пациента.

При назначении БАБ в качестве монотерапии они существенно снижают АД у 50–70% больных. Гипотензивное действие БАБ усиливается в сочетании с мочегонными препаратами, блокаторами медленных кальциевых каналов, α -адреноблокаторами, ИАПФ.

Принципы выбора БАБ у больных с АГ в зависимости от сопутствующих заболеваний, синдромов или состояний приведены в табл. 10–13.

Контроль за эффективностью и безопасностью применения

Поскольку исходный уровень симпатической активности у разных пациентов неизвестен, в начале лечения препараты назначают в минимальных терапевтических дозах, постепенно повышая их до получения клинического эффекта (титрование дозы). Критерием правильно подобранной дозы считают уровень АД. Удлинение интервала P–Q на ЭКГ указывает на нарушение атриовентрикулярной проводимости и требует отмены или коррекции дозы препарата. Необходимо контролировать сократительную функцию сердца с помощью дополнительных методов исследования (ЭхоКГ). У больных пожилого и старческого возраста в начале лечения дозу БАБ уменьшают в 2–4 раза от среднетерапевтической. Подобранную дозу можно назначать длительно в качестве поддерживающей терапии благодаря тому, что толерантности к БАБ не наступает.

Критерии эффективности и безопасности

• Клинические:

- ЧСС в покое должна быть около 60 в минуту (не менее 50); при умеренной физической нагрузке (при приседании, велоэргометрии) ЧСС не должна возрастать выше 100–120 в минуту;
- снижение АД;
- отсутствие нарастания признаков сердечной недостаточности.

Таблица 10-13. Выбор БАБ у больных артериальной гипертензией с наличием различных синдромов

Сопутствующие заболевания, синдромы, состояния	Выбор БАБ
Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50—60 в минуту)	Препараты с внутренней симпатомиметической активностью меньше снижают ЧСС в покое. Высокоэффективный препарат с вазодилатирующей активностью небиволол мало влияет на ЧСС
АВ-блокада I степени	Пиндолол и лабеталол® более предпочтительны при интервале P—Q более 0,26 с; другие БАБ не назначают
ИБС	БАБ — препараты выбора
ХСН	Карведилол, метопролол, бисопролол, небиволол
Спонтанная вазоспастическая стенокардия с ангиографически доказанным коронаростенозом	Следует избегать назначения всех БАБ
Переменяющаяся хромота	При умеренной тяжести заболевания возможно применение селективных БАБ. При тяжёлом течении (боли в покое) при абсолютных показаниях назначают БАБ с сосудорасширяющей активностью
Сахарный диабет	Высокоэффективные β ₁ -адреноблокаторы бисопролол, небиволол
Депрессия	Следует избегать назначения пропранолола, липофильных БАБ (особенно в пожилом возрасте); предпочтительнее селективные гидрофильные БАБ
Тревожные расстройства	Препараты выбора — кардиоселективные БАБ. Возможно назначение пропранолола
Тиреотоксикоз	Рекомендуется избегать назначения БАБ с внутренней адреномиметической активностью, предпочтительнее неселективные БАБ
Феохромоцитом	Препараты выбора — лабеталол®, проксолол®; остальные применяют только после предварительного введения α-адреноблокатора (фенголамина)
ХПН	Дозу гидрофильных БАБ меняют в зависимости от клиренса креатинина
Дислипидемия	Показаны селективные БАБ (талинолол)
Цирроз печени, портальная гипертензия	Показаны преимущественно гидрофильные БАБ

- Лабораторные, функциональные:
 - определение концентрации БАБ в крови не имеет практического значения из-за индивидуальной вариабельности ответа на препарат и скорости биотрансформации;
 - ЭКГ: увеличение интервала $P-Q$ на ЭКГ более, чем на 25% считают опасным;
 - исследование функции внешнего дыхания при склонности к бронхоспазму;
 - контроль концентрации глюкозы в крови и липидного спектра (ЛПНП и ЛПОНП, а также ЛПВП).

Нежелательные лекарственные реакции

Побочные эффекты отражают неспецифическую блокаду β_1 - или β_2 -адренорецепторов. Для их устранения необходима полная отмена препарата или ограничение дозы. Основные НЛР, свойственные БАБ, перечислены ниже.

- Обусловленные в основном блокадой β_2 -адренорецепторов:
 - бронхоспазм;
 - расстройства периферической сосудистой системы (похолодание конечностей; обострение синдрома Рейно, перемежающаяся хромота);
 - ухудшение церебрального кровотока, проявляющееся в ряде случаев чувством усталости, сонливости;
 - возможность гипогликемического состояния у больных СД (БАБ — антагонисты адреналина в отношении его гипергликемического действия, в частности угнетается гликогенолиз в печени). Допустимо назначение БАБ, особенно кардиоселективных, больным с компенсированным СД;
 - повышение концентрации ХС в крови из-за антагонизма с адреналином, обладающим липолитическим действием (концентрация общего холестерина не меняется, содержание ХС ЛПВП снижается, ХС ЛПОНП повышается). Однако эти изменения не обязательно ведут к атерогенезу.
- Обусловленные в основном блокадой β_1 -адренорецепторов:
 - АВ-блокада.
- Обусловленные блокадой β_1 - и β_2 -адренорецепторов:
 - прямое влияние на ЦНС (для жирорастворимых препаратов) — бессонница, тревожные сны, галлюцинации, редко — депрессия;
 - постуральная гипотензия;
 - импотенция.

Меньшее значение имеют следующие фармакологические эффекты БАБ.

- Усиление моторики ЖКТ, что может проявляться болями в животе, рвотой, диареей, реже — запором.
- Расслабление мышцы, выталкивающей мочу. Это может доставлять дискомфорт больным с гиперплазией предстательной железы, полезно при лечении недержания мочи, особенно неврогенного характера.
- Окуломукокутаный синдром. Возможно снижение секреции слезных желез (данный эффект может приводить к развитию конъюнктивита или кератоконъюнктивита, особенно у пациентов, носящих контактные линзы).

Противопоказания к назначению

- БА.
- Инсулинозависимый СД.
- Обструктивные заболевания периферических сосудов.
- Нарушение сердечной проводимости.
- Кормление грудью — относительное противопоказание. Некоторые БАБ накапливаются в грудном молоке (надолол). Прием БАБ в адекватной дозе, 1–2 раза в сутки, назначение кардиоселективных препаратов уменьшают риск нежелательных эффектов.
- Феохромоцитома. Возможно развитие ГК при назначении препаратов без α -блокирующей активности.

Беременность с появлением высокоселективных БАБ перестала быть противопоказанием для назначения этой группы препаратов.

Следует учитывать возможность резкого ухудшения течения ИБС и АГ при внезапном прекращении приема БАБ (синдром отмены). При этом наблюдаются учащение приступов стенокардии, повышение АД, увеличение агрегации тромбоцитов. БАБ необходимо отменять постепенно, с уменьшением дозы на 50% в неделю.

Взаимодействие с другими ЛС

Усиливается антиангинальный эффект при сочетании БАБ с нитратами, уменьшаются побочные эффекты нифедипина, связанные с активацией симпатoadrenalовой системы. Сочетание

с верапамилом считают эффективным, но в результате аддитивного действия возможны нежелательные эффекты (брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность). Усиливается брадикардия, вызываемая дигоксином. Усиливается действие барбитуратов. Потенцируется отрицательное инотропное действие хинидина, прокаинамида. При назначении БАБ с клонидином отмечаются снижение АД и брадикардия, особенно при вертикальном положении больного. Сочетание с амиодароном усиливает антиаритмическое и антиангинальное действие. Рекомендуется избегать ингаляционного наркоза с эфиром диэтиловым, циклопропаном, хлороформом из-за усиления β -блокирующего эффекта (безопасен галотан).

В дополнение к этому необходимо отметить, что препараты, которые уменьшают активность микросомальных ферментов печени (циметидин, хлорпромазин), замедляют элиминацию липофильных БАБ. Средства, повышающие активность микросомальных ферментов печени (барбитураты, фенитоин, рифампицин), а также курение, наоборот, ускоряют элиминацию липофильных БАБ и практически не влияют на метаболизм гидрофильных БАБ.

Характеристика основных препаратов

Неселективные β -адреноблокаторы

Пропранолол (обзидан[▲]) — своеобразный эталон средств с β -адреноблокирующей активностью. Биодоступность при приеме внутрь составляет 36×10%. Примерно 93% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии. $T_{1/2}$ составляет 2–3 ч (у больных с печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается). Объем распределения — 3,9 л/кг. Препарат подвергается биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов. Только 0,5% от дозы выводится почками. Препарат принимают с интервалом 4–6 ч.

Надолол (коргард[▲]). Отличается от других препаратов этой группы длительным действием и способностью улучшать функции почек. Антиангинальная активность выше, чем у пропранолола. Кардиодепрессивное действие выражено в меньшей степени. Биодоступность надолола при приеме внутрь составляет 30×10%. Только 30% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии. $T_{1/2}$ составляет 20–24 ч (у больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается). Эффективная концентрация достигается через 6–9 сут приема. Объем распределения — 2,1 л/кг. В ходе

метаболизма неактивные метаболиты не образуются. До 76% от дозы выводится почками.

Пиндолол (вискен[▲]). Вызывает менее выраженный отрицательный инотропный эффект, чем пропранолол. В меньшей степени, чем другие неселективные БАБ, влияет на β_2 -адренорецепторы. Более безопасен при бронхоспазме и СД. При АГ эффект пиндолола ниже, чем у пропранолола.

Пиндолол практически полностью всасывается в ЖКТ, его биодоступность при приеме внутрь составляет 95%, только 40% препарата в крови находится в связанном с белками состоянии. $T_{1/2}$ составляет 3–4 ч. Объем распределения — 2,0 л/кг. В ходе метаболизма неактивные метаболиты не образуются. Около 35–40% от дозы выводится почками. Препарат принимают внутрь 3–4 раза в сутки.

Кардиоселективные БАБ

Атенолол (теноретик[▲]) — селективный β_1 -адреноблокатор без собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Препарат можно принимать 2 раза в сутки, он обладает слабой кардиоселективностью, практически лишен центрального побочного действия. К достоинствам препарата относится низкая стоимость.

Биодоступность атенолола при приеме внутрь составляет $40 \pm 10\%$. Только 5% препарата в крови находится в связанном состоянии. $T_{1/2}$ составляет 6–7 ч. $T_{1/2}$ значительно увеличивается у больных с ХПН. Объем распределения — 0,7 л/кг. Около 85% препарата выводится почками, и при ХПН необходима коррекция дозы.

Метопролол (беталок[▲], беталок-ЗОК[▲]). Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор с собственной симпатомиметической активностью. Биодоступность при приеме внутрь составляет 50%, подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в печени, активных метаболитов не имеет. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживается в высоких концентрациях в грудном молоке. $T_{1/2}$ колеблется от 3 до 7 ч, увеличение $T_{1/2}$ отмечают у лиц, относящихся к категории «медленных» метаболизаторов (см. гл. 9). Объем распределения — 5,6 л/кг. Только 5% дозы выводится почками, и при почечной недостаточности значимой кумуляции в организме не наблюдается, у больных с циррозом печени биотрансформация замедляется. Гипотензивный эффект наступает быстро: систолическое АД начинает снижаться уже через 15 мин. Назначают при АГ и стенокардии 2 раза в сутки.

Бисопролол (конкор[▲]) — один из наиболее селективных β_1 -адреноблокаторов. Оказывает гипотензивное, антиаритмическое, антиан-

гинальное действие. В терапевтических дозах не обладает внутренней симпатомиметической активностью и клинически значимыми мембраностабилизирующими свойствами. Абсорбция — 80–90%, прием пищи не влияет на абсорбцию, время достижения C_{\max} — 2–4 ч. Связь с белками — 26–33%, биотрансформация в печени, $T_{1/2}$ — 9–12 ч, экскреция — почками (50% в неизменном виде), менее 2% — с фекалиями. Проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и плацентарный барьер — низкое, секрета с грудным молоком — низкая.

Бисопролол обеспечивает контролируемое снижение АД, зависящее от дозы препарата, плавно снижает АД на протяжении суток, в том числе в ранние утренние часы, его можно принимать длительное время без развития толерантности. Высокая β -селективность позволяет применять бисопролол у особых групп пациентов: больных СД, нарушением липидного обмена; два пути выведения позволяют назначать бисопролол больным с нарушением функций печени и почек, а также для лечения ХСН (вызывает регрессию гипертрофии миокарда).

Бетаксолол (локрен[®]). Не обладает внутренней симпатомиметической активностью. При назначении в высоких дозах обладает мембраностабилизирующим действием. Около 89–95% всасывается из ЖКТ, примерно половина препарата в крови находится в связанном с белками состоянии. $T_{1/2}$ составляет 14–22 ч. Объем распределения — 6,1 л/кг. Подвергается биотрансформации в печени, метаболиты фармакологической активностью не обладают и выводятся почками. Около 15% дозы выводится почками в неизменном виде. Бетаксолол назначают 1 раз в сутки.

Препараты с комбинированным механизмом действия

Биодоступность при приеме внутрь составляет 25%, через 2 ч достигая максимальной концентрации в крови. На 50% связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ лабетолола[®] составляет 6–8 ч. Объем распределения — 9,4 л/кг. Подвергается биотрансформации в печени. В ходе метаболизма неактивные продукты не образуются. Только 5% от дозы выводится почками. При почечной недостаточности выведение препарата значимо не меняется.

Карведилол (дилатренд[®]) — блокатор α_1 - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов. Блокада β_1 -адренорецепторов приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений без резкой брадикардии, снижению проводимости. В результате блокады α_1 -адренорецепторов расширяются периферические сосуды. Блокада β_2 -адренорецепторов вызывает

некоторое повышение тонуса бронхов, сосудов микроциркуляторного русла, усиление тонуса и перистальтики кишечника.

Быстро всасывается при приеме внутрь, прием пищи может уменьшить степень адсорбции, но не уменьшает ее интенсивность. При одновременном приеме с пищей уменьшается риск развития ортостатической гипотензии. Биодоступность карведилола — 25–35%. Имеет место эффект первого прохождения через печень, на интенсивность метаболизма могут оказывать влияния ингибиторы CYP2D6. $T_{1/2}$ составляет 7–10 ч.

Наиболее серьезной НЛР при приеме карведилола считают ортостатическую гипотензию (около 2% случаев), из-за этого после первого назначения препарата больной должен несколько часов находиться в положении сидя или лежа. Иногда после приема карведилола возникают боль в грудной клетке, нарушение толерантности к глюкозе; сонливость, проходящая через 7–10 сут регулярного приема препарата. Карведилол принимают внутрь 1–2 раза в сутки.

Небиволол (небилет[▲]) — это БАБ нового поколения, обладающий высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, отличающийся от прочих препаратов этого класса непосредственным сосудорасширяющим действием путем стимуляции выработки эндотелием оксида азота. Его назначают для лечения АГ, ИБС, ХСН. Побочные эффекты, свойственные другим БАБ, наблюдаются значительно реже. Не требуется титрования дозы для получения необходимого эффекта.

10.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

БМКК — ЛС, которые, блокируя мембранные каналы клеток, препятствуют току ионов кальция.

Классификация

Существует несколько вариантов классификации БМКК.

А. По химической природе,

- Фенилалкиламины (верапамил).
- Бензотиазепины (дилтиазем).
- Дигидропиридины (нифедипин, низолидин[®], амлодипин).
- Дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин[®]).

Особенности строения препаратов из разных химических групп определяют различия в тканевой избирательности (табл. 10-14). Так, фенилалкиламины (верапамил) действуют преимущественно на сердце (особенно на проводящую систему) и в меньшей степени на артериальные сосуды. Дилтиазем примерно в равной степени действует на проводящую систему сердца и сосуды. Дигидропиридины (нифедипин), напротив, преимущественно влияют на артериальные сосуды и в незначительной степени на сердце. Дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин[®]) избирательно влияют на артериальные сосуды головного мозга.

Таблица 10-14. Селективность (сосуды/миокард) и фармакологическое действие различных БМКК

Препарат	Коэффициент селективности (сосуды/миокард)	Влияние на			Периферическая вазодилатация
		ЧСС	сократимость миокарда	проведение в АВ-узле	
Дилтиазем	8,9	↓	↓	↓	↑
Верапамил	0,92	↓	↓↓	↓↓	↑
Нифедипин	20	↑	↓	—	↑↑
Нигрендипин	80	↑	↓	—	↑↑
Амлодипин	80	↑	↓	—	↑↑

Обозначения: ↓ — снижение (отрицательное действие); ↑ — повышение (положительное действие).

Б. Существует деление БМКК по длительности действия.

- Короткодействующие препараты: верапамил, нифедипин, дилтиазем.
- Длительно действующие препараты: изоптин SR 240[®], алтиазем PP[®], адалат SR[®], амлодипин.

Недостатком БМКК короткого действия считают частое суточное колебание концентрации препарата в крови, следовательно, неустойчивый эффект. Длительно действующие препараты представлены двумя подгруппами.

- Специальные лекарственные формы с замедленным высвобождением короткодействующего препарата:
 - ретард формы в виде таблеток или капсул с медленным выходом препарата из лекарственной формы (изоптин SR 240[®], алтиазем PP[®]);

- рапид-ретард формы с двухфазным высвобождением препарата (адалат CL[®]);
- лекарственные терапевтические системы суточного действия (адалат GITS[®]).

• Новые производные дигидропиридинов: нитрендипин, амлодипин и др.

Существует также деление БМКК по поколениям. В частности, к первому поколению относят короткодействующие препараты, а ко второму — длительно действующие ЛС.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры основных БМКК представлены в табл. 10-15 и 10-16.

Таблица 10-15. Фармакокинетические параметры некоторых БМКК (часть 1)

Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Связь с белками плазмы, %	Объем распределения, л/кг	Экскреция с мочой, %	Активные метаболиты
Амлодипин	64	34	97	21	—	Нет
Дилтиазем	40	3–5	70–80	3,3–5,1	2–4	Есть
Фелодипин	13–16	10–18	99	0,6–1,5	0	Нет
Нифедипин	40–70	2–5	92–99	0,6–1,5	<1	Нет
Нимодипин	13	5	95	0,9–2,3	0,1	Нет
Верапамил	20–35	6–12	90	3,4–6,1	3,4	Есть

Таблица 10-16. Фармакодинамические параметры некоторых БМКК (часть 2)

Препарат	Латентный период при назначении		Длительность действия при назначении		Кратность применения в сутки при назначении внутрь
	внутривенно, мин	внутрь, ч	внутривенно, мин	внутрь, ч	
Верапамил	3–5	1	10–20	6	3
Нифедипин	1–3	0,5–1	20–40	4–6	3
Дилтиазем	1–3	0,5	30	6	3

Фармакодинамика

Ионы кальция выполняют особую функцию в поддержании функциональной активности клеток. Они регулируют сокращение мышечных волокон, выделение медиаторов нервными клетками, секрецию ферментов и гормонов. Значение внеклеточного и внутриклеточного кальция в сокращении различных типов мышц неодинаково. Например, для сокращения скелетной мышцы расходуется только кальций, находящийся в саркоплазматическом ретикулуме. Сокращение сердечной мышцы на 95% обеспечивается кальцием из саркоплазматического ретикулума, на 5% — внеклеточным «затравочным» кальцием. В клетках гладких мышц сосудов саркоплазматический ретикулум не развит, и сокращение почти полностью зависит от внеклеточного кальция. Для поступления кальция в клетку используются ионные каналы: потенциалзависимые и рецепторзависимые. Потенциалзависимые каналы открываются при изменении мембранного потенциала. Различают несколько типов потенциалзависимых кальциевых каналов: L, T, N, P, R.

БМКК блокируют L- и T-кальцийпроводящие каналы гладкомышечных клеток и снижают поступление в них кальция. Этот механизм приводит к снижению сердечного выброса (фенилалкиламины и бензотиазепины), уменьшению периферического сопротивления артериол (дигидропиридины) и снижению АД. Затем активируется симпатoadреналовая система и РААС. При этом фенилалкиламины и бензотиазепины нейтрализуют стимулирующее влияние катехоламинов на миокард путем прямого кардиодепрессивного действия, а применение дигидропиридинов (особенно короткого действия) может привести к тахикардии и увеличению потребности миокарда в кислороде.

Препараты этой группы снижают тонус коронарных сосудов и увеличивают коронарный кровоток. Расслабление артериол под влиянием БМКК существенно снижает постнагрузку на сердце. Перечисленные эффекты создают щадящие условия для сердечной деятельности и увеличивают доставку кислорода к миокарду. Эти ЛС обладают кардиопротективными свойствами: уменьшают повреждение митохондрий в кардиомиоцитах, увеличивают концентрацию АТФ, стимулируют коллатеральный кровоток в ишемизированном миокарде. При АГ они вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ.

Верапамил и дилтиазем снижают автоматизм синусового АВ-узла и эктопических очагов, уменьшают проводимость в АВ-узле и увеличивают эффективный рефрактерный период предсердий.

БМКК оказывают благоприятное влияние на почки. Они снижают тонус почечных артерий, улучшают клубочковую фильтрацию и увеличивают выделение почками натрия, что способствует гипотензивному действию.

Препараты этой группы угнетают агрегацию тромбоцитов, обладают антиатерогенными свойствами. БМКК назначают при АГ, ИБС, аритмиях, гипертрофической кардиомиопатии, нарушениях мозгового кровообращения.

Контроль за эффективностью и безопасностью

При назначении БМКК необходимо контролировать АД, ЧСС, проводимость (дигидропиридины учащают ритм, фенилалкиламины и бензотиазепины — урежают ритм, снижают проводимость и удлиняют интервал $P-Q$), а также сократимость миокарда (ЭхоКГ).

Кроме того, необходимо учесть, что при применении короткодействующих дигидропиридинов (нифедипина) для лечения АГ повышается риск смерти или развития сердечно-сосудистых осложнений. Следует избегать назначения короткодействующих препаратов больным, перенесшим ИМ. Не рекомендовано при гипертонических кризах принимать короткодействующие формы нифедипина, поскольку они вызывают резкое снижение АД и тем самым могут провоцировать развитие ишемии миокарда, головного мозга и почек. Длительно действующие формы верапамила, дилтиазема, нифедипина переносятся лучше. Длительный прием БМКК нежелателен при систолической дисфункции ЛЖ, синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде II–III степени, в начале беременности и в период лактации.

Нежелательные лекарственные реакции

Существенные НЛР при назначении БМКК в терапевтических дозах отмечают редко. Основные НЛР разделяют на три группы.

- Влияние на сосуды: головная боль, головокружение, приливы у 7–10% пациентов, сердцебиение, отеки стоп у 5–15% больных, преходящая гипотония.
- Влияние на сердце: снижение проводимости и силы сердечных сокращений (особенно у верапамила), брадикардия (верапамил и дилтиазем — у 25% больных).

- Желудочно-кишечные расстройства (запор у 20% больных, диарея, тошнота — у 3%).

Противопоказания к применению

Препараты не назначают при кардиогенном шоке, выраженной брадикардии, артериальной гипотонии, сердечной недостаточности.

Взаимодействия с другими ЛС

Лекарственные взаимодействия представлены в табл. 10-17.

Характеристика основных препаратов

Верапамил (изоптин*) — производное фенилалкиламинов. Первый БМКК. Оказывает антиаритмическое, антиангинальное и гипотензивное действие, снижает потребность миокарда в кислороде путем уменьшения сократимости миокарда и ЧСС. Вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока. Как антиаритмик эффективен при наджелудочковых аритмиях (подробнее см. гл. 13).

Дилтиазем — производное бензотиазепинов. По фармакодинамическим свойствам дилтиазем занимает промежуточное положение между верапамилом и нифедипином. Он снижает активность синусового узла и угнетает атриовентрикулярную проводимость в меньшей степени, чем верапамил, а на общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) влияет меньше, чем нифедипин.

Дилтиазем подвергается биотрансформации в печени с образованием активного метаболита — дезацетилдилтиазема, выводится почками, преимущественно в виде метаболитов и только 2–4% препарата экскретируется в неизменном виде.

Препарат назначают при АГ, для профилактики приступов стенокардии, в том числе и вазоспастической (стенокардии Принцметала), наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия).

Препарат противопоказан при синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости.

Нифедипин (адалат*, коринфар*) — производное дигидропиридина. Снижает тонус коронарных и периферических сосудов и АД,

Таблица 10-17. Взаимодействие БМКК с ЛС других групп

ЛС	Характер взаимодействия	Примечания
Все БМКК		
Препараты, интенсивно связывающиеся с белками плазмы	Увеличение концентрации свободной фракции одного из препаратов	Коррекция дозы
Ингибиторы микросомального окисления (циметидин)	Увеличение концентрации БМКК (кроме амлодипина) в крови	Коррекция дозы, контроль ЧСС, проводимости, сократимости, АД
Индукторы микросомального окисления (фенобарбитал, сульфинпиразон [®] , рифампицин)	Уменьшение концентрации БМКК в крови	Коррекция дозы БМКК
Тиазидные диуретики	Усиление гипотензивного действия	Коррекция дозы, контроль АД
ИАПФ	Усиление гипотензивного действия	Коррекция дозы, контроль АД
α -Адреноблокаторы	Усиление гипотензивного действия, увеличение риска ортостатической гипотензии	Тщательное наблюдение за больными, контроль АД
Циклосерин	Никардипин [®] , дилтиазем, фелодипин, верапамил тормозят метаболизм циклосерина и увеличивают его концентрацию в крови	Коррекция доз циклосерина для предотвращения появления его токсических эффектов
Производные фенилаланина (верапамил, бевридил[®], милтолазин[®] и бензотриазепинов (дилтиазем))		
БАБ	Выраженное отрицательное хронотропное (вплоть до остановки сердца), инотропное (вплоть до развития острой левожелудочковой недоста-	Опасное сочетание, хотя ее применение может быть оправдано при лечении резистентных нарушений ритма, тяжелых форм стенокардии, протекающей на фоне выраженной тахи-

ЛС	Характер взаимодействия	Примечания
БАБ	точности) и дромotropное (вплоть до полной АВ-блокады) действие	кардии, не связанной с застойной сердечной недостаточностью. Контроль за сократимостью, проводимостью, ЧСС. Противопоказано внутривенное введение β-адреноблокаторов на фоне лечения верапамилом или наоборот
Нитраты	Суммация антиангинального и гипотензивного действия, уменьшение рефлекторной тахикардии, вызываемой нитратами	Рациональное сочетание, необходим контроль АД
Сердечные гликозиды	Чрезмерное уменьшение ЧСС, замедление АВ-проводимости. Верапамил вытесняет дигитоксин из связи с белками, замедляет выведение дигитоксина почками	Коррекция дозы сердечных гликозидов, контроль за проводимостью, ЧСС
Мембраностабилизирующие противоритмические средства (класса Ia)	Выраженные отрицательные ино-, хроно- и дромotropные эффекты, а также тахикардия, обусловленная антеградным проведением импульсов через добавочные пути	Не рекомендуется назначение верапамила ранее чем через 48 ч после завершения лечения противоритмическими средствами класса Ia
Амиодарон	Опасность остановки сердца	Сочетание недопустимо
Верапамил, дилтиазем		
Карбамазепин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови путем подавления его метаболизма	Коррекция дозы карбамазепина

ЛС	Характер взаимодействия	Примечания
Производные дигидропиридина (нифедипин, никардин[®], исрадин[®], амлодипин, нимодипин)		
БАБ	Суммация и потенцирование антиангинальных и гипотензивных эффектов, устранение рефлекторной тахикардии, вызванной производными дигидропиридина	Рациональное антиангинальное гипотензивное сочетание. Необходим контроль АД
Нитраты	Суммация антиангинальных эффектов. Возможны рефлекторная тахикардия и артериальная гипотензия	Нерациональное сочетание (за исключением случаев исходной брадикардии)
Нифедипин		
Пропранолол	Пропранолол, уменьшая печеночный кровоток и печеночный клиренс нифедипина, приводит к увеличению концентрации последнего в крови, что может усилить гипотензивное действие	Коррекция дозы, контроль АД
Фенитоин	Увеличение концентрации фенитоина в крови путем вытеснения его из связи с белками плазмы крови	Коррекция дозы фенитоина

увеличивает коронарный кровоток при атеросклеротической обструкции. Препарат обладает отрицательным инотропным действием, не влияет на проводимость в миокарде, не имеет противоритмических свойств. При длительном приеме снижает частоту образования новых атеросклеротических повреждений коронарных сосудов, блокирует агрегацию тромбоцитов.

У пожилых пациентов $T_{1/2}$ препарата в 2 раза больше, чем у молодых. При сублингвальном применении действие начинается через 5–10 мин, достигая максимума через 15–30 мин. Препарат менее липофилен по сравнению с верапамилом и меньше проникает в ткани. Нифедипин подвергается биотрансформации в печени; неактивные метаболиты выводятся почками.

Назначение короткодействующих форм нифедипина приводит к тахикардии и увеличению потребности миокарда в кислороде, что существенно ограничивает его применение при гипертонической болезни и ИБС. Недостаток нифедипина заключается в малой длительности действия, а также в необходимости его многократного приема, что не только создает неудобства для больных, но и становится причиной значительного суточного колебания АД. Для длительного лечения АГ рекомендовано назначение ретард-форм нифедипина или дигидропиридиновых БМКК второго поколения.

Адалат SL[▲] — лекарственная форма с двухфазным высвобождением нифедипина, содержащая микрогранулы быстрого высвобождения препарата (5 мг) и нифедипина замедленного высвобождения (15 мг). Результат такого сочетания — быстрое начало действия и увеличенная длительность терапевтического эффекта (до 8–10 ч).

Адалат GITS[®] (GITS — *gastrointestinal therapeutic system*) — длительнодействующие терапевтические системы. Подобные терапевтические системы основаны на выходе препарата из лекарственной формы под влиянием осмоса. GITS-система состоит из двух слоев: первый содержит препарат, а второй — полимерное осмотически-активное вещество. Такая двухслойная таблетка покрыта водонепроницаемой нерастворимой мембраной, в которой со стороны препарата лазером пробито отверстие. При попадании системы в желудок вода, проникая через мембрану, превращает действующее вещество в суспензию, одновременно связываясь с осмотически-активным наполнителем. Наполнитель выталкивает суспензию нифедипина через лазерное отверстие с постоянной скоростью.

Длительность действия такого препарата — 24 ч. В данном случае из-за медленного развития вазодилатирующего эффекта симпатoadреналовая система активируется незначительно. При использовании пролонгированных препаратов концентрация норадреналина в крови практически не изменяется. Это позволяет существенно уменьшить выраженность рефлекторной тахикардии и ускорить обратное развитие гипертрофии ЛЖ. В целом назначение пролонгированных препаратов позволяет уменьшить частоту возникновения ИЛР в 3–4 раза.

При приеме нифедипина могут развиваться аллергические реакции (высыпания на коже и лихорадка), нарушения сна, зрения. Очень редко отмечают гематологические нарушения (тромбоцитопению, лейкопению, анемию), аллергический гепатит, гингивит, депрессию и параноидальный синдром, обморок, временное нарушение функций печени. Для короткодействующего нифедипина характерны тахикардия, повышение потребности миокарда в кислороде, колебания АД.

При назначении нифедипина в сочетании с сердечными гликозидами дозу последних нужно уменьшить на 40–50%. Сочетание нифедипина с БАБ может провоцировать развитие гипотонии. Циметидин и дилтиазем повышают концентрацию нифедипина в крови.

Амлодипин (норваск*) — длительнодействующий БМКК. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Биодоступность — 60–80%. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 6–12 ч, стабильная концентрация в плазме достигается через 7–8 сут постоянного приема препарата. Амлодипин подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, $T_{1/2}$ — до 50 ч. При ИБС амлодипин можно назначать в качестве монотерапии и в сочетании с другими антиангинальными средствами. Возможно применение амлодипина при диастолической дисфункции миокарда.

Нитрендипин (октидипин*) — длительно действующее производное дигидропиридина. Обладает гипотензивной и антиангинальной активностью. Биодоступность — 60–70%. $T_{1/2}$ — 8–12 ч.

Фелодипин (плендил*) — препарат с высокой вазоселективностью, в 7 раз превышающей таковую нифедипина. Оказывает умеренное диуретическое (натрийуретическое) действие. У препарата низкая биодоступность — 15%. Латентный период при внутривенном введении составляет 10–15 мин, при энтеральном — 45 мин.

10.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ α -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

Блокаторы α -адренергических рецепторов применяют для лечения АГ более 40 лет, в настоящее время их рассматривают как дополнительные препараты в сочетании с препаратами основных классов.

Классификация препаратов основана на их избирательности по отношению к различным рецепторам.

- Неселективные α -адреноблокаторы: дигидрированные алкалоиды спорыньи, троподифен, фентоламин;
- Селективные α_1 -адреноблокаторы: празозин, доксазозин, теразозин.

В настоящее время при АГ назначают селективные α_1 -адреноблокаторы, которые при длительном применении по гипотензивному действию сопоставимы с тиазидными диуретиками, БАБ, БМКК и ИАПФ. Препараты, блокируя α_1 -адренорецепторы, снижают системное сосудистое сопротивление, вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ, улучшают липидный состав крови. Они существенно снижают концентрацию в крови общего ХС за счет ЛПНП и одновременно повышают концентрацию ЛПВП. Препараты повышают чувствительность тканей к инсулину и вызывают небольшое снижение концентрации глюкозы. Наличие большого количества α_1 -адренорецепторов в гладкой мускулатуре предстательной железы и шейке мочевого пузыря позволяет назначать препараты больным с аденомой предстательной железы для улучшения мочеиспускания.

Празозин — селективный α_1 -адреноблокатор короткого действия, при приеме внутрь он быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 60%. Более 90% празозина связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация в крови определяется через 2–3 ч. $T_{1/2}$ — 3–4 ч. Действие препарата начинается через 30–60 мин, длительность — 4–6 ч. Празозин подвергается биотрансформации в печени. 90% препарата и его метаболитов выводится через кишечник, остальная часть — через почки. Кратность приема — 2–3 раза в сутки. Для празозина характерен эффект «первой дозы» — резкое снижение АД после приема первой дозы препарата, из-за этого его принимают лежа, особенно первый раз, а лечение начинают с малых доз (0,5–1 мг). Препарат вызывает постуральную гипотензию, слабость, сонливость, головокружение, головную боль. Из-за малой продолжительности действия

и НЛР празозин не получил широкого распространения для лечения гипертонической болезни.

Доксазозин (кардура[®]) — длительно действующий α_1 -адреноблокатор, не вызывает эффекта «первой дозы». Доксазозин почти полностью всасывается в ЖКТ. Пища замедляет всасывание препарата примерно на 1 ч. Биодоступность — 65–70%. Максимальная концентрация в крови определяется через 2–3,5 ч после приема. $T_{1/2}$ — 16–22 ч. Продолжительность действия — 18–36 ч. Доксазозин назначают 1 раз в сутки. При приеме препарата на ночь максимальный эффект наступает в период утреннего подъема АД, который связывают с циркадной активацией симпатoadrenalовой системы. По данным многолетних клинических наблюдений, монотерапия доксазозином эффективна у 66% больных. Доксазозин вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ, снижает повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ. Препарат облегчает отхождение мочи у больных с аденомой предстательной железы. Для доксазозина характерны следующие НЛР: головокружение, слабость, сонливость, артериальная гипотония. При недостаточной эффективности доксазозин комбинируют с БМКК, БАБ, ИАПФ, мочегонными средствами.

Фентоламин — неселективный α -адреноблокатор. В основном показан при лечении гипертонических кризов, связанных с гиперпродукцией катехоламинов, например, у больных с феохромоцитомой. Кроме того, фентоламин назначают с диагностической целью при подозрении на феохромоцитому. Фентоламин и другие неселективные α -адреноблокаторы в настоящее время не применяют для лечения АГ из-за частого развития ортостатической гипотензии, тахикардии, головокружения, слабости.

10.7. ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Мочегонные средства назначают при АГ давно, сначала их использовали как вспомогательные. В настоящее время тиазидные и тиазидоподобные диуретики считают препаратами выбора для длительного комбинированного лечения и монотерапии АГ.

Роль увеличения концентрации ионов натрия в плазме и сосудистой стенке в патогенезе гипертонии общеизвестна, и основное значение при лечении АГ имеют салуретики — препараты, механизм

которых связан с угнетением реабсорбции натрия и хлора. К ним относят производные бензотиадиазина и тиазидоподобные диуретики. В качестве монотерапии тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах эффективны у 25–65% больных с мягкой и умеренной АГ. В экстренных ситуациях, например при гипертоническом кризе, применяют «петлевые» диуретики: фуросемид и этакриновую кислоту. Иногда в качестве монотерапии назначают калийсберегающие диуретики. Эта группа чаще выполняет вспомогательную функцию, их обычно назначают с тиазидными и петлевыми диуретиками для уменьшения потери калия.

Первоначальное снижение АД при назначении салуретиков связано с увеличением экскреции натрия, уменьшением объема плазмы и снижением сердечного выброса. Через 2 мес лечения диуретическое действие снижается, нормализуется сердечный выброс. Это связано с компенсаторным повышением концентрации ренина и альдостерона, которые препятствуют потере жидкости. Гипотензивное действие диуретиков на этом этапе объясняется снижением периферического сосудистого сопротивления, скорее всего из-за уменьшения концентрации ионов натрия в клетках гладких мышц сосудов. Диуретические средства снижают как систолическое, так и диастолическое АД, незначительно влияют на сердечный выброс.

При применении диуретиков в качестве средств, снижающих АД, следует учитывать продолжительность их действия (табл. 10-18) для обеспечения постоянства гипотензивного действия этих ЛС в течение всего дня.

Таблица 10-18. Продолжительность гипотензивного эффекта некоторых диуретиков

Препарат	Суточная доза, мг	Продолжительность эффекта, ч
Гидрохлортиазид	6,25–50	12–18
Индапамид	1,25–2,5	24
Фуросемид	40–480	4–6
Спиронолактон	25–100	8–12
Триамтерен	50–100	12

Применение мочегонных средств при АГ снижает вероятность развития ОНМК. Возможность развития инсульта и декомпенсации ХСН более выражено снижается при длительном приеме сравнимых доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (не менее 25 мг гидрохлортиазида в сутки). При назначении тиазидных и тиазидоподоб-

ных диуретиков может снижаться скорость клубочковой фильтрации, и эти препараты (за исключением индапамида) не рекомендовано применять в качестве монотерапии у больных с нарушениями функций почек. Тиазидные диуретики нежелательно назначать для длительной монотерапии АГ у больных инсулинозависимым СД. По данным различных исследований, применение тиазидных диуретиков у таких больных существенно повышает их смертность. При лечении АГ у больных с инсулинонезависимым СД назначение тиазидных диуретиков допустимо в небольших дозах (не более 25 мг гидрохлоротиазида или клопамида в сутки). Диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ. В качестве монотерапии тиазидные и тиазидоподобные диуретики назначают в низких дозах. Увеличение дозы диуретика приводит к усилению гипотензивного эффекта, но и увеличивает риск НЛР. Мочегонные средства усиливают гипотензивное действие БАБ, ИАПФ, блокаторов АТ₁-рецепторов.

10.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

ЛС центрального действия снижают активность сосудодвигательного центра продолговатого мозга, в настоящее время их назначают как дополнительные средства для лечения АГ.

Клонидин (гемитон[®], клофелин[®]) — производное имидазолина, стимулятор центральных α_2 -адрено- и I₁-рецепторов. Не рекомендован для постоянного применения, за исключением случаев рефрактерной к лечению или злокачественной АГ.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. При приеме внутрь действие препарата наступает через 30–60 мин, внутривенном введении — 3–6 мин. При энтеральном применении максимальная концентрация в крови регистрируется через 3–5 ч, T_{1/2} — 12–16 ч, при нарушении функций почек увеличивается до 41 ч. Клонидин выводится из организма почками в основном в виде метаболитов.

Фармакодинамика. Препарат стимулирует рецепторы ядер солитарного тракта продолговатого мозга, что приводит к угнетению нейронов сосудодвигательного центра и снижению симпатической иннервации. Гипотензивное действие препарата обусловлено снижением сердечного

выброса и ОПСС. При внутривенном введении препарата гипотензивному действию может предшествовать кратковременное повышение АД из-за стимуляции α_2 -адренорецепторов сосудов.

НЛР. При прекращении приема препарата возникает синдром «отмены» — резкое повышение АД. Клонидин оказывает седативное и гипногенное действие, потенцирует центральные эффекты алкоголя, седативных средств, депрессантов. При сочетании клонидина с трициклическими антидепрессантами происходит повышение АД. Препарат снижает аппетит, секрецию слюнных желез, задерживает натрий и воду.

Противопоказания. Клонидин противопоказан при атеросклерозе сосудов головного мозга, депрессии, декомпенсации ХСН, а также пациентам, чья профессия требует повышенного внимания.

Метилдопа (допегит*) превращается в α -метилнорадреналин, который стимулирует центральные α_2 -адренорецепторы в солитарном тракте.

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается 20–50% препарата. Максимальное гипотензивное действие развивается через 4–6 ч, длительность действия — до 24 ч, связывание с белками плазмы — 20%. Подвергается биотрансформации в печени, выводится почками.

Фармакодинамика. Опосредованное снижение активности сосудодвигательного центра приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД. На сердечную деятельность препарат оказывает незначительное влияние. Увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Оказывает небольшое седативное действие. В экспериментальных исследованиях не выявлено неблагоприятного влияния препарата на плод, благодаря чему метилдопу можно рассматривать как препарат выбора при лечении АГ у беременных.

НЛР. Метилдопа может вызывать сонливость, сухость во рту, задержку ионов натрия и воды, редко — агранулоцитоз, миокардит, гемолитическую анемию. Метилдопу не комбинируют с трициклическими антидепрессантами и симпатомиметическими аминами из-за возможности повышения АД.

Моксонидин (физиотенз*) — агонист I_1 -рецепторов.

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ и обладает высокой биодоступностью (88%). Максимальную концентрацию в крови регистрируют через 0,5–3 ч. 90% препарата выводится поч-

ками, в основном (70%) в неизменном виде. Несмотря на короткий $T_{1/2}$ (около 3 ч), он контролирует АД в течение суток.

Фармакодинамика. Активация имидазолиновых рецепторов в ЦНС приводит к снижению активности сосудодвигательного центра и уменьшению периферического сопротивления сосудов. Моксонидин эффективен в качестве монотерапии АГ. Он более безопасен, чем клонидин, пропранолол, каптоприл, нифедипин. Седативный эффект выражен значительно меньше, чем у других препаратов центрального действия.

НЛР. Моксонидин может вызывать утомляемость, головные боли, головокружение, нарушения сна.

Противопоказания к применению препарата — синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II и III степени, выраженная брадикардия, тяжелые аритмии, нестабильная стенокардия.

Взаимодействие с другими ЛС. Сочетание моксонидина с другими гипотензивными средствами усиливает их антигипертензивный эффект. Препарат потенцирует эффекты ЛС, угнетающих ЦНС, — этанола, транквилизаторов, барбитуратов.

10.9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ВАЗОДИЛАТАТОРОВ

Вазодилататоры для лечения АГ представлены препаратами двух групп: с преимущественным действием на артерии (гидралазин, миноксидил) и смешанным действием (нитропруссид натрия) — табл. 10-19. Артериолярные вазодилататоры расширяют резистивные сосуды (артериолы и мелкие артерии) и снижают ОПСС.

Таблица 10-19. Эффекты вазодилататоров

ЛС	Относительное действие на артерии (А) и вены (V)
Вазодилататоры	
Гидралазин	A >> V
Миноксидил	A >> V
Нитропруссид натрия	A = V
Нитроглицерин	V > A
Другие группы ЛС	
БМКК	A >> V
ИАПФ	A > V
α -Адреноблокаторы	A = V

При этом происходит рефлекторное увеличение ЧСС и сердечного выброса. Увеличивается активность симпатoadреналовой системы и секреция ренина. Препараты вызывают задержку натрия и воды. Вазодилататоры смешанного действия вызывают еще и расширение емкостных сосудов (венул, мелких вен) с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

Гидралазил из-за большого количества НЛР (тахикардия, боли в области сердца, покраснение лица, головная боль, волчаночноподобный синдром) назначают редко и только в виде готовых сочетаний препаратов (адельфан-эзидрекс[▲]). Он противопоказан при язве желудка, аутоиммунных процессах.

Диазоксид — артериолярный вазодилататор, активатор калиевых каналов. Влияние на калиевые каналы приводит к гиперполяризации мембраны мышечных клеток, что снижает поступление внутрь ионов кальция, необходимых для поддержания сосудистого тонуса. Препарат назначают внутривенно при гипертоническом кризе. Длительность действия — примерно 3 ч. Нежелательными реакциями при применении считают гипергликемию, ишемию мозга или миокарда. Препарат противопоказан при нарушениях мозгового кровообращения, в остром периоде ИМ.

Миноксидил (регейн[▲]) — артериолярный вазодилататор, активатор калиевых каналов. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ. $T_{1/2}$ — 4 ч. Миноксидил принимают внутрь 2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу. При местном применении вызывает активный рост волос, что можно использовать для лечения облысения.

Нитропруссид натрия — смешанный артериовенозный вазодилататор. Гипотензивное действие связано с освобождением из молекулы препарата окиси азота, которая действует аналогично эндогенному эндотелий-расслабляющему фактору. Таким образом, его механизм действия схож с нитроглицерином. Нитропруссид натрия вызывает увеличение ЧСС, не увеличивая сердечного выброса. Однако при снижении сократительной функции ЛЖ препарат увеличивает сердечный выброс и его можно назначать при сердечной недостаточности и отеке легких. Нитропруссид натрия назначают внутривенно из-за того, что при приеме внутрь он не оказывает гипотензивного действия. При внутривенном введении латентный период препарата — 1–5 мин, после окончания введения действует еще 10–15 мин. Натрия нитропруссид применяют при гипертонических кризах, острой левожелудочковой недостаточности. Из НЛР отмечают головную боль, беспокойство, тахикардию.

10.10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРА РЕНИНА

В настоящее время прошли клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в РФ, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью, — алискирен.

Алискирен (расилез[®]) действует, связываясь с активным сайтом молекулы ренина, тем самым предотвращая связывание ренина с ангиотензиногеном и блокируя образование ангиотензина I, предшественника ангиотензина II. Оптимальная начальная доза алискирена — 150 мг 1 раз в сутки; при необходимости дозу увеличивают до 300 мг. При мягкой и умеренной АГ алискирен можно назначать в качестве монотерапии 1 раз в сутки, обеспечивая достоверное дозозависимое снижение АД. Антигипертензивный эффект алискирена сохраняется в течение более чем 24 ч после приема.

Алискирен обладает по меньшей мере сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. Его антигипертензивный эффект усиливается при совместном назначении с ИАПФ, БРА, БМКК или диуретиками. Кроме того, в трех исследованиях были продемонстрированы дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства препарата. Добавление алискирена к стандартному лечению пациентов с АГ и ХСН приводит к достоверно большему снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (маркёр тяжести сердечной недостаточности). Алискирен уменьшает гипертрофию миокарда ЛЖ у пациентов с АГ сопоставимо с лозартаном, а при добавлении к лозартану обеспечивает дополнительное уменьшение соотношения альбумин/креатинин в моче по сравнению с плацебо у пациентов с АГ, СД и нефропатией, что свидетельствует о выраженных нефропротективных свойствах препарата. Выраженность антигипертензивного эффекта алискирена не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела.

10.11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ

В современной кардиологической практике данные ЛС используют редко. К симпатолитикам относят резерпин, гуанетидин. Эти препараты нарушают передачу возбуждения, действуя пресинапти-

чески. Воздействуя на окончания адренергических нервных волокон, эти вещества уменьшают количество норадреналина, выделяющегося в ответ на нервные импульсы. На адренорецепторы они не влияют.

Резерпин — алкалоид раувольфии. Препарат нарушает депонирование норадреналина в везикулах, что приводит к разрушению его цитоплазматической моноаминоксидазой. Резерпин уменьшает содержание норадреналина в сердце, сосудах, ЦНС и других органах. Гипотензивный эффект резерпина при приеме внутрь развивается постепенно в течение 7–10 сут, после внутривенного введения препарата — в течение 2–4 ч. Резерпин оказывает гипотензивное действие только у 25% больных, даже в условиях «мягкой» гипертензии.

НЛР: сонливость, депрессия, боли в желудке, диарея, брадикардия, бронхоспазм. Препарат вызывает задержку натрия и воды в организме. При длительном приеме возможно развитие лекарственного паркинсонизма.

Для лечения АГ до сих пор применяют официальные комбинации ЛС, содержащих симпатолитики: резерпин, гидралазин и гидрохлортиазид; резерпин, дигидралазин[®], гидрохлортиазид, калия хлорид; резерпин, α -адреноблокаторы — дигидроэргокристин и клопамид.

Гуанетидин нарушает процесс высвобождения норадреналина и препятствует обратному захвату медиатора симпатическими окончаниями. Снижение АД обусловлено уменьшением сердечного выброса и снижением ОПСС. Биодоступность препарата — 50%. $T_{1/2}$ — около 5 сут.

НЛР: препарат вызывает постуральную гипотензию, резкую брадикардию, задержку в организме натрия и воды, головокружение, слабость, отек слизистой оболочки носа, диарею.

Противопоказания: выраженный атеросклероз, ОНМК, ИМ, почечная недостаточность, феохромоцитома.

10.12. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА

ГК — это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого снижения АД для предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней.

Гипертонические кризы подразделяют на две большие группы — осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие).

ГК считают осложненным в следующих случаях:

- гипертоническая энцефалопатия;
- ОНМК;
- острый коронарный синдром (ОКС);
- острая левожелудочковая недостаточность;
- расслаивающая аневризма аорты;
- ГК при феохромоцитоме;
- преэклампсия или эклампсия;
- тяжелая АГ, ассоциированная с субарахноидальным кровоизлиянием или травмой головного мозга;
- АГ у больных в послеоперационном периоде и при угрозе кровотечения;
- ГК на фоне приема амфетаминов, кокаина и других препаратов.

В большинстве случаев ГК развивается при систолическом АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическом АД >120 мм рт.ст., но возможно развитие этого неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. Всем больным с ГК требуется быстрое снижение АД.

ГК, как правило, сопровождается выраженной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, ощущением жара, потливостью, сердцебиением, чувством нехватки воздуха. Особенно выраженное повышение АД может привести к развитию *гипертонической энцефалопатии* (сонливости, оглушенности, нарушению мозгового кровообращения) или развитию острой левожелудочковой недостаточности (*отеку легких*).

ГК требует неотложного лечения, так как резкое повышение АД создает угрозу нарушения мозгового кровообращения и развития острой сердечной недостаточности.

При неосложненном ГК возможно внутривенное или сублингвальное введение и прием антигипертензивных ЛС внутрь (в зависимости от выраженности повышения АД и симптомов). Лечение необходимо начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24–48 ч) от начала лечения. Вводят препараты с относительно быстрым и коротким действием внутрь или сублингвально: каптоприл (25–50 мг), клонидин (0,1–0,2 мг), ранее применяли нифедипин (10–20 мг) и нитроглицерин (0,5 мг). Прием этих ЛС больной может осуществлять самостоятельно, используя инструкции лечащего врача. Однако следует помнить, что при сублингвальном приеме клонидина, нифедипина, каптоприла возможны резкое снижение АД и ухудшение мозгового кровообращения особенно у пожилых больных.

Лечение пациентов с осложненным ГК проводят в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии кардиологического, неврологического или терапевтического отделения.

Применяют следующие препараты для лечения ГК (табл. 10-20):

- Вазодилататоры:
 - эналаприл (предпочтителен при острой недостаточности ЛЖ);
 - нитроглицерин в дозе 5–100 мкг/мин (предпочтителен при ОКС и острой недостаточности ЛЖ);
 - нитропруссид натрия 0,5–10 мкг/кг в минуту (препарат выбора при гипертонической энцефалопатии, но следует учесть, что он может повышать внутричерепное давление).
- БАБ.
- Антиадренергические средства (фентоламин при подозрении на феохромоцитому).
- Диуретики (фуросемид при острой недостаточности ЛЖ).
- Нейролептики (дроперидол).
- Ганглиоблокаторы (пентамин).

Таблица 10-20. Основные препараты, применяемые для купирования гипертонических кризов, в зависимости от поражения органов-мишеней

Гипертоническая энцефалопатия	Эналаприл, нитропруссид натрия, БАБ
ОНМК	Эналаприл, БАБ
ОКС	Нитраты внутривенно, эналаприл, БАБ, морфин
Острая левожелудочковая недостаточность	Нитраты внутривенно, эналаприл, фуросемид, морфин
Расслаивающая аневризма аорты	Нитроглицерин внутривенно, перед этим необходимо ввести БАБ, также возможно — эналаприл, морфин
Феохромоцитома	Фентоламин

При лечении пациентов с ГК следует помнить, что быстрое снижение АД может провоцировать развитие недостаточности мозгового кровообращения или другие опасные осложнения.

При впервые выявленном неосложненном ГК у больных с неясным генезом АГ, при некупирующемся ГК, частых повторных кризах показана госпитализация в кардиологическое или терапевтическое отделение стационара.

10.13. РЕФРАКТЕРНАЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Согласно современным национальным рекомендациям, *рефрактерной* или *резистентной к лечению* считают АГ, при которой назначенное лечение (изменение образа жизни и рациональное комбинированное антигипертензивное лечение с назначением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики) не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. В таких случаях показано детальное обследование органов-мишеней — при рефрактерной АГ в них часто наблюдаются выраженные изменения. Необходимо исключить вторичные формы АГ, которые становятся причиной рефрактерности к лечению. Неадекватные дозы ЛС и их нерациональные сочетания также могут привести к недостаточному снижению АД. Рефрактерность АГ может быть связана с псевдогипертензией, например «гипертонией белого халата» или использованием несоответствующей по размеру манжеты.

Основные причины рефрактерной АГ

- Отсутствие приверженности лечению (несоблюдение режима приема и доз назначенных препаратов).
- Нарушение или отказ от рекомендаций по изменению образа жизни: прибавка массы тела, злоупотребление алкоголем, продолжение курения.
- Перегрузка объемом, обусловленная следующими причинами: избыточное потребление поваренной соли, неадекватное лечение диуретиками, прогрессирование ХПН, гиперальдостеронизм.
- Продолжающийся прием ЛС, повышающих АД или снижающих эффективность лечения (глюкокортикоиды, НПВС).
- Недиагностированные вторичные формы АГ.
- Нелеченый синдром обструктивного ночного апноэ.
- Тяжелое поражение органов-мишеней.

Тщательный анализ всех возможных причин рефрактерной АГ способствует рациональному выбору антигипертензивного лечения. Для контроля АД при рефрактерной АГ может потребоваться назначение более трех антигипертензивных препаратов.

Проблема сочетания трех препаратов и более еще недостаточно изучена, поскольку нет результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, изучавших тройную комбинацию антигипертензивных ЛС. Однако у многих пациентов, в том числе у больных с рефрактерной АГ, только с помощью трех препаратов и более можно достичь целевого уровня АД.

Согласно современным национальным рекомендациям, к рациональным комбинациям трех антигипертензивных ЛС относят:

- БРА + дигидропиридиновый БМКК + диуретик;
- ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК + диуретик;
- БРА + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- ИАПФ + дигидропиридиновый БМКК + БАБ;
- БРА + диуретик + БАБ; ИАПФ + диуретик + БАБ;
- дигидропиридиновый БМКК + диуретик + БАБ.

Злокачественная АГ встречается редко. При злокачественной АГ наблюдается крайне высокое АД ($>180/120$ мм рт. ст.) с развитием тяжелых изменений сосудистой стенки (фибриноидный некроз), что приводит к кровоизлияниям и/или отеку соска зрительного нерва, ишемии тканей и нарушению функций различных органов. Переход АГ в злокачественную форму возможен при всех ее формах, но чаще это происходит у пациентов с вторичной или тяжелой АГ. В развитии злокачественной АГ принимают участие различные нейро-гормональные системы. Активация их деятельности увеличивает экскрецию натрия, гиповолемию, а также повреждает эндотелий и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Все эти изменения сопровождаются продолжающимся выбросом в кровяное русло вазоконстрикторов и еще большим повышением АД. Синдром злокачественной АГ обычно сопровождается симптомами со стороны ЦНС, прогрессированием ХПН, ухудшением зрения, снижением массы тела, изменениями реологических свойств крови, вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или гемолитической анемии. Эффективное и своевременное лечение улучшает прогноз, тогда как при его отсутствии 50% пациентов умирают в течение года.

Наличие злокачественной АГ оценивается как тяжелое состояние и требует снижения диастолического АД до 100–110 мм рт. ст. в течение 24 ч. Пациентам со злокачественной АГ показано лечение тремя антигипертензивными препаратами и более. Следует помнить о возможности избыточного выведения из организма натрия, особенно при назначении диуретиков, что сопровождается дальнейшей активацией РААС и повышением АД. Пациента со злокачественной АГ необходимо тщательно обследовать на предмет наличия вторичной АГ.

10.14. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению АГ, принципы лечения пожилых больных

такие же, как в общей популяции. Лечение следует начинать с изменения образа жизни. Ограничение потребления поваренной соли и снижение массы тела у этой категории больных оказывают существенный антигипертензивный эффект. Для медикаментозного лечения можно применять ЛС разных классов: тиазидные диуретики, БМКК, БАБ, ИАПФ и БРА. У большинства пожилых пациентов имеются другие факторы риска, сопутствующие заболевания, что необходимо учитывать при выборе ЛС первого ряда.

В целом, как свидетельствуют результаты завершенных крупномасштабных исследований, при лечении АГ в пожилом возрасте наиболее эффективны тиазидные диуретики, БМКК и БРА. Начальная доза антигипертензивных препаратов у некоторых пожилых пациентов может быть снижена; вместе с тем большинству больных этой категории требуется назначение стандартных доз для достижения целевого АД. Пожилым пациентам необходима особая осторожность при назначении и титровании дозы антигипертензивных ЛС из-за большего риска развития побочных эффектов. При этом особое внимание следует обратить на возможность развития ортостатической гипотонии и измерять АД также и в положении стоя.

Целевой уровень систолического АД должен быть менее 140 мм рт.ст., и для его достижения часто требуется сочетание двух антигипертензивных препаратов и более. Оптимальная величина диастолического АД у пожилых больных точно не определена, но, по результатам анализа ряда исследований, его снижение менее 70 мм рт.ст. и особенно менее 60 мм рт.ст. ухудшает прогноз заболевания.

10.15. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

АГ и связанные с ней осложнения до настоящего времени остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденных. Цель лечения беременных с АГ — предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды.

Целевой уровень АД для беременных составляет менее 140/90 мм рт.ст., но следует избегать эпизодов гипотонии, предотвращая нарушения плацентарного кровотока. Немедикаментозное лечение целесообразно при АД — 140–149/90–94 мм рт.ст. и активном наблюдении. Следует ограничить физическую активность; данных о целесообразности ограничения

потребления соли у беременных недостаточно. Снижение массы тела во время беременности не рекомендуют даже пациенткам с ожирением. У женщин с длительно существующей АГ, сопровождающейся поражением органов-мишеней, а также требовавшей до наступления беременности приема больших доз антигипертензивных препаратов, во время беременности антигипертензивное лечение необходимо продолжить. Женщины, у которых АД хорошо контролировалось до беременности, могут принимать те же препараты, за исключением ИАПФ и БРА. Практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Таким образом, спектр ЛС, используемых при беременности, ограничен. Препаратами первой линии считают метилдопу, дигидропиридиновые БМКК (нифедипин) и кардиоселективные БАБ. В качестве дополнительных препаратов для комбинированного лечения возможно назначение диуретиков (типтоiazид). Противопоказано назначение ИАПФ, БРА и препаратов раувольфии из-за возможного проявления пороков развития и гибели плода. Следует воздержаться от назначения малоизученных при беременности ЛС, таких, как индапамид и агонисты имидазолиновых рецепторов.

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению АГ, систолическое АД ≥ 170 и диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст. у беременной расценивают как неотложное состояние, требующее госпитализации. Главное правило при лечении ГК — осторожное и контролируемое снижение АД не более 20% от исходного. Внутрь назначают метилдопу или нифедипин; при неэффективности возможно кратковременное назначение нитропруссид натрия или гидралазина. Для лечения преэклампсии с отеком легких препаратом выбора считают нитроглицерин. Его введение возможно на протяжении не более 4 ч, из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери. Применение диуретиков не оправдано — при преэклампсии уменьшается ОЦК.

10.16. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропа-

тию, ОНМК, ИБС, ИМ, ХСН, заболевания периферических сосудов, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Мероприятия по изменению образа жизни, особенно соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение потребления поваренной соли, должны быть максимально использованы из-за того, что ожирение имеет большое значение в прогрессировании СД II типа. Уменьшение массы тела пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить АД и увеличить чувствительность тканей к инсулину. Антигипертензивное лечение у больных АГ и СД необходимо начинать при высоком нормальном АД.

Согласно современным международным и национальным рекомендациям по лечению АГ, для больных СД установлен целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. При высоком нормальном АД возможно достижение его целевого уровня на фоне монотерапии. Остальным пациентам, как правило, необходимо комбинированное назначение двух ЛС и более. Препаратами первого ряда считают БРА или ИАПФ, что обусловлено их наилучшим нефропротективным эффектом. В качестве комбинированного лечения к ним целесообразно добавить БМКК, агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, небиволол или карведилол. Доказана также эффективность лечения фиксированным сочетанием периндоприла с индапамидом у больных СД II типа для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Учитывая большой риск возникновения ортостатической гипотонии, необходимо дополнительно измерять АД в положении стоя. При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента факторы риска.

Наличие диабетической нефропатии, в частности микроальбуминурии, у больных АГ связано с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для коррекции нефропатии необходим строгий контроль АД на уровне <130/80 мм рт.ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Наиболее эффективными классами ЛС для профилактики или лечения диабетической нефропатии в настоящее время считают БРА и ИАПФ.

Метаболический синдром (МС) подробно рассматривается в гл. 16.

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, основа лечения пациента с МС — немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания и повышение физической активности — формирование здорового образа жизни. При недостаточной эффектив-

ности немедикаментозных методов лечения или наличии показаний возможна медикаментозная или хирургическая коррекция массы тела. Обязательной считают коррекцию имеющихся нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена.

Выбор тактики ведения больных с МС индивидуален и зависит от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. У пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо немедленно назначить антигипертензивные препараты и проводить лечение, направленное на устранение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии.

При выборе препарата необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться метаболически нейтральные ЛС. Препаратами первого ряда для лечения АГ у больных с МС считают БРА или ИАПФ, для которых доказаны метаболическая нейтральность и органопротективное действие. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять БМКК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти сочетания хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития СД.

Без отчетливых показаний больным АГ и МС не следует назначать БАБ, поскольку многие из них негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Исключением можно считать небиволол и карведилол, обладающие дополнительными вазодилатирующими свойствами, а также высокоселективный биспролол. Эти препараты можно рекомендовать пациентам с АГ и МС в составе комбинированного лечения.

Тиазидные или петлевые диуретики также можно назначать пациентам с АГ и МС в составе комбинированного лечения с БРА или ИАПФ. Наиболее безопасным мочегонным препаратом считают тиазидоподобный диуретик индапамид. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать сочетания БАБ и диуретиков из-за того, что оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

Таким образом, при коррекции АГ у больных с МС необходимо добиваться полной нормализации АД. Наиболее важное требование при выборе гипотензивной терапии — отсутствие отрицательного метаболического действия препарата.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

11.1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

ИБС возникает в результате недостаточности кровообращения миокарда, приводящего к абсолютному или относительному дефициту кислорода. Первое описание одной из форм ИБС — стенокардии (от лат. *angina pectoris* — грудная жаба) составил Геберден в 1768 г.

Эпидемиология. Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смертности в развитых странах; более половины случаев смерти приходится на ИБС. Смертность от ИБС у лиц 25–34 лет составляет 10:100 000, а 55–64 лет — 1000:100 000.

Этиология и патогенез. Кровообращение в сердце осуществляется благодаря разветвленной системе коронарных сосудов (рис. 11-1). Основной патофизиологический механизм ИБС — несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока их удовлетворить. Развитию этого несоответствия способствуют следующие патогенетические механизмы:

- органическая обструкция коронарных артерий, обусловленная атеросклеротическими процессами (см. рис. 11-1);
- динамическая обструкция коронарных артерий посредством спазма коронарных артерий;
- нарушение механизмов расширения коронарных сосудов [недостаточность местных вазодилагирующих¹ факторов (в частности, аденозина) на фоне высокой потребности миокарда в кислороде];
- необычно большой рост потребности миокарда в кислороде под влиянием интенсивной физической нагрузки, эмоционального стресса, приводящих к выбросу в кровь катехоламинов, избыточный уровень которых оказывает кардиотоксическое действие.

Атеросклероз — основная причина ИБС. В коронарных сосудах происходит формирование атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда. Атеросклеротическая бляшка состоит из ХС, липи-

¹ Вазодилагирующих — расширяющих сосуды.



Рис. 11-1. Атеросклеротическая бляшка (стабильное состояние)

лов и клеток, поглощающих или абсорбирующих липиды (липофаги). Бляшки обуславливают утолщение стенок артерии и потерю их эластичности. По мере увеличения бляшки возможно развитие тромбоза. Под действием ряда провоцирующих факторов (резкого подъема АД, увеличения ЧСС, увеличения силы сокращения миокарда, коронарного кровотока) атеросклеротическая бляшка может надрываться с образованием тромба в месте надрыва, в результате чего липидное ядро, богатое тканевыми факторами, оказывается в контакте с кровью, что активизирует каскад свертывания (рис. 11-2). Увеличение тромба, которое также ускоряет рост бляшки, приводит к прогрессированию стеноза, что может вызвать полную окклюзию сосуда. Существуют данные, что надрыв бляшки становится причиной 70% фатальных инфарктов миокарда и/или внезапной смерти. Быстрое прогрессирование атеросклеротических бляшек провоцирует целый ряд состояний (нестабильную стенокардию, ИМ), объединяемых термином «острые коронарные синдромы». Медленное прогрессирование бляшек лежит в основе хронической стабильной стенокардии.

«Уязвимая бляшка» — атеросклеротическая бляшка, склонная к тромбозу или с высокой вероятностью быстрого прогрессирования может стать потенциальной причиной окклюзии коронарной артерии и летального исхода.

Критерии «уязвимой бляшки» были предложены АНА (Американская ассоциация сердца, *American Heart Association*):



Рис. 11-2. Разрыв атеросклеротической бляшки

- активное воспаление (моноцитарно/макрофагальная и иногда Т-клеточная инфильтрация);
- тонкая покрывка бляшки и крупное липидное ядро;
- обнажение эндотелиального слоя с агрегацией тромбоцитов на его поверхности;
- расщепленная бляшка;
- Стеноз артерии более 90%.

Факторы риска. Из числа *факторов риска ИБС* (факторы, повышающие риск развития ИБС) наибольшее практическое значение имеют:

- избыточное потребление высококалорийной, богатой легкоусвояемыми углеводами, жирами и ХС пищи;
- гиподинамия¹;
- психоэмоциональное перенапряжение;
- курение;
- алкоголизм;
- длительный прием гормональных контрацептивов;
- АГ;
- увеличение концентрации липидов в крови;
- нарушенная толерантность к углеводам, сахарный диабет;
- ожирение;
- гипотиреоз.

¹ Гиподинамия – пониженная подвижность.

Наиболее важными факторами риска в развитии ИБС считают увеличение концентрации липидов в крови, при которой риск возникновения ИБС увеличивается в 2,2–5,5 раза, АГ и СД. Сочетание нескольких факторов риска значительно повышает риск развития ИБС.

Клинические формы. Клинические проявления ИБС могут значительно отличаться у разных больных. Выделяют несколько форм ИБС: стенокардию, нестабильную стенокардию, ИМ и внезапную коронарную смерть.

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

Методы обследования. ЭКГ — метод определения функционального состояния сердца, заключающийся в регистрации электрических явлений, возникающих в сердце, специальным прибором — электрокардиографом. На электрокардиограмме отдельные моменты проведения электрического импульса в проводящей системе сердца (рис. 11-3) и процессы возбуждения миокарда отображаются в виде подъемов и углублений электрической кривой (зубцы) — рис. 11-4. ЭКГ позволяет определить ЧСС, выявить возможные нарушения ритма, косвенно диагностировать наличие гипертрофии различных отделов сердца. Ишемия миокарда сопровождается нарушением нормальной электрофизиологической деятельности клеток, что проявляется характерными для ИБС изменениями формы электрокардиографической кривой (рис. 11-5).

Дополнительную информацию о заболевании предоставляет **суточное мониторирование ЭКГ** по Холтеру, которое выполняют при помощи портативного электрокардиографа, предназначенного для длительной регистрации и записи электрокардиограммы на электронный носитель. Это исследование позволяет выявить периодически возникающие (пароксизмальные) нарушения ритма и ишемию.

Из-за того что в покое у пациентов с ИБС изменения на электрокардиограмме могут отсутствовать, проводят пробы с дозированной физической нагрузкой на **тредмиле** (бегущая дорожка) или **велозергометре**. Такие исследования позволяют объективно оценить состояние больного и эффективность проводимого лечения. Они основаны на определении величины физической нагрузки, при которой у боль-



Рис. 11-3. Проводящая система сердца

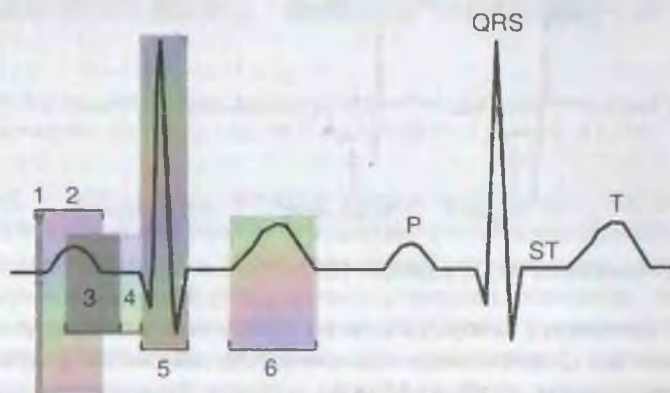


Рис. 11-4. Нормальная ЭКГ. Пояснения в тексте

ного появляются ЭКГ-изменения, связанные с ишемией, или симптомы стенокардии. Увеличение толерантности к физической нагрузке при повторных исследованиях свидетельствует об эффективности лечения. Пробы с физической нагрузкой можно проводить только у больных со стабильным и нетяжелым течением ИБС.

Чреспищеводная электрическая стимуляция предсердий. При этом методе исследования больному вводят электроды в пищевод до уровня предсердий и с помощью электростимулятора навязывают более частый ритм сокращения сердца — искусственно повышается потребность миокарда в кислороде. При стенокардии во время или сразу же после электростимуляции на ЭКГ появляются признаки ишемии миокарда. Пробу

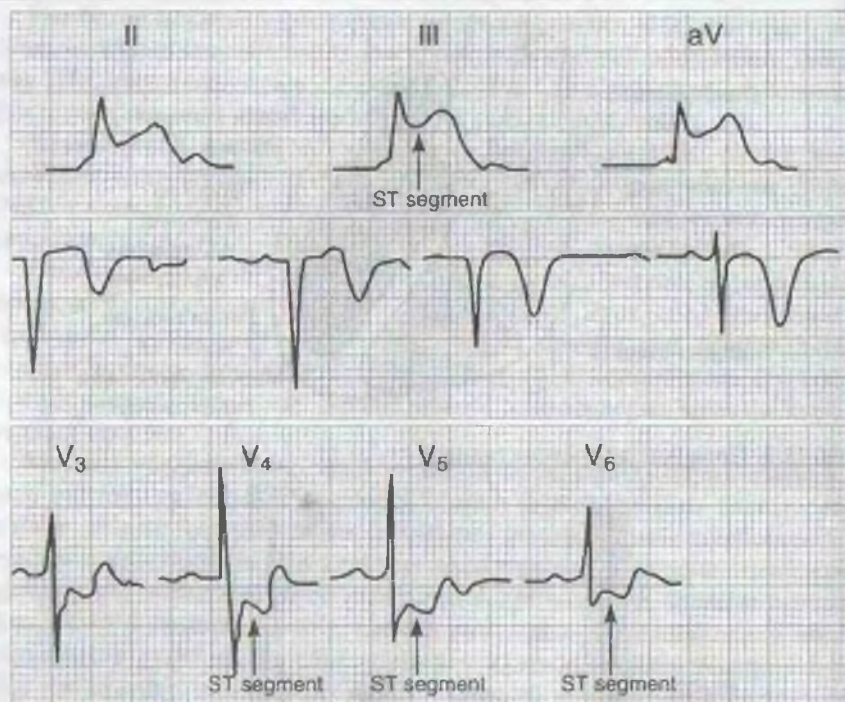


Рис. 11-5. Изменения ЭКГ у больных ИБС

проводят больным, у которых необходимо создать селективную нагрузку на миокард без существенного вовлечения других систем и органов.

Радиоизотопные методы. Можно изучить кровообращение миокарда (перфузию) с помощью сцинтиграфии с таллия хлоридом $^{201}\text{Tl}^+$. Этот радионуклид поглощается миокардом желудочков пропорционально кровотоку. Препарат поглощается здоровыми клетками и на сцинтиграммах отчетливо видно изображение миокарда, нормально снабжаемого кровью, а в зонах сниженной перфузии имеются дефекты захвата изотопа. При стенокардии выявляют одиночные или множественные очаги нарушения перфузии.

Коронарография. Это исследование считают стандартом диагностики ИБС, оно заключается в рентгеноскопии коронарных артерий после их селективного контрастирования рентгеноконтрастным препаратом (рис. 11-6). Этот метод позволяет получить информацию о состоянии коронарного русла, типе коронарного кровообращения и выявить окклюзию тех или иных ветвей коронарных артерий,

а также оценить состояние коллатерального¹ кровообращения в миокарде. Стенозы² коронарных артерий могут быть локальными (единичными и множественными) и распространенными.

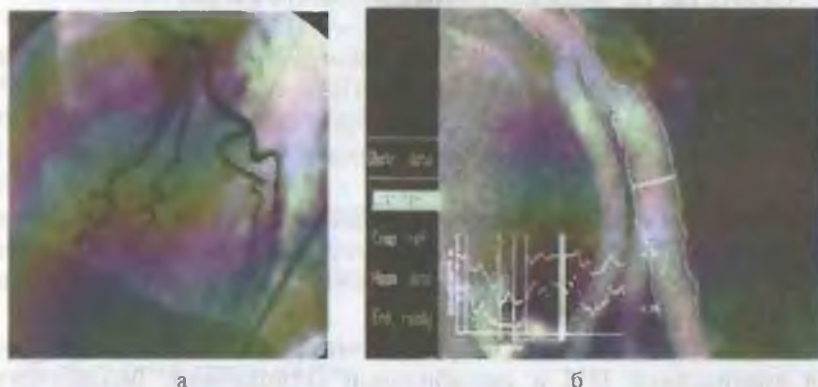


Рис. 11-6. Ангиограмма (рентгенологическое исследование с контрастированием) коронарных сосудов здорового человека (а) и пациента с ИБС (б)

ЭхоКГ — метод визуализации сердца, основанный на электронном анализе поглощения и отражения ультразвуковых импульсов структурами сердца. Он позволяет определить размеры камер сердца, гипертрофию миокарда, пороки строения клапанов, признаки атеросклероза клапанов сердца и аорты. ЭхоКГ позволяет оценить сократимость миокарда, величину фракции выброса крови из ЛЖ, а также наличие тромбов в полостях сердца. У больных, перенесших ИМ, формируются зоны с отсутствием или пониженной сократимостью сердечной мышцы (зоны акинеза или гипокинеза), которые также можно выявить при проведении ЭхоКГ.

Стресс-ЭхоКГ в настоящее время является одним из наиболее востребованных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики скрытой коронарной недостаточности. Нагрузки,

¹ Если ишемия одной из коронарных артерий развивается постепенно, кровообращение в пораженной зоне может частично осуществляться из бассейна других коронарных сосудов благодаря наличию соединительных артерий — коллатералей. При острой ишемии этот механизм недостаточно эффективен.

² Стеноз (окклюзия) — в данном случае сужение просвета сосуда атеросклеротической бляшкой.

используемые при выполнении методики стресс-ЭхоКГ, основаны на различных механизмах индуцирования ишемии:

- физические — вертикальная и горизонтальная велоэргометрия (ВЭМ), бег на тредмиле, ручная эргометрия и др.;
 - электрическая стимуляция сердца — ЧПЭС;
 - фармакологические — с добутамином, дилпиридамолом, аденозином, эргоновином, комбинированные пробы.
- Перспективным методом является тканевая доплер-ЭхоКГ, позволяющая количественно оценить региональную скорость сокращения миокарда.

Лабораторное обследование больных с ИБС включает уровни липидов натощак, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, определение уровня глюкозы и показателей функции щитовидной железы.

Биохимические маркёры некроза миокарда (табл. 11-1) используют для диагностики ИМ и нестабильной стенокардии. Большинство таких маркёров представляют собой ферменты или структурные вещества клеток миокарда, которые попадают в системный кровоток при их гибели. Современные экспресс-методы позволяют провести исследование этих маркёров за несколько минут.

Таблица 11-1. Биохимические маркёры некроза миокарда

Маркёр	Время увеличения концентрации маркёра в крови после инфаркта миокарда, ч	Время достижения максимальной концентрации маркёра в крови после инфаркта миокарда	Время восстановления до нормального значения
Миоглобин	1–4	6–7 ч	24 ч
Легкие цепи миозина	6–12	2–4 сут	6–12 сут
Тропонин I	3–12	24 ч	5–10 сут
Тропонин T	3–12	От 12 ч до 2 сут	5–14 сут
КФК MB	3–12	24 ч	48–72 ч
Лактатдегидрогеназа	10	24–48 ч	10–14 ч
Тяжелые цепи миозина	48	5–6 сут	14 сут

Рентгенография сердца и органов грудной клетки ранее широко применялась для оценки размеров камер сердца. В настоящее время рентгенологическое исследование реже используют, но оно сохраняет определенное значение для диагностики отека легких и тромбоэмболии легочной артерии.

Стенокардия

Стенокардия — наиболее частое клиническое проявление ИБС. Причина стенокардии — периодически возникающее несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока (в ряде случаев как эквивалент стенокардии могут возникать одышка и/или нарушения сердечного ритма). Боль при стенокардии обычно возникает в ситуациях, связанных с повышением потребности миокарда в кислороде, например при физической или эмоциональной нагрузке (*стенокардия напряжения*).

Основные факторы, провоцирующие боль в груди:

- физическая нагрузка — быстрая ходьба, подъем в гору или по лестнице, перенос тяжестей;
- повышение АД;
- холод;
- обильный прием пищи;
- эмоциональный стресс.

При тяжелой степени нарушения коронарного кровотока боль может возникать в покое (*стенокардия покоя*).

Симптомокомплекс. Для стенокардии напряжения наиболее характерна приступообразно возникающая боль чаще за грудиной давящего, сжимающего характера. Боль может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, межлопаточную и эпигастральную область. Отличить боли при стенокардии от болей в грудной клетке другого происхождения можно по следующим признакам:

- при стенокардии приступ боли за грудиной обычно возникает в момент нагрузки и прекращается в покое через 3–5 мин;
- продолжительность боли около 2–5 мин, редко — до 10 мин. Таким образом, непрерывные боли в течение нескольких часов почти никогда не связаны со стенокардией;
- при приеме нитроглицерина под язык боль очень быстро (секунды, минуты) регрессирует, а затем исчезает.

Часто во время приступа больной ощущает страх смерти, замирает, старается не двигаться. Обычно приступы стенокардии сопровождаются одышкой, тахикардией¹, нарушениями ритма.

Стенокардию напряжения в зависимости от тяжести принято делить на функциональные классы (ФК) (табл. 11-2).

¹ Тахикардия — увеличение ЧСС в покое >90 в минуту.

Таблица 11-2. Функциональные классы тяжести стабильной стенокардии напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [Camprean L., 1976]

ФК	Признаки
I	«Обычная повседневная физическая активность» (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает приступ стенокардии. Боли возникают только при выполнении очень интенсивной, очень быстрой или продолжительной физической нагрузки
II	«Небольшое ограничение обычной физической активности», что означает возникновение стенокардии при быстрой ходьбе, подъеме по лестнице, после приема пищи, на холоде, в ветреную погоду, при эмоциональном напряжении, в первые несколько часов после пробуждения; во время ходьбы на расстояние больше 200 м (двух кварталов) по ровной местности или во время подъема по лестнице более чем на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
III	«Значительное ограничение обычной физической активности» — стенокардия возникает в результате спокойной ходьбы на расстоянии от одного до двух кварталов (100–200 м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях
IV	«Невозможность выполнения какой-либо физической нагрузки без возникновения неприятных ощущений», или стенокардия может возникнуть в покое

Диагностика и методы обследования. Помимо изучения жалоб больного при стенокардии проводят целый ряд дополнительных исследований, перечисленных в табл. 11-3.

Таблица 11-3. Обследование больных с подозрением на стенокардию

Методы обследования	Примечания
ЭКГ (в том числе во время приступа болей)	На ЭКГ в момент приступа стенокардии выявляют горизонтальное снижение сегмента ST не менее чем на 1 мм, появление отрицательного «коронарного» зубца T в одном или нескольких отведениях, преходящие нарушения ритма и проводимости
Лабораторные исследования	Концентрация гемоглобина (анемия?), концентрация глюкозы натощак (сахарный диабет?), исследование липидов крови (ХС, триглицериды)

Окончание табл. 11-3

Методы обследования	Примечания
Рентгенография грудной клетки	Только для больных с явлениями сердечной недостаточности, пороками сердца, болезнями перикарда, аневризмой аорты и заболеваниями легких
ЭхоКГ	При наличии пороков сердца, у больных, ранее перенесших ИМ, при наличии изменений ЭКГ
Тредмил, стресс-тест с дипиридамолом или аденозина фосфатом	При отсутствии явных признаков ишемии на ЭКГ
Ангиография	При отсутствии явных признаков ишемии при проведении других исследований. При неэффективности лечения. У больных с желудочковыми аритмиями. При наличии симптомов стенокардии в сочетании с сердечной недостаточностью

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение стенокардии преследует две основные цели.

Первая — улучшить прогноз и предупредить развитие ИМ и внезапной смерти, соответственно увеличить продолжительность жизни. Достижение этой цели предполагает снижение частоты острого тромбоза и коррекцию дисфункции желудочков.

Вторая — уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и, таким образом, улучшить качество жизни пациента.

Основные аспекты немедикаментозного лечения стенокардии.

- Информирование и обучение пациента.
- Рекомендации курильщикам отказаться от курения; при необходимости назначение специального лечения.
- Индивидуальные советы по допустимой физической активности. Пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, приводящие к увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению симптомов и оказывающие благоприятное влияние на массу тела, концентрацию липидов, АД, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину.
- Индивидуальные рекомендации по питанию. Увеличение потребления овощей, фруктов, рыбы. Интенсивность диетотерапии выбирают с учетом концентрации общего ХС и ХС ЛПНП. Больным с избыточной массой тела назначают низкокалорийную диету. Недопустимо злоупотребление алкоголем.

Принципиальным считают адекватное лечение сопутствующих заболеваний: АГ, СД, гипо- и гипертиреоза. У больных ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 130/85 мм рт.ст. У пациентов с СД и/или заболеваниями почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт.ст. Особого внимания требуют такие состояния, как анемия и гипертиреоз.

Классификация лекарственных средств, применяемых для лечения. Согласно современным Европейским и национальным рекомендациям, ЛС можно классифицировать по достижению целей лечения (в скобках указан уровень доказательности предлагаемой группы препаратов).

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией.

Класс I

- Ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут — всем больным при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на ацетилсалициловую кислоту или ее непереносимость) (А).
- Статины — всем больным с коронарной болезнью сердца (А).
- β -Адреноблокаторы внутрь — больным с ИМ в анамнезе или сердечной недостаточностью (А).
- ИАПФ или БРА при АГ, сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, перенесенном ИМ с дисфункцией ЛЖ или СД (А).

Класс IIa

- ИАПФ или БРА — всем больным со стенокардией и подтвержденным диагнозом коронарной болезни сердца (B).
- Клопидогрел как альтернатива ацетилсалициловой кислоте у больных стабильной стенокардией, которые не могут ее принимать, например, из-за аллергии (B).
- Статины в больших дозах при высоком риске (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год) у больных с доказанной коронарной болезнью сердца (B).

Класс IIb

- Фибраты при низкой концентрации ЛПВП в крови или высокой концентрации триглицеридов у пациентов с СД или МС (B).

Медикаментозное лечение, направленное на купирование симптомов.

Класс I

- Короткодействующий нитроглицерин для купирования приступа стенокардии и ситуационной профилактики (пациенты

должны получить адекватные инструкции по приему нитроглицерина) (В).

- Оценить эффективность β_1 -адреноблокатора и титровать его дозу до максимальной терапевтической; оценить целесообразность назначения пролонгированного препарата (А).
- При плохой переносимости или низкой эффективности БАБ назначить монотерапию БМКК (А), нитрат с пролонгированным действием (С).
- Если монотерапия БАБ недостаточно эффективна, добавить дигидропиридиновый БМКК (В).

Класс IIa

- При плохой переносимости БАБ назначить ингибитор I_f -каналов синусового узла — ивабрадин (В).
- Если монотерапия БМКК или комбинированное назначение БМКК и БАБ неэффективна, заменить БМКК на пролонгированный нитрат. Избегать развития толерантности к нитратам (С).

Класс IIb

- Препараты метаболического действия (триметазидин) можно назначать в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (В).

При ИБС не следует назначать БМКК (производные дигидропиридина) короткого действия.

Для быстрого купирования приступа стенокардии назначают некоторые лекарственные формы нитратов (нитроглицерин: сублингвальные, буккальные формы, аэрозоли; изосорбида динитрат — аэрозоли, таблетки для разжевывания). Больной должен помнить о необходимости всегда иметь при себе один из этих препаратов.

При неэффективности или недостаточной эффективности лечения двумя препаратами, а также при высоком риске осложнений показано проведение коронароангиографии с последующей реваскуляризацией миокарда (чрескожная коронарная ангиопластика¹ или аортокоронарное шунтирование²), которые проводят в крупных специализированных медицинских центрах.

¹ Чрескожная коронарная ангиопластика — вмешательство, заключающееся во введении (под контролем ангиографии) в коронарную артерию катетера, оснащенного баллоном и/или стентом.

² Аортокоронарное шунтирование — хирургическая операция, в ходе которой создается искусственный шунт между аортой и коронарной артерией в обход поврежденного участка этой артерии.

Острый коронарный синдром

ИБС, как и любое хроническое заболевание, характеризуется периодами стабильного течения и обострений. Период обострения ИБС обозначают как ОКС. Это состояние отличается от стабильной стенокардии не только утяжелением симптомов и появлением новых электрокардиографических изменений. У пациентов с ОКС существенно повышен риск сердечной смерти по сравнению с пациентами со стабильным течением ИБС.

Термин ОКС объединяет такие формы ИБС, как ИМ и нестабильная стенокардия (НС). Эти состояния рассматривают как проявления сходных патологических процессов — частичного разрушения атеросклеротической коронарной бляшки и формирования тромба, который полностью или частично блокирует кровоток в коронарной артерии.

При первом контакте медицинского работника и пациента, основываясь на анализе клинической картины и ЭКГ, ОКС необходимо отнести к одной из двух категорий — с подъемом сегмента *ST* и без подъема сегмента *ST* (рис. 11-7).

Диагноз: ОКС с подъемом сегмента *ST* можно поставить при наличии ишемического болевого синдрома в грудной клетке, сочетающегося со стойким подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. Эти изменения, как правило, отражают глубокое ишемическое поражение миокарда, обусловленное полной тромботической окклюзией коронарной артерии. Основным методом лечения в данной ситуации считают максимально быстрое восстановление кровотока в окклюзированной коронарной артерии, которое достигают с помощью тромболитиков или катетерной реканализации.

Диагноз: ОКС без подъема сегмента *ST* можно поставить при наличии ишемического болевого синдрома в грудной клетке, не сопровождающегося подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. У этих пациентов можно выявить депрессию *ST* или инверсию зубца *T*. Тромболитис у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* не эффективен. Основной метод лечения — введение дезагрегантов и антикоагулянтов, а также антиишемические мероприятия. Ангиопластика и стентирование коронарных артерий показаны пациентам, имеющим высокий риск развития ИМ.

Точная диагностика ОКС и его типа позволяет максимально быстро назначить адекватное лечение. На основании последующей ЭКГ-динамики, уровня биомаркёров некроза миокарда и данных



Рис. 11-7. Острый коронарный синдром

ЭхоКГ ОКС подразделяют на нестабильную стенокардию, острый ИМ без зубца Q и острый ИМ с зубцом Q.

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST характеризуются сходными механизмами развития, клиническими проявлениями и ЭКГ-изменениями. При ИМ без подъема ST, в отличие от ИС, развивается более тяжелая ишемия, приводящая к повреждению миокарда.

Нестабильная стенокардия — острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. На ЭКГ обычно отсутствуют подъемы сегмента ST, концентрация биомаркёров некроза миокарда в крови не превышает уровня, достаточного для постановки диагноза ИМ.

ИМ без подъема сегмента ST — острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности для развития некроза миокарда. На ЭКГ обычно не отмечается подъем ST, не формируется зубец Q. ИМ без подъема сегмента ST отличается от ИС увеличением концентрации биомаркёров некроза миокарда.

В качестве основных причин, приводящих к развитию НС и ИМ без подъема *ST*, рассматривают:

- наличие тромба, обычно располагающегося на поверхности разрушенной или эрозированной атеросклеротической бляшки. Пусковым механизмом образования тромба становится разрушение (деструкция) бляшки, развивающаяся в результате воспаления, обусловленного неинфекционными (окисленные липиды) и, возможно, инфекционными стимулами, которые приводят к ее увеличению и дестабилизации с последующим разрывом и формированием тромба;
- спазм эпикардиальных или мелких коронарных артерий;
- прогрессирующее атеросклеротическое обструктивное поражение коронарных артерий;
- воспаление коронарных артерий;
- факторы, повышающие потребность миокарда в кислороде при стабильной атеросклеротической бляшке (например, лихорадка, тахикардия или тиреотоксикоз); факторы, снижающие коронарный кровоток (например, гипотония); факторы, снижающие концентрацию кислорода в крови (например, системная гипоксемия) или транспорт кислорода (например, анемия);
- расслоение коронарных артерий.

Диагностика НС и ИМ без подъема *ST* основана на тщательной оценке жалоб пациента, его общего состояния, изменений на ЭКГ и определении биохимических маркеров некроза миокарда.

Биохимические маркеры некроза миокарда представляют собой ферменты или структурные компоненты кардиомиоцитов. Они появляются в системном кровотоке в результате гибели кардиомиоцитов.

Для оценки пациентов с НС и ИМ без подъема *ST* обычно используют определение концентрации сердечных тропонинов, а при недоступности этого теста — креатинфосфокиназы (КФК) MB. Определение концентрации маркеров некроза — единственный метод, позволяющий дифференцировать НС от ИМ без подъема сегмента *ST*. Эти заболевания могут иметь сходные клинические и электрокардиографические проявления, но при повышении концентрации сердечных биомаркеров выше определенного порогового уровня принято диагностировать ИМ без подъема сегмента *ST*. Пороговый уровень биомаркеров определен локальными лабораторными нормами и способом их определения.

НС и ИМ без подъема *ST* — острые состояния, требующие неотложного лечения. Выбор методов лечения основан на оценке про-

гноза, который отражает вероятность неблагоприятного исхода этих состояний — крупноочагового ИМ или сердечной смерти.

Основная цель лечения НС и ИМ без подъема *ST* — снижение риска развития сердечной смерти и крупноочагового ИМ. Основные задачи лечения:

- стабилизация, уменьшение размеров или устранение тромба в коронарной артерии;
- стабилизация атеросклеротической бляшки;
- устранение и профилактика ишемии миокарда.

Лечение НС и ИМ без подъема *ST* может быть фармакологическим или комбинированным, с включением методов хирургической (операции АКШ) или рентгенохирургической (коронарная баллонная ангиопластика/стентирование) реваскуляризации миокарда.

Лечение пациентов с НС и ИМ без подъема *ST* состоит из нескольких этапов:

- раннего, начинающегося до поступления в стационар и продолжающегося сразу после госпитализации пациента; основная задача этого этапа — стабилизация состояния пациента;
- промежуточного, в основном проходящего во время пребывания пациента в стационаре; основная задача этого этапа — оценка эффективности проводимого лечения и определение дальнейшей тактики;
- постгоспитального, длительного медикаментозного лечения и вторичной профилактики.

Раннее применение коронарной баллонной ангиопластики/стентирования или аортокоронарного шунтирования (АКШ) называют инвазивной стратегией лечения НС и ИМ без подъема *ST*. Назначение ЛС для стабилизации пациентов с НС и ИМ без подъема *ST* называют консервативной стратегией лечения. Эта тактика также предусматривает проведение ангиопластики/стентирования или АКШ, но только при неэффективности медикаментозного лечения или по результатам нагрузочных тестов.

Для лечения НС и ИМ без подъема *ST* используют следующие группы препаратов:

- антитромботические препараты — дезагреганты, ингибиторы образования тромбина — гепарины (табл. 11-4);
- антиишемические препараты — БАБ, нитраты, БМКК (табл. 11-5);
- препараты, стабилизирующие бляшку, — ИАПФ, статины.

Таблица 11-4. Рекомендации для назначения антитромботической терапии пациентам с НС и ИМ без подъема *ST*

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 162–325 мг с момента госпитализации при отсутствии симптомов непереносимости	IA
Клопидогрел в нагрузочной дозе 300–600 мг и поддерживающей суточной дозе 75 мг при непереносимости ацетилсалициловой кислоты из-за гиперчувствительности или желудочно-кишечных нарушений	IA
Комбинированное назначение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела или блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (абциксимаб [®] , тирофибан [®] , эптифибатил) перед проведением коронарной ангиографии у пациентов, для лечения которых избрана инвазивная стратегия лечения	IA
Комбинированное лечение ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у пациентов, для лечения которых избрана консервативная стратегия лечения	IA
Назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в дополнение к дезагрегантам при выборе как консервативной, так и инвазивной стратегий лечения	IA

Основные исходы НС и ИМ без подъема *ST*:

- сердечная смерть;
- крупноочаговый ИМ;
- стабилизация с сохранением стенокардии ФК I–IV;
- полное исчезновение симптомов стенокардии.

После стабилизации состояния пациента на раннем этапе необходимо определение дальнейшей тактики лечения. На основании симптомов заболевания и результатов нагрузочных тестов принимают решение о длительном назначении ЛС или о проведении АКШ или коронарной баллонной ангиопластики/стентирования, если они не были выполнены на раннем этапе.

Постгоспитальное лечение пациентов, перенесших НС и ИМ без подъема *ST*, предусматривает коррекцию всех модифицируемых

факторов риска ИБС (отказ от курения, контроль АД и СД, массы тела) и длительное медикаментозное лечение, направленное на снижение риска повторных эпизодов ИС, развития ИМ и сердечной смерти (табл. 11-6).

Таблица 11-5. Рекомендации по назначению антиишемического лечения у пациентов с ИС и ИМ без подъема *ST*

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
β-Адреноблокаторы внутрь с момента госпитализации при отсутствии симптомов сердечной недостаточности, низкого сердечного выброса или противопоказаний	IA
Недигидропиридиновые БМКК при рецидивирующих ишемических эпизодах и наличии противопоказаний к БАБ	IA
Повторный сублингвальный прием или внутривенная инфузия нитратов при сохраняющихся на момент госпитализации или повторяющихся эпизодах ишемии миокарда	IA
ИАПФ или БРА при наличии симптомов легочного застоя, клинических симптомах сердечной недостаточности (СН) или снижении фракции выброса ЛЖ менее 40% при отсутствии гипотонии	IA
Пролонгированные дигидропиридиновые БМКК при рецидивирующей ишемии миокарда у пациентов, для лечения которых использовали оптимальные дозы БАБ и нитратов	IIA

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* рассматривают как заболевание, имеющее определенные патологические, клинические, электрокардиографические и биохимические характеристики. С патофизиологической точки зрения ИМ характеризуется гибелью кардиомиоцитов в результате продолжительной ишемии, в основном обусловленной тромботической окклюзией коронарной артерии. Для ИМ характерны типичные ЭКГ-изменения и ЭКГ-динамика. В острой стадии заболевания отмечается подъем сегмента *ST*, как правило, с последующим формированием патологического зубца *Q*, отражающего наличие некроза миокарда. Для ИМ характерно повышение концентрации маркеров некроза миокарда — тропонинов Т и I, а также КФК МВ.

Таблица II-6. Рекомендации по длительному лечению пациентов, перенесших НС и ИМ без подъема сегмента ST

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Для пациентов, которым проводили консервативное лечение, — ацетилсалициловая кислота в дозе 75–162 мг/сут, длительно, клопидогрел по 75 мг/сут на протяжении 1–12 мес	IA
Для пациентов, которым выполнена коронарная баллонная ангиопластика и/или стентирование, — ацетилсалициловая кислота в дозе 75–162 мг/сут, длительно, клопидогрел по 75 мг/сут на протяжении 1–12 мес	IA
Клопидогрел или тиклопидин для пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты	IA
ИАПФ, БРА и верошпирон при наличии клинических или рентгенологических признаков СН или фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40%	IA
ИАПФ всем пациентам, перенесшим НС/ИМ без подъема сегмента ST, даже при отсутствии дисфункции ЛЖ, АГ или СД	IIA
БАБ всем пациентам, перенесшим НС/ИМ без подъема сегмента ST, при отсутствии противопоказаний	IA
Статины всем пациентам, перенесшим НС/ИМ без подъема сегмента ST, в том числе и перенесшим коронарную ангиопластику/стентирование, независимо от концентрации ХС ЛПНП, при отсутствии противопоказаний	IA
БМКК при неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний к БАБ	IB — C

Механизм развития ИМ сходен с механизмом развития НС/ИМ без подъема ST. Провоцирующим моментом считают разрушение атеросклеротической бляшки в коронарном сосуде с последующим тромбообразованием. Существенными особенностями ИМ считают:

- наличие тромба, полностью окклюзирующего коронарную артерию;
- высокое содержание фибрина в тромбе;
- более продолжительную ишемию миокарда, вызывающую гибель большого количества кардиомиоцитов. Процесс заживления миокарда характеризуется разрушением (лизисом) погибших кардиомиоцитов и замещением их соединительной тканью с формированием рубца.

Гибель кардиомиоцитов и утрата части сократительного миокарда могут приводить к снижению его функций и развитию острой и хронической сердечной недостаточности. Наличие в миокарде зон некроза, ишемии и здоровых кардиомиоцитов приводит к развитию электрической неоднородности и формированию анатомических структур, обуславливающих развитие желудочковых аритмий.

Диагностика ИМ основана на анализе жалоб пациента, симптомах заболевания, ЭКГ-изменениях и ЭКГ-динамике, а также определении концентрации маркёров некроза миокарда. Наиболее типичными для ИМ клиническими проявлениями считают длительный (не менее 30 мин) ангинозный приступ или развитие симптомов острой левожелудочковой недостаточности — одышки, удушья, хрипов в легких. Типичные ЭКГ-изменения — подъем сегмента *ST* не менее чем в двух отведениях стандартной ЭКГ или острое развитие полной блокады левой ножки пучка Гиса. Затем появляется характерная динамика ЭКГ с образованием патологических зубцов *Q* и формированием отрицательных зубцов *T* в тех отведениях, где ранее отмечалась элевация *ST*. Для диагностики ИМ необходимо наличие повышенной концентрации маркёров некроза миокарда.

ИМ характеризуется развитием различных состояний, утяжеляющих его течение и ухудшающих прогноз. ИМ может осложняться развитием:

- острой сердечной недостаточности, том числе отека легких и кардиогенным шоком;
- острыми желудочковыми тахикардиями;
- тромбоэмболическим синдромом в результате внутрисердечного тромбоза;
- перикардитом;
- ХСН;
- «поздними» желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями.

Основная цель лечения ИМ — снижение риска смерти и увеличение выживаемости пациентов. Основными задачами лечения ИМ считают:

- максимально быстрое восстановление (реперфузию) и поддержание коронарного кровотока;
- профилактику и лечение осложнений;
- воздействие на постинфарктное ремоделирование миокарда.

Максимально быстрое восстановление коронарного кровотока позволяет улучшить результаты лечения ИМ и снизить смертность. Для восстановления коронарного кровотока можно использовать как фарма-

кологические, так и нефармакологические методы. Медикаментозное лечение предусматривает введение препаратов, растворяющих коронарный тромб, — тромболитиков. Нефармакологические методы позволяют выполнить разрушение тромба с помощью специального проводника с последующим выполнением баллонной ангиопластики/стентирования.

Выбор метода восстановления коронарного кровотока определяется состоянием пациента и возможностями лечебного учреждения. Назначение тромболитиков предпочтительно в следующих случаях:

- при ранней госпитализации (в течение 3 ч с момента появления болевого синдрома);
- при наличии технических проблем с проведением коронарографии и ангиопластики (ангиографическая лаборатория занята, проблемы с катетеризацией сосуда);
- при планируемой длительной транспортировке;
- в лечебных учреждениях, не располагающих возможностью проведения рентгенохирургических вмешательств.

Рентгенохирургические методы (ангиопластику/стентирование) следует предпочесть в следующих случаях:

- при наличии серьезных осложнений ИМ — кардиогенного шока или тяжелой сердечной недостаточности;
- наличии противопоказаний к проведению тромболитика;
- поздней госпитализации (более 3 ч с момента появления болевого синдрома).

При проведении тромболитика вводят препараты, которые можно разделить на три класса, — стрептокиназу, урокиназу и препараты тканевого активатора плазминогена. Рекомендации по применению тромболитиков представлены в табл. 11-7.

Проведение тромболитика у пациентов с ИМ с подъемом *ST* имеет определенные противопоказания. Абсолютными противопоказаниями считают: геморрагический инсульт любой давности, ишемический инсульт в течение ближайших 6 мес, опухоли мозга, тяжелые травмы и хирургические вмешательства в ближайшие 3 нед, желудочно-кишечное кровоизлияние в ближайший месяц. Относительные противопоказания: транзиторная ишемическая атака в ближайшие 6 мес, прием антикоагулянтов, беременность, пункция сосудов, недоступных компрессии, травматичная реанимация, рефрактерная АГ (систолическое АД >180 мм рт.ст.), тяжелые заболевания печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Таблица 11-7. Рекомендации по назначению тромболитиков

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Тромболитические препараты для всех пациентов с ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i> в течение 12 ч с момента развития болевого синдрома, при подъеме <i>ST</i> не менее 0,1 мВ, не менее чем в двух отведениях стандартной ЭКГ или остро развившейся блокаде левой ножки пучка Гиса	IA
Тромболитические препараты для всех пациентов с ИМ с подъемом сегмента <i>ST</i> в течение 12–24 ч с момента развития болевого синдрома при наличии сохраняющихся болей в грудной клетке и подъеме <i>ST</i> не менее 0,1 мВ не менее, чем в двух отведениях стандартной ЭКГ	IIA

Для профилактики повторного образования тромба в коронарной артерии (ретромбоза) и поддержания нормального кровотока назначают антитромботические препараты. К ним относятся гепарины и дезагреганты. Рекомендации по антитромботическому лечению представлены в табл. 11-8.

Осложнения ИМ существенно ухудшают прогноз и часто становятся причиной смерти пациентов. В остром периоде ИМ наиболее значимыми осложнениями считают острую сердечную недостаточность и аритмии.

Острая сердечная недостаточность может проявляться кардиогенным шоком и отеком легких. Кардиогенный шок — состояние, характеризующееся снижением сердечного выброса в результате нарушения сократительной функции сердца, которое обусловлено ИМ. Клинические признаки кардиогенного шока — выраженное снижение АД, нарушения периферического кровотока (холодная кожа, снижение мочеотделения, нарушения сознания, гипоксия). Отек легких характеризуется выходом плазмы крови в просвет альвеол в результате повышения давления в малом круге кровообращения, которое обусловлено нарушением сократительной функции миокарда. Клинические симптомы отека легких — выраженная одышка, влажные хрипы, пенистая мокрота, признаки гипоксии. Рекомендации по лечению кардиогенного шока представлены в табл. 11-9.

Рекомендации по лечению отека легких у пациентов с ИМ с подъемом *ST* представлены в табл. 11-10.

Таблица II-8. Рекомендации по назначению антитромботических препаратов

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Нефракционированный гепарин натрия внутривенно для пациентов, у которых восстановление коронарного кровотока выполняют хирургическим способом или с помощью ангиопластики/стентирования	IC
Нефракционированный гепарин натрия внутривенно в виде однократной дозы с последующей инфузией для пациентов, у которых восстановление коронарного кровотока выполняют с помощью тромболитиков группы урокиназы или препаратов тканевого активатора плазминогена	IC
Нефракционированный гепарин натрия внутривенно в виде однократной дозы с последующей инфузией для пациентов, у которых восстановление коронарного кровотока выполняют с помощью тромболитиков группы стрептокиназы или имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений — распространенный передний инфаркт, мерцательную аритмию, тромбоэмболии в анамнезе, внутрисердечный тромбоз	IB
Низкомолекулярные гепарины вместо нефракционированного гепарина натрия у пациентов моложе 75 лет, получавших тромболитическую терапию	IIb
Ацетилсалициловая кислота в стартовой дозе 162–325 мг с последующим приемом поддерживающей дозы 75–162 мг для всех пациентов с ИМ с подъемом <i>ST</i>	IA
Клопидогрел для пациентов, получавших тромболитическую терапию, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты или наличии желудочно-кишечных расстройств	IC

Таблица II-9. Рекомендации по лечению кардиогенного шока

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Инотропная поддержка — препараты, стимулирующие сократимость миокарда: β-адреномиметики (норадринэпфрин, допамин, добутамин), ингибиторы фосфодиэстеразы (милринон, амринон), левосимендана	IB

Окончание табл. 11-9

Внутриаортальная баллонная контрпульсация для пациентов, у которых назначение инотропных препаратов не привело к улучшению гемодинамики. Применение контрпульсации перед выполнением баллонной ангиопластики/стентирования для стабилизации гемодинамики	IB
Максимально раннее выполнение аортокоронарного шунтирования или ангиопластики/стентирования у пациентов не старше 75 лет	IA
Тромболитическая терапия у пациентов, которым нельзя выполнить АКШ или ангиопластику/стентирование, при отсутствии противопоказаний	IB

Таблица 11-10. Рекомендации по лечению отека легких у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Ингаляция кислорода до достижения насыщения крови не ниже 90%	IB
Назначение морфина	IC
Прием быстродействующих ИАПФ (каптоприл) в низкой стартовой дозе с последующим повышением	IA
При низком АД — инотропные препараты или внутриаортальная баллонная контрпульсация	IA
Нитраты, в том числе в виде внутривенной инфузии	IC
Низкие и средние дозы быстродействующих диуретиков (фуросемид, торасемид)	IC

К наиболее опасным аритмиям, развивающимся в остром периоде ИМ, относят фибрилляцию желудочков (ФЖ) и ЖТ. Рекомендации по лечению аритмий у пациентов с ИМ представлены в табл. 11-11.

При отсутствии осложнений течение ИМ называют «неосложненным». Тем не менее пациенты с неосложненным ИМ нуждаются в активном медикаментозном лечении, как правило, начинающемся с первых часов после госпитализации пациента. Эти мероприятия направлены на профилактику осложнений — аритмий, тромбоэмболий, сердечной недостаточности, а также для контроля ряда процессов в миокарде, которые могут приводить к расширению ЛЖ и снижению его сократимости (ремоделирования миокарда).

Таблица 11-11. Рекомендации по лечению аритмий у пациентов с инфарктом миокарда

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Применение электрической кардиоверсии для лечения ФЖ или ЖТ с выраженными нарушениями гемодинамики	I (B)
Внутривенное введение амиодарона в дозе 300 мг с последующей повторной кардиоверсией при ФЖ/ЖТ, устойчивой к первичной кардиоверсии	IIA (B)
Электрическая кардиоверсия для лечения устойчивой полиморфной ЖТ	I (B)
Электрическая кардиоверсия для лечения устойчивой мономорфной ЖТ при наличии ишемических болей в грудной клетке, отека легких или гипотонии (систолическое АД <90 мм рт. ст.)	I (B)
Амиодарон для лечения мономорфной устойчивой ЖТ без гемодинамических нарушений	I (B)

Рекомендации по лечению ИМ в остром периоде представлены в табл. 11-12.

После стабилизации состояния пациента, перенесшего острый период ИМ, начинается этап стационарной реабилитации. В это время продолжают мероприятия по remodelированию миокарда, а также профилактику аритмий, внезапной сердечной смерти, повторного ИМ и сердечной недостаточности. На этом этапе также проводят тщательное обследование пациентов для выбора дальнейшей тактики лечения, которое может быть консервативным, предусматривающим назначение лекарственных препаратов, или оперативным, предусматривающим АКШ или ангиопластику/стентирование.

После выписки из стационара пациенты должны получать препараты, подобранные на стационарном этапе реабилитации. Цель этого лечения — уменьшить риск развития внезапной сердечной смерти, повторного ИМ и сердечной недостаточности. Рекомендации по ведению пациентов, перенесших ИМ, представлены в табл. 11-11–11-13.

Таблица 11-12. Рекомендации по лечению ИМ в остром периоде

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
БАБ при отсутствии противопоказаний в остром периоде и при реабилитации	I(A)
ИАПФ при отсутствии противопоказаний в остром периоде и при реабилитации	I(A)
БРА при плохой переносимости ИАПФ в остром периоде и во время реабилитации при наличии клинических или рентгенологических симптомов СН или ФВ ЛЖ менее 40%	I(B)
Ацетилсалициловая кислота в стартовой дозе 162–325 мг с последующим приемом поддерживающей дозы 75–162 мг	I(A)
Клопидогрел при непереносимости ацетилсалициловой кислоты или наличии желудочно-кишечных расстройств	I(C)
Нефракционированный гепарин натрия внутривенно однократно и последующая инфузия поддерживающей дозы для пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений — распространенным передним инфарктом, МА, тромбоэмболиями в анамнезе, внутрисердечным тромбозом	I(C)
Препараты, снижающие концентрацию ХС, — статины	I(A)
Внутривенная инфузия нитратов при повторных эпизодах ишемии миокарда, наличии симптомов СН или АГ	I(B)

Таблица 11-13. Рекомендации по ведению пациентов, перенесших ИМ

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Коррекция факторов риска ИБС — отказ от курения, контроль АГ, диета, контроль массы тела	IIA–C)
Дезагрегантное лечение — ацетилсалициловая кислота или клопидогрел/тиклопидин при непереносимости ацетилсалициловой кислоты	I(A–C)
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) при непереносимости ацетилсалициловой кислоты у пациентов моложе 75 лет при низком риске кровотечений	I(C)
ИАПФ при отсутствии противопоказаний	I(A)
БРА при плохой переносимости ИАПФ и наличии клинических или рентгенологических симптомов СН или ФВ ЛЖ менее 40%	I(B)

Окончание табл. 11-13

Рекомендации	Доказательность рекомендаций
Спиронолактон для пациентов, получающих ИАПФ, при наличии клинических или рентгенологических симптомов СН или ФВ ЛЖ менее 40%	I(A)
БАБ для всех пациентов при отсутствии противопоказаний	I(A)—II(A)
Препараты, снижающие уровень ХС, — статины	I(A)

Контроль эффективности лечения. В клинической практике оценка эффективности лечения чаще всего основана на данных о частоте и продолжительности болевых приступов, а также изменении суточной потребности в нитратах короткого действия. Другим важным показателем считают переносимость физической нагрузки. Более точное представление об эффективности лечения можно получить, сравнивая результаты пробы на тредмиле до начала лечения и после назначения антинангинальных ЛС.

Контроль безопасности лечения. При приеме нитратов больных часто беспокоит головная боль — наиболее частая НЛР препаратов этой группы. Снижение дозы, изменение пути введения препарата или назначение анальгетиков уменьшают головную боль, при регулярном приеме нитратов — боли исчезают. Препараты этой группы часто вызывают артериальную гипотензию, особенно при первом приеме, из-за этого первый прием нитратов необходимо проводить в положении больного лежа под контролем АД.

При лечении верапамилем необходимо следить за изменением интервала $P-Q$ на ЭКГ, поскольку этот препарат замедляет атриовентрикулярную проводимость. При назначении нифедипина следует обращать внимание на возможное увеличение ЧСС, контролировать АД и состояние периферического кровообращения. При комбинированном назначении БАБ с БМКК следует проводить контроль ЭКГ, так как это сочетание с большей вероятностью, чем при монотерапии, вызывает брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При лечении БАБ необходимо регулярно контролировать ЧСС, АД и ЭКГ. ЧСС (измеряют через 2 ч после приема очередной дозы) не должна быть меньше 50–55 в минуту. Удлинение интервала $P-Q$ на ЭКГ указывает на возникшие нарушения атриовентрикулярной проводимости. После назначения БАБ также следует оценить сократительную функцию сердца при помощи ЭхоКГ. При снижении

фракции выброса, а также появлению одышки и влажных хрипов в легких препарат отменяют или уменьшают дозу.

Назначение антикоагулянтов и фибринолитиков требует дополнительных мер оценки безопасности.

11.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НИТРАТОВ

К нитратам относят органические соединения, содержащие группы $-O-NO_2$.

Впервые нитроглицерин был применен для купирования приступов стенокардии в 1879 г. английским врачом Уильямсом. С тех пор нитраты остаются одними из основных антиангинальных препаратов.

Классификация

С учетом особенностей химического строения нитраты делят на следующие группы:

- нитроглицерин и его производные;
- препараты изосорбида динитрата;
- препараты изосорбида мононитрата;
- производные нитрозопептона.

В зависимости от длительности действия нитраты делят на следующие группы (табл. 11-14):

- препараты короткого действия;
- препараты пролонгированного действия.

Фармакодинамика

Важнейшим свойством нитратов считают способность вызывать периферическую вазодилатацию и уменьшать венозный тонус. Этот эффект связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкую мускулатуру сосудов и с центральным действием на симпатические отделы ЦНС. Прямое действие нитратов на стенку сосудов объясняется их взаимодействием с сульфгидрильными группами эндогенных «нитратных рецепторов», в результате чего уменьшается содержание сульфгидрильных групп на клеточной мембране гладких мышц сосудов. Кроме того, молекула нитрата отщепляет группу NO_2 .

Таблица 11-14. Фармакодинамика нитратов

Препарат/способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продолжительность эффекта	Применение	
				помощь в неотложных состояниях	для долговременной терапии
Нитроглицерин					
Таблетки/под язык	0,3–0,8	0,5–5	10–30 мин	+	–
Аэрозоль/орошение полости рта	0,4–0,8	0,5–5	10–30 мин	+	–
Форма для наклеивания на десну	1–2	0,5–5	2–6 ч	+	+
Депо-таблетки внутрь	6,5–19,5	20–45	2–6 ч	–	+
2% мазь (крем)	7,5–30	15–60	3–8 ч	–	+
Пластыри, пленки, диски	5–20	30–60	до 24 ч	–	+
Внутривенно инфузионно	10–200 мкг/мин	–	–	+	–
Изосорбида динитрат					
Таблетка/под язык	2,5–10	5–20	45–120 мин	+	+
Аэрозоль/орошение полости рта	1,25–2,5	1–2	45–120 мин	+	+
Форма для наклеивания на десну	20–40	5–20	2–6 ч	+	+
Депо-таблетки внутрь	10–60	15–45	2–6 ч	–	+

Окончание табл. 11-14

Препарат/способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продолжительность эффекта	Применение	
				помощь в неотложных состояниях	для долговременной терапии
Ретард-таблетка (капсула)	20–120	60–90	12–24 ч	–	+
Аэрозоль на кожу	30–120	30–60	12–24 ч	–	+
Мазь	30–120	30–60	12–24 ч	–	+
Пластыри, пленки, пакеты	30–120	30–60	12–24 ч	–	+
Внутривенно инфузионно	2–10 мг/ч	–	–	+	–
Изосорбида моонитрат					
Таблетка	20–40	30–60	3–6 ч	–	+
Ретард-таблетка (капсула)	30–100	60–90	12–24 ч	–	+
Молискомин					
Обычная таблетка	2–4	20	2–3 ч	+	+
Ретард-таблетка	4–8	20	4–6 ч	–	+

Примечание. Кратность введения нитратов определяется, помимо длительности действия, суточными ритмами стенокардии, с соблюдением при возможности «безнитратного» периода (12 ч) на протяжении суток. Накожные формы обычно используют 1 раз в сутки.

превращающуюся в NO, — оксид азота, который активирует цитозольную гуанилатциклазу. Под влиянием этого фермента увеличивается концентрация цГМФ и снижается концентрация свободного кальция в цитоплазме мышечных клеток сосудов. Промежуточный метаболит нитратов S-нитрозотиол также способен активировать гуанилатциклазу и вызывать вазодилатацию.

Нитраты снижают преднагрузку¹, расширяют коронарные артерии (преимущественно мелкого калибра, особенно в местах их спазма), улучшают коллатеральный кровоток, очень умеренно снижают постнагрузку².

Препараты этой группы обладают антитромбоцитарной и анти-тромботической активностью. Такой эффект может быть объяснен опосредованным действием нитратов через цГМФ на связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов. Они обладают также небольшим фибринолитическим действием путем высвобождения тканевого активатора плазминогена из сосудистой стенки.

Особенности фармакокинетики

Нитроглицерин обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь из-за эффекта первого прохождения через печень, и его лучше назначать сублингвально (при купировании приступа стенокардии) или местно (пластыри, мази). Изосорбида динитрат при приеме внутрь всасывается из ЖКТ и в печени превращается в активный метаболит — изосорбида мононитрат. Изосорбида мононитрат — изначально активное соединение.

Контроль эффективности применения

Лечение считают эффективным, если происходит уменьшение интенсивности и частоты приступов стенокардии в сутки, одышки при наличии левожелудочковой сердечной недостаточности, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, исчезают эпизоды ишемии миокарда при динамическом ЭКГ-мониторировании.

¹ Уменьшение объема крови, притекающей к сердцу.

² Уменьшение общего сопротивления сосудов и как следствие — уменьшение давления в аорте.

Нежелательные лекарственные реакции

Чаще всего проявляются головной болью, которая носит давящий, распирающий характер, сопровождается головокружением, шумом в ушах, ощущением прилива крови к лицу и наблюдается обычно в начале лечения. Это связано с расширением сосудов кожи лица и головы, уменьшением кровоснабжения мозга, повышением внутричерепного давления при расширении вен. Повышение внутричерепного давления может ухудшить течение глаукомы. Препараты, содержащие ментол (в частности, валидол*), сужают сосуды и уменьшают головную боль. Существуют также специальные прописи, облегчающие переносимость нитроглицерина. Б.Е. Вначале предложено сочетание 1% раствора нитроглицерина с 3% спиртовым раствором ментола из расчета 1:9 или 2:8 (с увеличением до 3:7). Прием БАБ за 30 мин до нитроглицерина также уменьшает головные боли.

Длительный прием нитратов может привести к метгемоглобинемии. Однако перечисленные НЛР исчезают при уменьшении дозы или отмене препарата.

При назначении нитратов возможно резкое снижение АД, тахикардия.

Противопоказания

К абсолютным противопоказаниям относят: повышенную чувствительность и аллергические реакции, артериальную гипотензию, гиповолемию, низкое конечное диастолическое давление в левом желудочке у больных с острым ИМ и левожелудочковой недостаточностью, ИМ правого желудочка, констриктивный перикардит, тампонаду сердца, выраженную цереброваскулярную недостаточность, геморрагический инсульт.

Относительные противопоказания: повышенное внутричерепное давление, закрытоугольная глаукома, ортостатическая артериальная гипотензия, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выносящего тракта, выраженный стеноз аорты или левого АВ-отверстия.

Толерантность. К эффекту нитратов может развиваться привыкание. Существует несколько гипотез развития толерантности.

- К развитию толерантности может приводить истощение сульфгидрильных групп, уменьшение активности метаболизма нитратов (замедление превращения нитратов в окись азота), изменение активности гуанилатциклазы или повышенная активность цГМФ.

- Толерантность развивается на клеточном уровне (изменение чувствительности и плотности рецепторов).
- Возможно, что к развитию толерантности может привести активация нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса или усиление пресистемной элиминации препарата.

Наиболее часто толерантность к нитратам развивается при приеме пролонгированных лекарственных форм, особенно в виде пластырей и мазей. Реже — при приеме изосорбида мононитрата.

Профилактику толерантности к нитратам проводят в двух основных направлениях.

- **Рациональное дозирование нитратов:**
 - увеличение дозы препарата для восстановления эффекта;
 - отмена нитратов, что приводит к восстановлению чувствительности через 3–5 сут;
 - обеспечение прерывистого приема нитратов в течение суток с созданием периода, свободного от поступления нитратов в кровь не менее чем на 10–12 ч. Препараты с небольшой продолжительностью действия рационально принимать перед ожидаемой физической нагрузкой или в фиксированное время. При длительной внутривенной инфузии нитроглицерина необходимы перерывы (12 ч). Препараты пролонгированного действия рациональнее назначать 1 раз в сутки. Однако прерывистый прием препаратов не всегда возможен из-за тяжести заболевания;
 - чередование приема нитратов и других антиангинальных препаратов;
 - обеспечение «безнитратных дней» (1–2 раза в неделю) с заменой нитратов на другие из трех основных групп антиангинальных средств. Такой переход не всегда возможен.
- **Влияние на механизмы толерантности с использованием корректоров:**
 - донаторы SH-групп. Ацетилцистеин и метионин могут восстанавливать чувствительность к нитратам. Однако эти препараты вступают в реакцию с нитроглицерином только внеклеточно, не обеспечивая должного эффекта;
 - ИАПФ. Эффективны ИАПФ, содержащие SH-группу (каптоприл) и не содержащие ее;
 - БРА. Лозартан значительно уменьшает в сосудах вызываемую нитроглицерином продукцию супероксида;

- гидралазин в сочетании с нитратами увеличивает переносимость физических нагрузок, предупреждает толерантность к нитратам;
- диуретики. Снижение ОЦК рассматривают как возможный механизм снижения толерантности к нитратам.

Синдром отмены. При резком отказе от нитратов может развиваться синдром отмены, проявляющийся:

- изменением гемодинамических показателей — повышением АД;
- появлением или учащением приступов стенокардии, возможно развитие ИМ;
- возникновением безболевого эпизода ишемии миокарда.

Для профилактики синдрома отмены нитратов рекомендуют постепенное прекращение их приема, назначение других антиангинальных средств, например, из группы сиднониминов.

Молсидомин — антиангинальный препарат группы сиднониминов. Молсидомин в результате серии превращений выделяет оксид азота (NO), стимулирующий гуанилатциклазу; накапливающаяся в результате этого цГМФ способствует релаксации гладких мышц сосудистой стенки. Основным механизмом антиангинального действия молсидомина заключается в уменьшении преднагрузки на сердце. Молсидомин снижает венозное давление, конечное диастолическое давление в желудочках и давление в легочной артерии. Уменьшает потребность миокарда в кислороде. Расширяет крупные коронарные артерии, улучшает коллатеральное кровообращение при атеросклерозе коронарных сосудов. При хронической сердечной недостаточности под влиянием молсидомина уменьшается дилатация желудочков. Кроме того, молсидомин ингибирует раннюю фазу агрегации тромбоцитов, уменьшает выделение (или синтез) серотонина, тромбоксана и других факторов агрегации.

Показания. ИБС: профилактика и купирование приступов стенокардии (при непереносимости или недостаточной эффективности нитратов), острый инфаркт миокарда (после стабилизации показателей гемодинамики); легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, хроническая застойная сердечная недостаточность (комбинированная терапия).

Противопоказания: шок, коллапс или выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), снижение центрального венозного давления, повышенная чувствительность к молсидомину.

НИР: артериальная гипотензия вплоть до коллапса, иногда — головная боль (в начале лечения), в редких случаях — головокружение, тошнота, аллергические реакции (кожная сыпь, бронхоспазм).

Взаимодействия с другими ЛС: при одновременном назначении молсидомина с периферическими вазодилататорами, антагонистами ионов кальция, гипотензивными средствами потенцируется гипотензивный эффект. При одновременном применении молсидомина с ацетилсалициловой кислотой потенцируется антиагрегатный эффект.

Взаимодействие с другими ЛС

БАБ, верапамил, амиодарон усиливают антиангинальное действие нитратов, эти сочетания считают рациональными. При сочетании с прокаинамидом, хинидином или алкоголем возможно развитие артериальной гипотензии и коллапса. При приеме ацетилсалициловой кислоты концентрация нитроглицерина в плазме крови повышается. Нитраты уменьшают прессорное действие адреномиметических средств.

11.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ I_f-КАНАЛОВ

Ивабрадин (кораксан) — ингибитор I_f-каналов клеток синусового узла, селективно урежающий синусовый ритм. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца, таким образом, снижая количество приступов стенокардии и повышение толерантности к физической нагрузке. Этот препарат рекомендован больным с ИБС, имеющим противопоказания к назначению БАБ или при невозможности принимать БАБ из-за побочных эффектов.

НЛР: нарушения зрения, брадикардия, головная боль, головокружение, сердцебиение, тошнота, запор, мышечные спазмы.

Противопоказания: брадикардия (ЧСС меньше 60 в минуту), нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности, наличие электрокардиостимулятора, тяжелые заболевания печени.

Взаимодействие с другими ЛС: необходимо с осторожностью применять с верапамилом, дилтиаземом из-за опасности бради-

кардии, хинидином, соталолом[®], амиодароном из-за удлинения интервала Q-T, а флуконазол, рифампицин и барбитураты усиливают гепатотоксичность препаратов этой группы.

11.4. ПРИМЕНЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Подробно клиническая фармакология БАБ рассматривается в главе 10).

БАБ — препараты первого ряда (А) у больных с приступами стенокардии, перенесших ИМ или при диагностике эпизодов ишемии миокарда с помощью инструментальных методов.

Благодаря снижению адренергической активации сердца БАБ повышают толерантность к физической нагрузке и уменьшают частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивая симптоматическое улучшение. Эти ЛС снижают потребность миокарда в кислороде путем снижения ЧСС и сердечного выброса. Выбор препарата при стенокардии зависит от клинической ситуации и индивидуальной реакции больного. Убедительные доказательства преимуществ одних БАБ перед другими отсутствуют. В соответствии с результатами последних исследований некоторые БАБ уменьшают частоту повторных инфарктов миокарда, атенолол и метопролол способны снизить раннюю смертность после ИМ, а ацебутолол[®] и метопролол эффективны при назначении на стадии выздоровления. Внезапное прекращение приема препаратов этой группы может сопровождаться обострением стенокардии, из-за этого рекомендуют постепенное уменьшение дозы БАБ.

11.5. ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Подробно клиническая фармакология БМКК рассматривается в главе 10).

Способность БМКК расслаблять гладкую мускулатуру стенок артерий мышечного типа, артериол и, таким образом, уменьшать ОПСС стала основанием для широкого применения этих препаратов при ИБС. Механизм антиангинального действия обусловлен способ-

ностью вызывать расширение периферических (уменьшение постнагрузки) и коронарных артерий (увеличение доставки кислорода к миокарду), а для производных фенилалкиламина еще и способностью снижать потребность миокарда в кислороде путем отрицательных хроно- и инотропных эффектов. БМКК обычно назначают в качестве антиангинальных ЛС больным, которым противопоказаны БАБ. Дигидропиридиновые БМКК можно также применять в сочетании с БАБ или нитратами для усиления эффективности лечения. Короткодействующий нифедипин противопоказан больным ИБС — он ухудшает прогноз.

При вазоспастической стенокардии (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала) для профилактики приступов стенокардии назначают БМКК — производные дигидропиридина I, II, III поколений, которые рассматривают как препараты выбора. Дигидропиридины в большей степени, чем другие БМКК, устраняют спазм коронарных артерий, благодаря чему их считают препаратами выбора при вазоспастической стенокардии. Данных о неблагоприятном действии нифедипина на прогноз больных с вазоспастической стенокардией нет. Однако в этой ситуации следует отдавать предпочтение дигидропиридинам II и III поколения (амлодипину, фелодипину, лацидипину).

11.6. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ И АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Подробно клиническая фармакология антитромботических средств рассматривается в главе 26).

Ацетилсалициловая кислота

Необходимо обратить внимание на некоторые особенности приема ацетилсалициловой кислоты внутри в следующих случаях:

- при нестабильной стенокардии — назначают таблетки ацетилсалициловой кислоты по 75–320 мг;
- при ИМ, а также для вторичной профилактики у больных, перенесших ИМ, дозы могут составлять от 40 мг (редко) до 320 мг один раз в сутки, чаще — 160 мг, в РФ — 125 мг один раз в сутки.

При непереносимости ацетилсалициловой кислоты у больных с ИБС назначают тиклопидин или клопидогрел.

Гепарины

Гепарин натрия широко применяют для лечения больных с нестабильной стенокардией, ИМ. Гепарины низкой молекулярной массы (3000–9000 дальтон), в отличие от нефракционированного гепарина натрия, не удлиняют время свертывания. Назначение низкомолекулярных гепаринов благодаря этому уменьшает риск кровотечений.

11.7. ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Триметазидин — единственный препарат «метаболического» действия с доказанной эффективностью у больных со стенокардией. Его применяют «сверху», в сочетании с другими ЛС (БАБ, БМКК, нитратами) при их недостаточной эффективности.

Фармакодинамика. Улучшает энергетический метаболизм клеток, подвергшихся ишемии. Предотвращает снижение концентрации внутриклеточного АТФ, обеспечивая нормальное функционирование трансмембранных ионных каналов и сохранение клеточного гомеостаза. У больных стенокардией уменьшает частоту приступов, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает колебания АД при физической нагрузке. При его назначении возможно снижение дозы нитратов.

НЛР. Возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда; редко — тошнота, рвота.

Противопоказания. Беременность, лактация, повышенная чувствительность к препарату.

Ингибиторы АПФ

ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл — см. главу 10) обладают следующими свойствами при стенокардии:

- при монотерапии только у части пациентов может быть выявлен антиангинальный эффект;
- антиангинальное действие у некоторых больных может быть вызвано гипотензивным эффектом ИАПФ и при наличии АГ их назначение рационально;
- в сочетании с изосорбида динитратом оказывают достоверное положительное аддитивное действие, проявляющееся в пролонгировании антиангинального эффекта, уменьшении количества и продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда;

- при наличии рефрактерности к нитратам оказывают в сочетании с ними выраженный потенцирующий эффект;
- в сочетании с изосорбида динитратом уменьшают развитие толерантности к нитратам.

11.8. ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Внезапная сердечная смерть — это смерть, наступившая мгновенно или в пределах 6 ч от начала сердечного приступа. Случаи внезапной сердечной смерти составляют от 60 до 80% всех смертельных исходов ИБС, в основном они случаются до госпитализации больного в стационар. Причиной этого состояния чаще всего становится ФЖ. Риск внезапной сердечной смерти выше у больных, ранее имевших симптомы ИБС (больные, перенесшие ИМ, стенокардию, аритмии). Чем больше прошло времени после ИМ, тем меньше риск внезапной коронарной смерти.

Клинико-фармакологические подходы к проведению сердечно-легочной реанимации

- Оценка проходимости дыхательных путей. При наличии препятствий (инородные тела, рвотные массы) — их удаление. Если дыхание не восстановилось, — проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ):
 - дыхание рот в рот;
 - вентиляция при помощи мешка Амбу, оснащенного ротоносовой маской;
 - интубация¹ трахей и проведение аппаратной ИВЛ.
- Оценка сердечной деятельности (ЭКГ и/или ЭКГ-монитор):
 - если пульс и АД не определяются — проведение непрямого массажа сердца;
 - наличие аритмии — ФЖ:
 - ◊ проведение электрической кардиоверсии (дефибрилляции);
 - ◊ при неэффективности — эпинефрин по 1 мг внутривенно каждые 3–5 мин и повторные дефибрилляции (с увеличением мощности электрического разряда);

¹ Введение в трахею специальной трубки, оснащенной раздуваемой манжетой, благодаря которой трубка герметично устанавливается в трахее.

- наличие аритмии — ЖТ:
 - ◊ лидокаин внутривенно в дозе 1–1,5 мг/кг;
 - ◊ прокаинамид внутривенно в дозе 20–30 мг/мин;
 - ◊ бретилия тозилат внутривенно в дозе 5–10 мг/кг каждые 8–10 мин;
- брадикардия:
 - ◊ эпинефрин внутривенно по 2–10 мкг/мин;
 - ◊ атропин внутривенно по 0,5–1 мг;
 - ◊ допамин по 5–20 мкг/кг в минуту;
 - ◊ изопrenalин;
- отсутствие сокращений сердца — асистолия:
 - ◊ непрямой массаж сердца;
 - ◊ эпинефрин по 1 мг внутривенно каждые 3–5 мин;
 - ◊ атропин по 1 мг внутривенно каждые 3–5 мин.

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ

Атеросклероз — многоэтапный процесс поражения интимы артерий крупного и среднего калибра, в основе которого лежит гиперлипопротеидемия (ГЛП) и дислипопротеидемия (ДЛП).

12.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ

Схема развития атеросклеротического процесса включает в себя следующие стадии:

- Липидное пятно:
 - долипидная стадия;
 - стадия липоидоза.
- Фиброзная бляшка (стадия липосклероза).
- Осложненные изменения:
 - стадия атероматоза;
 - стадия атерокальциноза.

ДЛП могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным или моногенным ДЛП. Однако в большинстве случаев они обусловлены сочетанием генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни.

Липиды в крови человека представлены триглицеридами (ТГ), фосфолипидами, холестерином (ХС) и находятся в связанной с белками форме — в составе липопротеидов (ЛП). Также существуют не связанные с белками жирные кислоты.

Все ЛП подразделяют на четыре класса: хиломикроны, ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП низкой плотности (ЛПНП), ЛП высокой плотности (ЛПВП). Атерогенность свойственна ЛПОНП и ЛПНП, антиатерогенность — ЛПВП. Концентрация общего ХС

прямо связана с общей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин моложе 50 лет, что подтверждено крупными эпидемиологическими исследованиями.

Факторы риска. Курение, АГ и гиперхолестеринемия составляют 50% риска ИБС. Существует предположение, что остальные 50% могут быть обусловлены наличием нескольких менее значимых факторов риска развития атеросклероза. Факторы риска можно разделить на липидные (табл. 12-1) и нелипидные.

Таблица 12-1. Липидные факторы риска развития атеросклероза

Гиперхолестеринемия	Гипертриглицеридемия	Дислипидемия
Концентрация ХС >5,0 ммоль/л	Концентрация ТГ >1,7 ммоль/л	Гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия в сочетании с
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л		ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (муж.)
		ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л (жен.)
		Индекс атерогенности (отношение ХС/ХС ЛПВП) >5

Нелипидные факторы риска представлены в табл. 12-2.

Таблица 12-2. Нелипидные факторы риска развития атеросклероза

Возраст	Мужчины > 45 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества сигарет
АГ	АД >140/90 мм рт. ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов
Сахарный диабет II типа	Концентрация глюкозы в крови натощак >6,0 ммоль/л (1 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или внезапная смерть: у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: у мужчин >102 см, у женщин >88 см

Классификация. Развитие атеросклероза может быть обусловлено различными формами дислипидемий. Клиническая классификация ГЛП включает в себя первичные — семейные (наследственные) заболевания и вторичные, с развитием состояний, способствующих нарушениям липидного обмена.

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ГЛП используют классификацию Фредриксона [Fredrickson D.S., 1965], утвержденную ВОЗ в качестве международной в 1970 г. Она выделяет шесть типов ГЛП (табл. 12-3). В повседневной практике чаще встречается ГЛП IIa, IIb и IV типа. ГЛП I, III и V типов отмечают редко.

Таблица 12-3. Классификация гиперлиппротеидемий ВОЗ

Фено-тип	Концент-рация ХС	ХС ЛПНП	Концент-рация ТГ	Изменения ЛП	Атероген-ность
I	Повышена	Понижен или в норме	Повышена или в норме	↑Хило-микроны	Неатеро-генен
IIa	Повышена	Повышен	В норме	↑ЛПНП	Высокая
IIb	Повышена	Повышен	Повышена	↑ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышена	Понижен или в норме	Повышена	↑ЛПНП	Высокая
IV	Чаще в норме	В норме	Повышена	↑ЛПОНП	Умерен-ная*
V	Повышена	В норме	Повышена	↑Хило-микроны и ЛПОНП	Низкая

Примечание. ↑ Повышение концентрации. * IV фенотип становится атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛПВП, а также другие метаболические нарушения (гипергликемия, инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе).

Недостатком классификации ВОЗ считают то, что в ней не учтено значение концентрации ХС ЛПВП.

Для определения типа ГЛП необходимы данные концентрации ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Для идентификации ГЛП I, III и V типа следует провести электрофорез ЛП или ультрацентрифугирование. Классификация показателей ЛП по концентрации ХС представлена в табл. 12-4.

Наиболее частые причины вторичных ДЛП:

- СД 2-го типа;
- ХПН;
- нефротический синдром;
- гипотиреоз;
- гиперурикемия;
- ожирение;

- избыточное употребление алкоголя;
- холестаз;
- беременность;
- лекарственные препараты (неселективные β -адреноблокаторы, эстрогены, глюкокортикоиды, анаболические стероиды, циклоспорин).

Таблица 12-4. Классификация концентрации ХС

Характеристика концентрации	ХС	ХС ЛПНП*
Оптимальный	<5,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Умеренно повышенный	>5,0–5,9 ммоль/л	>3,0–3,9 ммоль/л
Высокий	>6,0 ммоль/л	>4,0 ммоль/л

Примечание. * Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывают по формуле Фридлянда (1972) при условии, что концентрация ТГ в крови не превышает 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). ХС ЛПНП (ммоль/л) = ХС – ХС ЛПВП – (ТГ: 2,2). ХС ЛПНП (мг/дл) = ХС – ХС ЛПВП – (ТГ: 5,0).

Диагностика и методы обследования. Большую часть ДЛП все еще диагностируют случайно или при появлении сосудистых осложнений. ДЛП могут протекать совершенно бессимптомно; характерными, но не во всех случаях, считают следующие анамнестические и клинические данные (табл. 12-5).

Таблица 12-5. Алгоритм диагностики дислиппротеидемий

Семейный анамнез	Нарушение жирового обмена, СД, подагра, ожирение, учащение и раннее появление заболеваний сердца и обтурационных заболеваний периферических артерий, внезапная смерть в молодые годы по неизвестной причине
История заболевания	Предшествующие дегенеративные сосудистые заболевания, ИБС, ИМ, боли в эпигастральной области, панкреатит, общее недомогание, снижение трудоспособности, нарушение потенции, парестезии конечностей
Статус	Ксантомы, признаки склероза, увеличение печени, липоидная дуга роговицы у молодых
Практические данные	Липемическая сыворотка, необъяснимое увеличение показателя тимоловой пробы и активности АСТ

Количественная характеристика различных типов ГЛП представлена в табл. 12-6.

Таблица 12-6. Количественная характеристика ЛЛП

Показатели	Концентрация ХС	Концентрация ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
Норма	140–190 мг/дл	44–150 мг/дл	35–75 мг/дл	73–115 мг/дл
	3,65–5,0 ммоль/л	0,51–1,7 ммоль/л	0,9–1,9 ммоль/л	1,9–3,0 ммоль/л
Гиперхолестеринемия	Концентрация ХС		ХС ЛПНП	
Легкая	191–251 мг/дл		115–159 мг/дл	
	201–250 мг/дл			
	5,01–6,5 ммоль/л		3,01–4,1 ммоль/л	
Умеренная	252–300 мг/дл		160–190 мг/дл	
	6,51–7,8 ммоль/л		4,11–4,9 ммоль/л	
Высокая	>300 мг/дл		>190 мг/дл	
	>7,81 ммоль/л		>4,9 ммоль/л	
Гипертриглицеридемия	Концентрация ТГ			
Легкая	151–200 мг/дл			
	1,73–2,3 ммоль/л			
Умеренная	201–500 мг/дл			
	2,31–5,69 ммоль/л			
Высокая	>500 мг/дл			
	>5,7 ммоль/л			

Необходима также оценка липопротеидного спектра крови, основанная на расчете отношения атерогенных классов ЛЛП (ЛПНП и ЛПОНП) к неатерогенным ЛПВП.

Наиболее простым считают определение концентрации общего ХС и ХС ЛПВП, что делает возможным расчет индекса атерогенности (ИА): $ИА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Величина этого отношения отражает благоприятное и неблагоприятное сочетание указанных классов ЛЛП для прогноза риска развития атеросклероза и ИБС.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. На первых этапах лечения атерогенных ДЛП наибольшее внимание необходимо уделить правильному питанию, но его положительный эффект возможен

не ранее чем через 2–3 мес. При неэффективности такого метода к лечению добавляют гиполипидемические препараты.

Основная цель лечения атерогенных ДЛП — достижение оптимальных или «целевых» значений липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза Всероссийского научного общества кардиологов (2008) в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Классификация гиполипидемических препаратов.

- Статины (ингибиторы синтеза ХС).
- Фибраты.
- Никотиновая кислота.
- Ингибиторы абсорбции ХС.
- Препараты, способствующие экскреции и катаболизму ХС.

Контроль эффективности назначения гиполипидемических препаратов. Объединенный комитет Европейского кардиологического общества, Европейского общества по атеросклерозу и Европейского общества по АГ, согласно III пересмотру Всероссийского научного общества кардиологов, предложили следующие целевые значения концентрации липидов, которых следует достигнуть при проведении первичной и вторичной профилактики атеросклероза: при первичной профилактике целевая концентрация ХС составляет <5 ммоль/л (195 мг/дл), ХС ЛПНП — <3 ммоль/л (100 мг/дл), при вторичной профилактике целевая концентрация ХС составляет <4,5 ммоль/л (175 мг/дл), ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

12.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТАТИНОВ

Наиболее высокой гипохолестеринемической активностью обладают статины. Первые из них были получены из плесневых культур (ловастатин), полусинтетическим (симвастатин, правастатин) и синтетическим путем (флувастатин, аторвастатин, розувастатин).

Фармакокинетика. Ловастатин и симвастатин — пролекарства; в печени из них образуются активными метаболитами соответствующие β-гидроксикислоты. Для правастатина и флувастатина дополнительной активации не требуется. Период полувыведения статинов из организма не превышает 2 ч, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых составляет более 12 ч, что объясняет как их более высокую активность по снижению концентрации ХС и ХС ЛПНП при одинаковых дозах, так и необхо-

димность регулярного контроля их безопасности. С учетом этих различий можно выбирать препарат и подбирать его дозу в зависимости от исходной концентрации липидов, а также сопутствующей патологии. Фармакокинетические свойства статинов приведены в табл. 12-7.

Таблица 12-7. Фармакокинетические свойства статинов

Основные свойства	Лова- статин	Симва- статин	Права- статин	Флува- статин	Аторва- статин	Розува- статин
Всасывание из желудочно-ки- шечного тракта, %	30	85	34	95–100	30	Гидро- филь- ный
Пресистемная элиминация, %	80–85	60	66	Высо- кая	Высо- кая	Высо- кая
Биодоступность, %	<5	<5	10–25	Низ- кая	14	20
Время достиже- ния максималь- ной concentra- ции, ч	2–4	1–2	0,7–1,5	0,7–1,5	6–7	8–9
Связывание с бел- ками крови, %	>95	>95	43–48	98	>98	90
$T_{1/2}$, ч	15	1–5	1–2,5	0,5	14	19
Выведение с жел- чью, %	70	87	50	95	98	>90

Фармакодинамика. Гипохолестеринемический эффект при приеме статинов проявляется сравнительно быстро. Они снижают синтез ХС и ЛПОНП в печени благодаря угнетению активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС на ранней стадии процесса. В результате концентрация ХС в клетках печени снижается и на некоторое время (несколько часов) в них увеличивается синтез ХС, что сопровождается более длительным (несколько суток) увеличением количества специфических рецепторов на мембране, которые связывают ХС ЛПНП и снижают его концентрацию в крови. Это способствует компенсаторному увеличению липопротеиновых рецепторов печени, что приводит к уменьшению концентрации ЛПНП, ЛПОНП и аполипопротеина в плазме из-за их печеночного катаболизма. В меньшей степени в крови снижается концентрация ТГ, а ЛПВП — повышается. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными

(нелипидными) эффектами, главные из которых — улучшение функционирования эндотелия, подавление воспалительной активности в сосудистой стенке: уменьшение процессов окисления ЛПНП, истощение и физико-химическая стабилизация липидного ядра атеросклеротической бляшки, ингибирование тромбообразования, уменьшение тромбогенного ответа, противовоспалительный эффект.

Большое значение имеет способность статинов при длительном приеме вызывать регресс атеросклеротической бляшки. Это было определено в нескольких исследованиях результатов назначения статинов по данным селективной коронарографии и внутрисосудистого УЗИ. Обычно статины назначают 1 раз в сутки вечером. Это обусловлено тем, что синтез ХС наиболее интенсивно происходит в ночное время. При назначении статинов в высокой дозе ее можно разделить на два приема (утро и вечер).

Лечение статинами должно быть многолетним, практически пожизненным, так как при их отмене клинический эффект быстро исчезает. Препараты безопасны, в том числе в отношении канцерогенности.

Назначение статинов в течение 5 лет и более ведет к снижению частоты осложнений ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25–40%. Максимальный гиполипидемический эффект при назначении статинов проявляется через 2–3 нед после начала приема.

Плейотропные эффекты. Для оригинальных препаратов описаны антиатерогенные плейотропные эффекты (не связанные с основным) (табл. 12-8).

Таблица 12-8. Плейотропные эффекты статинов

Острые	Ранние	Длительные
↓ Тканевого фактора коагуляции	↑ Эндотелиальной NO-синтаза и NO	Противовоспалительный Стабилизация бляшки
↓ Агрегации тромбоцитов	↓ Вязкости крови ↓ Ригидности эритроцитов	Антиоксидантный эффект ↓ Пенистых клеток ↓ АД
↓ Отторжения трансплантата		
Другие влияния	Транскрипция морфогенного белка кости антиканцерогенный эффект	

НЛР. Обычно пациенты хорошо переносят прием статинов. У 1–2% больных увеличивается активность печеночных трансаминаз без нарушения функций печени; у 10–11% — мышечной креатинкиназы (не более

чем в 3–5 раз), что может сопровождаться миалгией, редко — миопатией (у 0,1–0,2% больных) и повреждением мышечной ткани (рабдомиолиз). Кроме того, возможны диспепсические расстройства (запор, боли в животе, тошнота), головная боль, кожная сыпь. Рабдомиолиз (распад поперечно-полосатой мышечной ткани) проявляется, если не удалось вовремя диагностировать миопатию и лечение статином, вызвавшим миопатию, продолжалось. Рабдомиолиз — тяжелое, жизнеугрожающее осложнение приема статинов, проявляющееся миалгией, миопатией, мышечной слабостью. Оно сопровождается повышением активности КФК более 10 000 ЕД и увеличением концентрации креатинина. Пациентам с рабдомиолизом необходима срочная госпитализация. Для лечения рабдомиолиза применяют экстракорпоральные методы очистки крови — плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще наблюдается при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами. Причина более частого возникновения осложнений при таком сочетании обусловлена тем, что метаболизм ловастатина, симвастатина, аторвастатина происходит через изоформы 3A4 цитохрома P-450. Конкурентное связывание фермента приводит к увеличению концентрации статинов в плазме крови и к проявлению их миотоксических свойств.

По данным завершенных клинических исследований, статины — одни из самых безопасных классов ЛС. Прием статинов крайне редко может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови наблюдается у 1–5% больных. Если активность хотя бы одного из этих ферментов превышает в 3 раза верхние пределы лабораторной нормы, прием статина нужно прекратить. При меньшем повышении достаточно ограничиться снижением дозы препарата и, если активность ферментов не возвращается к норме, переходят на лечение другим статином.

Статины противопоказаны при активном гепатите и циррозе печени, увеличении активности трансаминаз, беременности и кормлении грудью, индивидуальной непереносимости.

Взаимодействие с другими ЛС. Один из путей печеночной биотрансформации большинства статинов осуществляется с помощью микросомального изофермента P-450 CYP3A4. 50–80% флувастатина подвергается биотрансформации с помощью изофермента CYP2C9. Конкуренция с другими ЛС на уровне ферментативных реакций может привести к увеличению концентрации статинов в крови и усилению побочных реакций.

Лекарственные взаимодействия: симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин в сочетании с фибратами, а также циклоспори-

ном, эритромицином, иммунодепрессантами, никотиновой кислотой могут вызывать острый некроз скелетных мышц и острую почечную недостаточность (ОПН). Статины усиливают эффекты варфарина и дигоксина, что обуславливает необходимость более строгого контроля назначения этих препаратов, для розувастатина характерно отсутствие клинически значимых взаимодействий с фенофибратом, дигоксином, препаратами, подвергающимися биотрансформации с помощью системы цитохрома Р-450 (3А4), такими, как флуконазол и кетоконазол. Ранитидин и омепразол могут повысить биодоступность статинов. Умеренно значимые взаимодействия отмечаются с антацидами (уменьшение действия розувастатина на 50%), эритромицин незначительно уменьшает концентрацию розувастатина в плазме. Клинически значимые взаимодействия выявлены с гемфиброзилом — увеличение концентрации розувастатина в плазме в 2 раза. Циклоспорин в 7 раз увеличивает концентрацию розувастатина в плазме, а при сочетании с варфарином выявлено увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

12.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФИБРАТОВ

Фибраты — первые эффективные гипохолестеринемические средства, которые начали применять для лечения атеросклероза. В настоящее время выделяют два поколения препаратов: к первому относят клофибрат® (в настоящее время снят с регистрации в связи с проблемами безопасности), а ко второму — все остальные фибраты: фенофибрат, безафибрат®, ципрофибрат, гемфиброзил.

Фармакокинетика. Фармакокинетические свойства фибратов представлены в табл. 12-9.

Таблица 12-9. Фармакокинетические свойства фибратов

Основные свойства	Фенофибрат	Гемфиброзил
Всасывание из желудочно-кишечного тракта, %	30	90
Время достижения максимальной концентрации, ч	4–8	1–2
Связывание с белками крови, %	95	95
$T_{1/2}$, ч	20–25	1,5

Фармакодинамика. Механизм гипохолестеринемического действия фибратов заключается в угнетении синтеза в печени и поступления в кровь ЛПОНП, увеличении числа липопротеиновых рецепторов и стимуляции эндоцитоза ЛПНП печенью, ингибировании синтеза ХС на стадии образования мевалоновой кислоты (активность процесса невысока), повышение активности липопротеинлипазы эндотелия. В результате в крови снижается концентрация ЛПОНП и ЛПНП. При длительном приеме фибратов включаются дополнительные механизмы их антиатеросклеротического действия: увеличивается концентрация ЛПВП в плазме, уплотняются атеросклеротические бляшки в стенке сосудов, что приводит к увеличению их просвета. Положительной стороной действия фибратов считают также улучшение реологических параметров крови благодаря антиагрегантной активности. Препараты этой группы назначают длительно (до нескольких лет). Фибраты — агонисты подкласса ядерных рецепторов (активируемых пролифератором пероксисом — PPAR α), содержащих набор ферментов, активация которых ведет к интенсификации процессов в ядре клетки, регулирующих синтез ряда функционально важных белков системы ЛП. Реализация этих механизмов приводит к активации постгепариновой и печеночной липопротеинлипаз, ферментов, катализирующих гидролиз ТГ в хиломикронах, ЛПОНП и ЛПНП, что ведет к снижению их концентрации в сыворотке крови. Прием фибратов сопровождается достоверным увеличением ХС ЛПВП из-за усиления синтеза их основных апопротеинов АI и АII. Режим дозирования фибратов представлен в табл. 12-10.

Таблица 12-10. Режим дозирования фибратов

Препарат	Доза и кратность назначения
Гемфиброзил	600 мг — 2 раза в сутки
Ципрофибрат (липанор*)	100 мг — 1–2 раза в сутки
Фенофибрат (трайкор*)	145 мг — 1 раз в сутки

Фибраты лучше назначать с утренним приемом пищи из-за того, что синтез ЛП, богатых ТГ, более интенсивно происходит в утренние часы.

НЛР отмечают у 2–15% больных, наиболее часто: диспепсические расстройства (тошнота, диарея) и кожные высыпания; значительно реже встречаются сонливость, лейкопения, холестаза, миозиты, образование камней в желчном пузыре.

Взаимодействие с другими ЛС. При сочетании фибратов со статинами повышается риск развития миопатии. При необходимости такого сочетания нужно контролировать активность печеночных ферментов и КФК не реже 1 раза в месяц.

Согласно ежегодному отчету FDA по мониторингу безопасности сочетания фибратов со статинами, наименьшей опасностью развития НЛР обладает фенофибрат.

12.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Фармакокинетика. Никотиновая кислота быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, выделяется с мочой в неизменном виде или в форме метаболитов. В РФ применяют пролонгированный препарат никотиновой кислоты — эндурацин^а, в котором активное вещество фиксировано на восковидной матрице, что обеспечивает медленное нарастание концентрации препарата в крови (табл. 12-11).

Основное показание к назначению никотиновой кислоты — комбинированная ГЛП, а также повышение концентрации ТГ в сочетании с низким ХС ЛПВП.

Таблица 12-11. Режим дозирования никотиновой кислоты

Препарат	Доза и кратность применения
Никотиновая кислота	2–4 г — 2–3 раза в сутки
Эндурацин ^а	0,5 г — 3 раза в сутки

Фармакодинамика. Никотиновая кислота в высоких дозах обладает гиполипидемическим действием, в большей степени снижая концентрацию ТГ, в меньшей — общий ХС и ХС ЛПНП, а также значительно увеличивая концентрацию ХС ЛПВП. Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени и частично блокирует высвобождение жирных кислот из жировой ткани. Препарат снижает концентрацию в плазме крови всех фракций атерогенных ЛП: в большей степени ЛПОНП, в меньшей — ЛПНП и ЛПВП. Снижение концентрации ТГ начинается с 1–4-х суток приема препарата, а ХС — на 5–7-е сутки. В основе механизма действия никотиновой кислоты лежат угнетение тканевого липолиза: она повышает в клетках активность фосфодиэстеразы, что приводит к снижению внутриклеточной концентрации

цАМФ и активности внутриклеточной липазы, как следствие происходит уменьшение транспорта жирных кислот в печени с последующим уменьшением синтеза ТГ и ЛПОНП. Концентрация ЛПВП в крови повышается из-за замедления их катаболизма.

НТР. В качестве гиполипидемического средства никотиновую кислоту назначают в дозе 2–6 г/сут, обуславливающей выраженные побочные эффекты, сдерживающие ее применение. При приеме никотиновой кислоты характерны гиперемия кожи (синдром воспаления), зуд, диспепсические расстройства (рвота, диарея), образование язв в желудке, гипергликемия, гиперурикемия, а также отмечается гепатотоксическое действие. При длительном назначении никотиновой кислоты чаще возникают аритмии. Прием этого препарата нередко сопровождается побочными явлениями в виде гиперемии лица и верхней половины туловища с ощущением жара и приливов. Реакция обусловлена высвобождением простагландинов. Эти эффекты никотиновой кислоты можно ослабить постепенным титрованием дозы и назначением ацетилсалициловой кислоты в дозе 250 мг за 30 мин до ее приема. Принимать никотиновую кислоту рекомендуют одновременно с пищей. При лечении эндурацином⁴ указанные кожные реакции возникают реже. Из других побочных явлений возможны боли в животе, очень редко — печеночная недостаточность, которая проявляется выраженным увеличением активности печеночных ферментов и печеночной комой. Лучшая профилактика этого осложнения — периодический контроль активности АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

Особую осторожность следует соблюдать при сочетании никотиновой кислоты со статинами или фибратами. Противопоказанием к назначению никотиновой кислоты считают подагру. Назначение никотиновой кислоты также не рекомендуют больным СД и МС из-за возможного развития гипергликемии или повышения толерантности к глюкозе.

12.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ ВСАСЫВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ

Фармакодинамика. Эзетимиб относится к новому классу гиполипидемических препаратов, блокирующих абсорбцию ХС в тонкой кишке. Основное место действия эзетимиба и его производного глюкуроида —

ворсинчатый эпителий щеточной каймы тонкой кишки. Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС (как пищевого, так и в составе желчных кислот) ведет к снижению концентрации ХС в гепатоцитах.

Эзетимиб при монотерапии в стандартной дозе 10 мг/день снижает концентрацию ХС ЛПНП не более чем на 17–18%. Он находит все более широкое применение в сочетании с различными статинами. При этом эффект по снижению концентрации ХС и ХС ЛПНП очень высок благодаря одновременному ингибированию всасывания ХС в кишечнике и синтеза ХС в печени. Добавление стандартной дозы эзетимиба к лечению статинами соответствует увеличению дозы статина в 3–4 раза. Параметры безопасности сочетания симвастатина с эзетимибом соответствуют таковым для статинов.

НЛР. Эзетимиб хорошо переносится. В редких случаях его прием может сопровождаться болями в спине, артралгией, слабостью, увеличением активности сывороточных трансаминаз. Эзетимиб нельзя назначать (также в сочетании со статинами) больным с увеличением активности печеночных ферментов в 3 раза и при острых заболеваниях печени. Сочетание с циклоспорином не рекомендовано.

12.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ω -3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Фармакодинамика. Использование ω -3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для профилактики развития ИБС основано на многочисленных данных эпидемиологических исследований северных народов (эскимосов Гренландии, жителей побережья Чукотки), рацион которых традиционно включает в себя большое количество океанической рыбы и морских животных, обеспечивая потребление до 13 г/сут длинноцепочечных ω -3-ПНЖК: эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислота. При этом спектр липидов сыворотки крови отличался от такового жителей европейских народов более низкой концентрацией ТГ, ХС и более высокой концентрацией ХС ЛПВП. ω -3-ПНЖК в дозе 2–4 г/сут длительно применяли только в качестве биологически активных добавок, представляющих собой капсулированный рыбий жир или его экстракты, содержащие не более 30% ЭПК и ДГК. В настоящее время появились лекарственные препараты, содержащие очищенные и концентрированные ω -3-ПНЖК: в частности, одна капсула омакор® содержит 840 мг (84%) длинноцепочечных ЭПК и ДГК.

Одним из первых обнаруженных эффектов ω -3-ПНЖК было уменьшение концентрации ТГ в сыворотке крови, которое проявляется при ежедневном приеме в дозе 2–4 г. Обычно их применяли и применяют для лечения ГЛП IV и V типа. При наличии ЭПК и ДГК в мембране клеток они оказывают антиаритмогенный эффект с существенным снижением риска внезапной кардиальной смерти. Это связано с проявлениями свойств омакора[®] по электрической стабилизации кардиомиоцитов и способностью благодаря этому противостоять аритмогенным влияниям. Длительное назначение омакора[®] в дозе 1 г/сут способствует не только формированию мембранных депо, но и увеличению концентрации свободных ω -3-ПНЖК в плазме. При достижении определенной концентрации свободных ЭПК и ДГК в крови (более 4,5%) в условиях ишемии уже не требуется мобилизация ПНЖК из клеточных мембран.

12.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЕКВЕСТРАНТОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

В настоящее время секвестранты желчных кислот (коlestирамин[®]) имеют историческое значение как ионообменные смолы, связывающие в кишечнике желчные кислоты — продукты превращения ХС в печени, которые выводятся из организма, благодаря чему концентрация ХС в сыворотке крови снижается. В настоящее время данная группа ЛС не применяется.

12.8. КОМБИНИРОВАННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Сочетания гиполипидемических препаратов применяют при тяжелой ГЛП или для коррекции липидного спектра. Так, у пациентов с сочетанной гиперхолестеринемией фибраты, нормализуя уровень ТГ и ХС ЛПВП, могут повысить концентрацию ЛПНП. В этом случае рационально сочетание фибратов с никотиновой кислотой или статинами (табл. 12-12).

При неэффективности двух гиполипидемических препаратов в рефрактерных к лечению случаях возможно использование сочетания из трех препаратов, например статинов с ингибиторами всасывания ХС и никотиновой кислотой.

Таблица 12-12. Рациональные сочетания гиполипидемических препаратов

Тип ГЛП	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда	Сочетания препаратов
Гиперхолестеринемия (IIa тип)	Статины	Эзетимиб, препараты никотиновой кислоты	Статин + эзетимиб
Комбинированная ГЛП (ХС↑, ТГ↑) (IIb, III, V тип)	Статины, фибраты	Препараты никотиновой кислоты, ω-3-ПНЖК	Статин + фибрат или фибрат + эзетимиб
Гипертриглицеридемия (I, IV тип)	Фибраты, препараты никотиновой кислоты	ω-3-ПНЖК, статины	Фибрат + статин

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Нарушения ритма сердца могут осложнять течение сердечно-сосудистых, а также других заболеваний. Их лечение определяется целым рядом факторов. У некоторых пациентов с органическими заболеваниями сердца нарушения ритма могут стать причиной смерти. В РФ от внезапной смерти погибают 250–300 тыс. человек, 80% из них — от аритмогенной смерти. Аритмии способны существенно снижать качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за нарушений гемодинамики, психологического дискомфорта и необходимости постоянного приема антиаритмических препаратов.

Нарушения ритма сердца развиваются в результате врожденных или приобретенных нарушений электрических свойств миокардиоцитов.

13.1. ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК СЕРДЦА

Электрические свойства клеток миокарда иллюстрирует потенциал действия (ПД). Он формируется в результате функционирования ионных каналов, которые активируются в строго определенной временной последовательности и формируют фазы потенциала действия (рис. 13-1).

Представленная на рисунке форма ПД характерна для клеток проводящей системы сердца и сократительного миокарда предсердий и желудочков. Фазы обозначены на рисунке цифрами. Фаза 0 — быстрая деполяризация клеточной мембраны, обусловленная входящим током ионов натрия через специфические натриевые каналы. Под влиянием электрического потенциала они переходят в активное состояние и способны пропускать ионы натрия. Скорость деполяризации сердечной клетки определяется скоростью деполяризации соседней сердечной клетки. Такая последовательная активация обуславливает скорость распространения импульса в миокарде.

Фаза 1 — короткий начальный период реполяризации, вызванный выходящим из клетки током ионов калия.

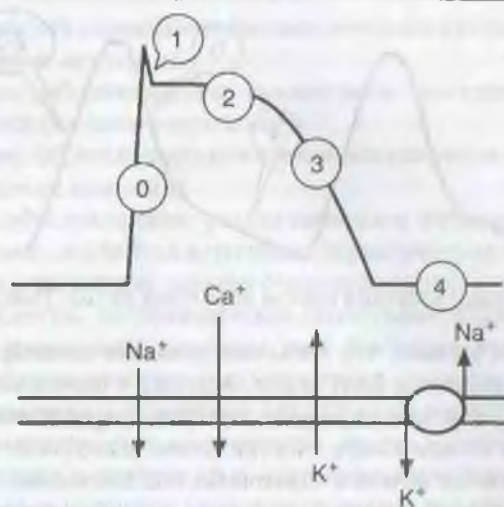


Рис. 13-1. Основные ионные токи. Пояснения в тексте

Фаза 2 — период медленной реполяризации (плато), обусловленный медленным движением ионов кальция внутрь клетки через кальциевые каналы.

Фаза 3 — период быстрой реполяризации, во время которой ионы калия выходят из клетки. Во время периода реполяризации клетка не может ответить электрическим возбуждением на стимул. Этот феномен известен как рефрактерность, а временной промежуток от окончания фазы деполяризации до окончания фазы реполяризации определяется как рефрактерный период.

Фаза 4 — полная реполяризация или потенциал покоя. Во время этой фазы восстанавливаются исходные ионные концентрации по обе стороны клеточной мембраны. При этом с помощью системы взаимодействующих ионных насосов ионы калия перемещаются обратно внутрь клетки, а ионы натрия и кальция выходят из клетки.

В сердце также имеются клетки, способные спонтанно генерировать электрические импульсы, которые активируют клетки проводящей системы и сократительного миокарда предсердий и желудочков. Эти клетки получили название водителей ритма, или пейсмекерных. Их потенциал действия отличается от потенциала действия других клеток миокарда (рис. 13-2). В клетках-водителях ритма СА-узла, в отличие от клеток сократительного миокарда, во время фазы покоя (4) потенциал не остается стабильным. Он постепенно увеличивается до определен-

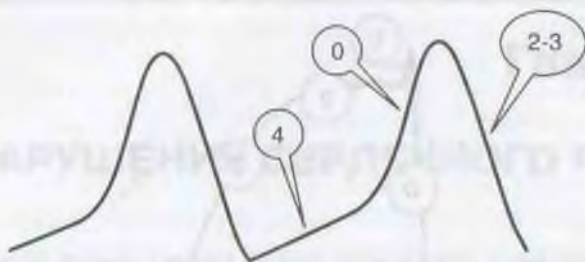


Рис. 13-2. Потенциал действия клеток водителей ритма. Пояснения в тексте

ного порогового уровня, что вызывает развитие деполяризации. Такое изменение потенциала в фазу покоя, ведущее к появлению спонтанной деполяризации, считают основой способности пейсмекерных клеток самостоятельно генерировать электрические импульсы. Скорость диастолических ионных потоков изменяется под влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы, что обеспечивает изменение скорости образования импульсов и частоты ритма.

С биофизической точки зрения сердце представляет собой сложный электромеханический насос, который должен снабжать кровью органы и ткани не только в покое, но и в условиях стресса или физической нагрузки. Для более оптимальной работы сердца и синхронизации его различных отделов существует управление с помощью электрической системы, представленной синоатриальным (СА) узлом, проводящими предсердными путями, АВ-узлом, пучком Гиса и волокнами Гиса–Пуркинье. Генерация импульсов в СА-узле обеспечивает последовательную активацию предсердий, затем импульс «задерживается» в атриовентрикулярном узле, что позволяет сократиться предсердиям и обеспечить максимальное заполнение желудочков. Затем импульс распространяется по пучку Гиса, его ветвям и волокнам Гиса–Пуркинье на сократительный миокард, обеспечивая последовательное сокращение различных отделов и слоев миокарда, показывая оптимальный сердечный выброс.

Аритмии, нарушая нормальное распространение электрического импульса по миокарду, снижают эффективность работы сердца.

13.2. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АРИТМИЙ

Механизмы развития аритмий можно классифицировать следующим образом:

- аритмии, обусловленные патологическим автоматизмом (автоматические аритмии);
- аритмии, обусловленные механизмом повторного входа возбуждения («*re-entry*» аритмии);
- аритмии, обусловленные появлением следовых деполяризаций (триггерные аритмии).

Аритмии, обусловленные патологическим автоматизмом, возникают в ситуации, когда под влиянием определенных причин (гипоксии, ишемии, высокого симпатического тонуса, электролитного дисбаланса) клетки, не обладающие свойствами водителей ритма — предсердий, проводящей системы или миокарда желудочков, приобретают свойство спонтанно генерировать импульсы. Обычно это связано с появлением в клетках аномальных ионных токов в фазу покоя с возникновением спонтанной диастолической деполяризации, что приводит к генерации импульсов клетками, не обладающими в нормальных условиях свойствами водителей ритма.

Аритмии, обусловленные механизмом *re-entry*, считают наиболее распространенными. В упрощенном виде механизм *re-entry* можно представить следующим образом (рис. 13-3).

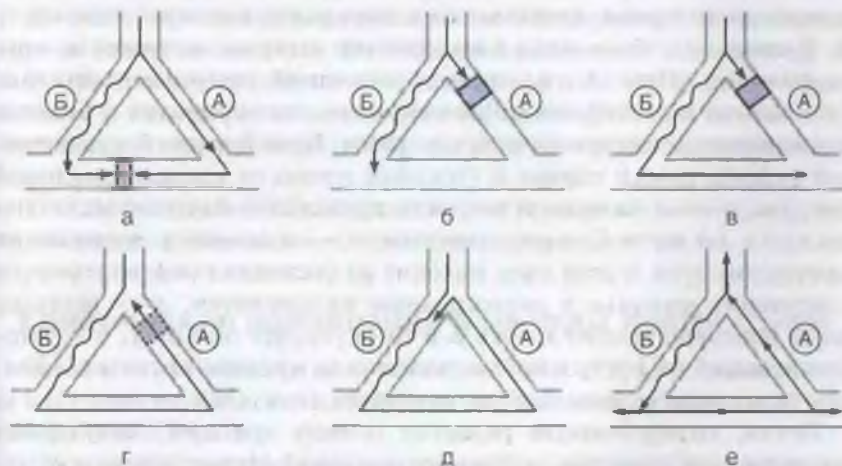


Рис. 13-3. Развитие аритмии по механизму повторного входа. Пояснения в тексте

Для развития *re-entry* аритмий необходимы определенные условия.

- Наличие двух параллельных путей (А и Б), которые соединяются с помощью проводящей ткани с формированием замкнутого электрического контура.

- Эти проводящие пути должны иметь различные электрофизиологические характеристики. Один из этих путей (А) характеризуется быстрым проведением импульса и более длинным рефрактерным периодом («быстрый»). Второй путь (Б) должен иметь медленную скорость проведения, но короткий рефрактерный период («медленный»).
- Наличие преждевременного иницирующего импульса, вступающего в круг циркуляции в строго определенный временной промежуток. Этот временной промежуток определяется различием в длительности рефрактерных периодов быстрого и медленного путей и обозначается как зона тахикардии.
- Достаточно высокая скорость циркуляции импульса по кругу, поскольку очередной импульс, генерируемый вышележащим водителем ритма, способен блокировать циркуляцию.
- Возможность беспрепятственного распространения циркулирующего импульса за пределы круга для активации остальных отделов сердца.

Этапы развития аритмий по механизму *re-entry* (обозначены на рис. 13-3 буквами): а — очередной синусовый импульс проводится по пути А и Б с разной скоростью, но фронты возбуждения «сталкиваются» на уровне анастомозов и циркуляции импульса по кругу не происходит; б — преждевременный импульс вступает в круг циркуляции. Путь А уже провел очередной синусовый импульс и находится в состоянии рефрактерности, что приводит к блокаде проведения преждевременного импульса. Путь Б имеет более короткий рефрактерный период и способен провести преждевременный импульс; в — из-за низкой скорости проведения импульс медленно движется по пути Б и анастомозам; г — к моменту достижения импульсом пути А этот путь выходит из состояния рефрактерности и проводит импульс в ретроградном направлении; д — импульс вновь повторно входит в путь Б и циркулирует по кругу; е — циркулирующий по кругу импульс выходит за пределы круга и активизирует остальные отделы сердца, становясь водителем ритма.

Петли, определяющие развитие *re-entry* аритмий, могут быть как врожденными, так и приобретенными. Наджелудочковые *re-entry* тахикардии часто связаны с наличием врожденных дополнительных проводящих путей или продольной диссоциацией АВ-узла на два канала с различными электрофизиологическими свойствами. Желудочковые *re-entry* аритмии обычно развиваются в результате заболеваний, приводящих к поражению миокарда. Петли *re-entry* в желудочках возникают в тех областях, где нормальная ткань

соседствует с участками фиброзной ткани, появившейся после ИМ или кардиомиопатии.

Триггерные аритмии возникают в результате появления в фазу быстрой реполяризации или в ранний период фазы покоя положительно направленных «выступов» потенциала действия, получивших название ранних или поздних следовых деполяризаций (рис. 13-4).

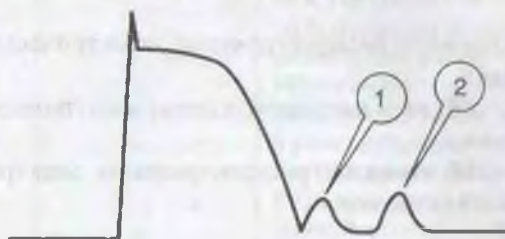


Рис. 13-4. Ранние (1) и поздние (2) следовые деполяризации

В случаях, когда амплитуда следовых деполяризаций достигает определенной пороговой величины, происходит генерация импульсов путем активации натриевых каналов.

Ранние следовые деполяризации отмечаются при врожденных электрических аномалиях, приводящих к удлинению интервала $Q-T$, или в результате воздействия препаратов, в том числе и антиаритмических, которые также удлиняют интервал $Q-T$ при воздействии на миокард катехоламинов, ишемии, при уменьшении концентрации калия в крови.

Поздние следовые деполяризации могут вызывать передозировка сердечными гликозидами, катехоламинами или ишемия.

Клинические проявления и методы диагностики

Клиническая картина аритмий определяется ЧСС во время эпизода нарушения ритма, его длительностью и состоянием сократительной функции сердца.

Проявления аритмий включают в себя ощущение сердцебиения или перебоев в работе сердца, обморочные или предобморочные состояния, симптомы сердечной недостаточности — одышку, хрипы в легких, снижение АД. У некоторых пациентов эпизоды аритмий протекают практически бессимптомно.

Ведущий метод диагностики аритмий — ЭКГ.

Регистрация ЭКГ с поверхности тела осуществляется с помощью системы электродов, которые формируют электрокардиографические отведения. Рисунок ЭКГ в различных отведениях несколько различается, но в норме содержит определенные компоненты, которые отражают последовательную активацию различных отделов сердца.

- Начальная часть зубца *P* отражает генерацию импульса в синусовом узле.
- Зубец *P* отражает распространение электрического импульса на предсердия.
- Сегмент *PQ* (*PR*) отражает прохождение электрического импульса через АВ-узел.
- Комплекс *QRS* отражает распространение электрического возбуждения на желудочки.
- Сегмент *ST*.
- Зубец *T* отражает процесс реполяризации желудочков.
- Интервал *T-P* — период электрической диастолы.

Существенное значение имеет оценка длительности интервала *Q-T*, который измеряется от начала комплекса *QRS* до окончания зубца *T*.

С помощью ЭКГ в большинстве случаев можно установить локализацию источника аритмии, ЧСС, а в ряде случаев предположить наиболее вероятный механизм развития.

Клинические и ЭКГ-симптомы аритмий представлены в табл. 13-1.

Таблица 13-1. Клинические и ЭКГ-симптомы аритмий

Аритмия	Источник возникновения	Клинические и ЭКГ-симптомы
Наджелудочковые экстрасистолы	Миокард предсердий, АВ-узел	Возникновение внеочередного комплекса <i>QRS</i> , аналогичного таковому при синусовом ритме. Если внеочередному комплексу <i>QRS</i> предшествует зубец <i>P</i> , отличный от зубца <i>P</i> синусового происхождения, то экстрасистолу считают предсердной, если зубца <i>P</i> нет, то экстрасистола — узловая. Субъективно — ощущение перебоев в работе сердца
Наджелудочковая тахикардия	СА-узел, миокард предсердий, АВ-узел	Приступ сильного ровного сердцебиения. Могут отмечаться признаки сердечной недостаточности, снижение АД, ангинозные боли в грудной клетке, при очень высокой

Продолжение табл. 13-1

Аритмия	Источник возникновения	Клинические и ЭКГ-симптомы
		<p>ЧСС — обмороки. На ЭКГ отмечают-ся комплексы <i>QRS</i>, соответствующие таковым при синусовом ритме. Если ЧСС составляет 90–140 в минуту, то тахикардию называют непароксизмальной, а если ЧСС превышает 140 в минуту — пароксизмальной. Если зубец <i>P</i> похож на синусовый и расположен перед комплексом <i>QRS</i>, то тахикардию называют синусовой. Если комплексу <i>QRS</i> предшествует зубец <i>P</i>, отличный от зубца <i>P</i> синусового происхождения, то тахикардию называют предсердной. Если зубца <i>P</i> нет или он расположен позади комплекса <i>QRS</i> и отличается от зубца <i>P</i> синусового происхождения, то тахикардия узловая</p>
Мерцательная аритмия	Миокард предсердий	<p>Ощущение перебоев в работе сердца, сердцебиение. Могут отмечаться признаки сердечной недостаточности, снижение АД, ангинозные боли. В анамнезе обычно отмечается заболевание сердца (клапанный порок, ИБС, дилатационная кардиомиопатия) или АГ. На ЭКГ — абсолютная нерегулярность ритма, при этом комплексы <i>QRS</i> аналогичны таковым при синусовом ритме. Зубцы <i>P</i> отсутствуют, вместо них часто регистрируются волны фибрилляции предсердий</p>
Желудочковая экстрасистолия	Волокна Гиса—Пуркинье, миокард желудочков	<p>Ощущение перебоев в работе сердца. Возникновение внеочередного комплекса <i>QRS</i>, существенно отличающегося от комплексов <i>QRS</i> при синусовом ритме. Перед внеочередным комплексом <i>QRS</i> отсутствует зубец <i>P</i>, а сам <i>QRS</i> уширен и деформирован</p>

Окончание табл. 13-1

Аритмия	Источник возникновения	Клинические и ЭКГ-симптомы
Желудочковая тахикардия	Волокна Гиса—Пуркинье, миокард желудочков	Приступ сильного ровного сердцебиения. Могут отмечаться признаки сердечной недостаточности и снижение АД, обморочные и предобморочные состояния. В анамнезе, как правило, имеется заболевание сердца (перенесенный ИМ, дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия). На ЭКГ: комплексы <i>QRS</i> , существенно отличающиеся от таковых при синусовом ритме. Если ЧСС составляет 90—140 в минуту, то ее называют непароксизмальной, если ЧСС составляет более 140 в минуту — пароксизмальной. Могут регистрироваться синусовые зубцы <i>P</i> , не связанные с <i>QRS</i> и следующие в своем ритме, а также единичные синусовые сокращения или комплексы <i>QRS</i> , промежуточной формы между <i>QRS</i> при синусовом ритме и желудочкового происхождения

Для диагностики аритмий можно использовать и другие методы, основанные на регистрации электрической активности сердца. Среди них можно выделить длительное амбулаторное мониторирование ЭКГ по Холтеру, регистрацию ЭКГ во время тестов с физической нагрузкой, инвазивные внутрисердечные исследования, а также методы, позволяющие вызвать суправентрикулярные или желудочковые тахикардии (программируемая стимуляция предсердий или желудочков).

Классификация аритмий

Классификация наиболее распространенных аритмий по механизму развития и локализации представлена в табл. 13-2.

Таблица 13-2. Классификация наиболее распространенных аритмий по механизму развития и локализации

Основной механизм	Предсердные аритмии	Желудочковые аритмии
Патологический автоматизм	Предсердные тахикардии, связанные с острыми состояниями (ишемия и ИМ, электролитный дисбаланс, гипоксия, нарушения кислотно-основного равновесия, повышение симпатического тонуса)	Желудочковые тахикардии, связанные с острыми состояниями (ишемия и ИМ, электролитный дисбаланс, гипоксия, нарушения кислотно-основного равновесия, повышение симпатического тонуса)
Механизм <i>re-entry</i>	Синоатриальная реципрокная тахикардия, внутрипредсердная реципрокная тахикардия, трепетание и фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, реципрокная тахикардия типа макро <i>re-entry</i>	Желудочковые тахикардии, связанные с органическими заболеваниями сердца (перенесенный ИМ, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия)
Триггерные аритмии	Предсердная тахикардия при дигиталисной интоксикации, некоторые многофокусные предсердные тахикардии	ЖТ типа пирует, катехолазависимая ЖТ типа пирует

Основные цели лечения аритмий

При заболеваниях сердца (в основном при органических поражениях: перенесенном ИМ, дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии, поражении сердца при АГ) самая частая причина смерти — внезапная коронарная смерть (ВКС). Основная причина ВКС — желудочковые тахикардии, переходящие в ФЖ с последующей остановкой сердца. Главной задачей лечения этой категории пациентов считают снижение риска ВКС и увеличение продолжительности жизни.

Целью лечения аритмий являются: 1) уменьшение симптомов аритмий; 2) устранение гемодинамических нарушений; 3) улучшение прогноза и качества жизни; 4) предотвращение внезапной смерти.

Некоторые аритмии (обычно наджелудочковые), особенно у пациентов без органических заболеваний сердца, не представляют угрозы для жизни. В то же время пароксизмы таких аритмий могут требовать госпитализации, ограничивают физическую активность или вызы-

вают симптомы сердечной недостаточности. В этом случае целью лечения аритмии считают улучшение качества жизни больных.

Методы лечения

Методы лечения аритмий могут быть как фармакологическими, так и нефармакологическими. Для фармакологического лечения применяют препараты, обладающие способностью изменять электрофизиологические свойства клеток миокарда и влиять на электрофизиологические нарушения, лежащие в основе развития аритмий. Эти препараты объединены в класс антиаритмических препаратов. Кроме того, при лечении аритмий эффективны препараты, влияющие на состояния, которые запускают аритмии, — ишемию миокарда, высокий симпатический тонус, например БАБ. Для лечения аритмий также могут быть эффективны препараты, которые воздействуют на патологические процессы в миокарде, приводящие к развитию аритмий (патологическое ремоделирование миокарда при инфаркте или кардиомиопатиях), — например, БАБ, ИАПФ, БРА, статины.

Для нефармакологического лечения аритмий в основном используют электрические методы лечения (электростимуляция, кардиоверсия, радиочастотная абляция очага аритмий) и имплантацию дефибриллятора-кардиовертера.

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) — портативное устройство, обычно имплантируемое под грудную мышцу. Трансвенозный электрод при этом расположен в правом желудочке. ИКД способен распознавать желудочковые тахикардии и купировать их нанесением шокового импульса. ИКД чаще всего применяют для лечения желудочковых тахикардий и профилактики ВКС.

13.3. КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

К антиаритмическим препаратам (ААП) относят ЛС, изменяющие электрические свойства клеток миокарда. Основной механизм действия ААП — воздействие на ионные токи и каналы, участвующие в формировании потенциала действия. Кроме того, некоторые ААП обладают дополнительной фармакологической активностью, которая может обуславливать дополнительное антиаритмическое действие препарата или развитие ИЛР.

Согласно общепринятой классификации, предложенной *Vaughan — Williams* (1969), выделяют следующие классы ААП.

Класс I. Блокаторы натриевых каналов.

Класс IA. Препараты этого класса блокируют натриевые каналы, что приводит к замедлению скорости деполяризации. Кроме того, эти ЛС обладают способностью к частичной блокаде калиевых каналов, что приводит к умеренному удлинению реполяризации (рис. 13-5).

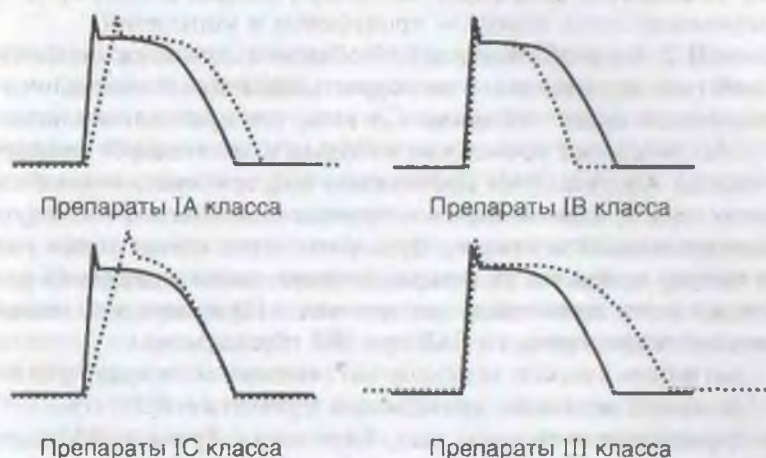


Рис. 13-5. Влияние антиаритмических препаратов на потенциал действия

Изменения ПД под влиянием препаратов IA класса приводят к замедлению скорости распространения импульса и некоторому увеличению рефрактерного периода. Эти эффекты реализуются как в предсердной, так и в желудочковой ткани, следовательно препараты IA класса имеют потенциальную эффективность как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях. Эти ЛС представлены хинидином, прокаинамидом и дизопирамидом®.

Класс IB. Препараты этого класса обладают умеренной способностью блокировать натриевые каналы. Такой эффект при нормальной частоте ритма почти не проявляется, но существенно возрастает при высокой ЧСС или в условиях ишемии. Основной электрофизиологический эффект этой группы препаратов связан со способностью уменьшать продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода. Действие препаратов IB класса реализуется преимущественно в миокарде желудочков, из-за чего эти ЛС обычно используют для лечения желудочковых аритмий. Препараты IB класса представлены лидокаином, мексилетином® и фенитоином.

Класс IC. Препараты этого класса являются активными блокаторами натриевых каналов, что обеспечивает их выраженное влияние на скорость деполяризации и проведения импульса. Влияние этих препаратов на реполяризацию и рефрактерность незначительно (см. рис. 13-5). Препараты IC класса оказывают практически одинаковое влияние на предсердную и желудочковую ткани и эффективны как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях. Представители этого класса — пропафенон и морацизин.

Класс II. β -Адреноблокаторы. БАБ обладают способностью блокировать действие катехоламинов на скорость спонтанной диастолической деполяризации водителей ритма СА-узла, что приводит к снижению ЧСС. БАБ замедляют проведение импульса и увеличивают рефрактерный период АВ-узла. БАБ эффективны при аритмиях, возникающих в отделах сердца, находящихся под прямым симпатическим контролем, и наджелудочковых аритмиях. Препараты этого класса также уменьшают частоту генерации импульсов эктопическими водителями ритма. БАБ чаще всего применяют для лечения желудочковых тахикардий. Механизмы эффективности БАБ при ЖТ обусловлены:

- антиишемической активностью (ишемия миокарда — важный пусковой механизм, приводящий к развитию ЖТ);
- торможением базовых патологических процессов, лежащих в основе структурно-функциональной перестройки миокарда у пациентов органическими заболеваниями сердца.

Класс III. Блокаторы калиевых каналов. Основное электрофизиологическое свойство препаратов этого класса — блокада калиевых каналов и замедление калиевого тока, что приводит к увеличению продолжительности реполяризации. Эти ЛС незначительно влияют на скорость деполяризации и проведения импульса, но увеличивают рефрактерные периоды в предсердной и желудочковой ткани. Препараты этого класса эффективны как при суправентрикулярных, так и желудочковых аритмиях. Представители: амиодарон, соталол и дронадарон.

Класс IV. Блокаторы медленных кальциевых каналов. Препараты этой группы (верапамил и дилтиазем) блокируют медленные кальциевые каналы, определяющие скорость деполяризации СА- и АВ-узлов. БМКК подавляют автоматизм, замедляют проведение и увеличивают их рефрактерность. Эти ЛС особенно эффективны при суправентрикулярных *re-entry* аритмиях, когда круг циркуляции импульса включает в себя ткани АВ-узла. Патологические кальциевые токи могут показывать развитие следовых деполяризаций и аритмий, обусловленных триггерным механизмом. Это факт определяет успешное

применение БМКК для лечения этих аритмий, в частности триггерных желудочковых тахикардий.

13.4. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АРИТМИЙ

Обычно нарушения автоматизма развиваются при острых состояниях — ишемии миокарда, нарушении электролитного баланса, высоком симпатическом тоне, нарушении кислотно-основного равновесия. Эффективность ААП при лечении таких аритмий невысока. Основная задача лечения нарушений автоматизма — устранение и коррекция факторов, вызывающих их развитие.

Для эффективного лечения *re-entry* аритмий необходимо изменить электрофизиологические свойства путей, по которым циркулирует импульс. При этом ААП позволяют воздействовать как на скорость проведения импульса, так и на длительность рефрактерных периодов путей циркуляции импульса.

Изменять скорость проведения импульса способны препараты IA, IC классов, БМКК и БАБ (в тканях АВ-узла), а изменять длительность рефрактерных периодов способны препараты IB (уменьшение продолжительности), а также IA и III класса (увеличение продолжительности).

Механизм влияния ААП на *re-entry* аритмии представлен на рис. 13-6–13-9.

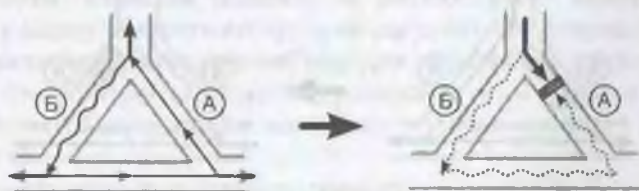


Рис. 13-6. Механизм купирования *re-entry* аритмий антиаритмическими препаратами, уменьшающими скорость деполяризации

Механизм действия препаратов, замедляющих скорость деполяризации (IA, IB, IC классов, БМКК и БАБ), связан с выраженным замедлением скорости проведения импульса по «медленному» (Б) и «быстрому» (А) путям. Существенное снижение скорости циркуляции импульса позволяет вступить в круг импульсу из других источ-

ников автоматизма (чаще всего из СА-узла), столкновение импульсов прекращает циркуляцию и купирует *re-entry* аритмию.

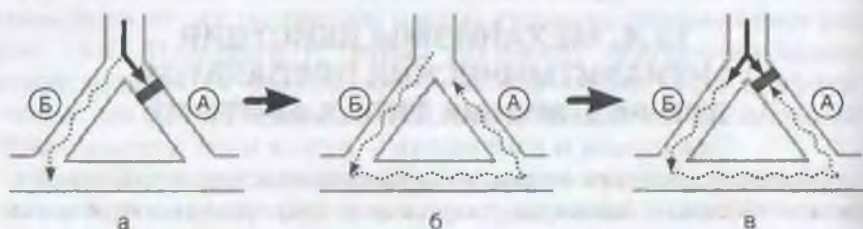


Рис. 13-7. Механизм профилактики *re-entry* аритмий антиаритмическими препаратами, уменьшающими скорость деполяризации

Снижение скорости проведения импульса в круге *re-entry* способно предотвратить развитие аритмии: а — внеочередной импульс вступает в круг *re-entry*. Путь А ранее провел очередной синусовый импульс и находится в состоянии рефрактерности, что приводит к блокаде проведения преждевременного импульса. Путь Б имеет более короткий рефрактерный период и способен провести преждевременный импульс; б — под влиянием ААП импульс медленно движется по анастомозам и вступает в путь А; в — низкая скорость проведения импульса позволяет вступить в круг А очередному синусовому импульсу до того, как циркулирующий импульс вступит в круг Б. Импульсы сталкиваются, что делает невозможным развитие *re-entry* аритмии.

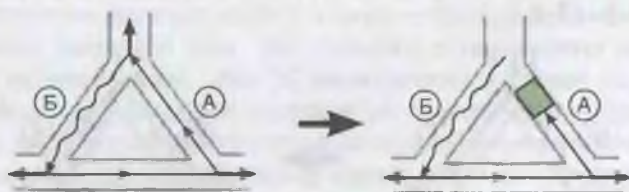


Рис. 13-8. Механизм купирования *re-entry* аритмий антиаритмическими препаратами, удлиняющими продолжительность потенциала действия

Механизм действия препаратов, увеличивающих длительность потенциала действия (III и IA классы), связан с их преимущественным влиянием на рефрактерность «быстрого» пути А. Увеличение длительности рефрактерного периода «быстрого» пути А приводит к тому, что циркулирующий по кругу *re-entry* импульс застает путь А в состоянии рефрактерности и неспособности провести импульс. Это приводит к прекращению циркуляции импульса и купированию аритмии.

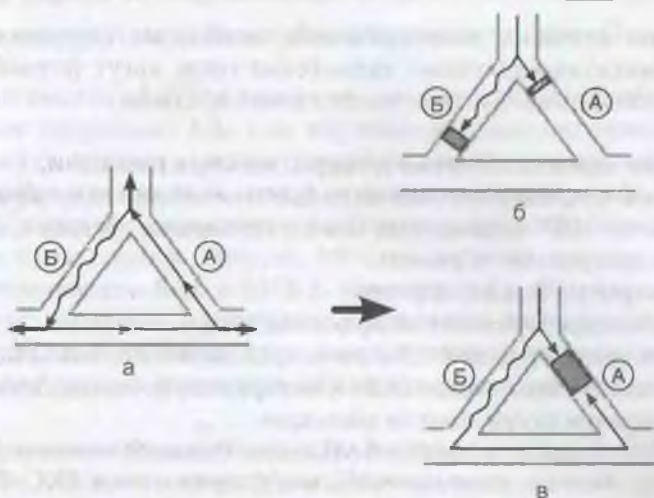


Рис. 13-9. Механизм профилактики *re-entry* аритмий антиаритмическими препаратами, удлиняющими продолжительность потенциала действия

Механизм профилактического действия препаратов, удлиняющих продолжительность потенциала действия (IA и III классы), можно объяснить следующим образом. Во-первых, увеличение рефрактерного периода «медленного» пути Б приводит к тому, что длительность рефрактерных периодов «быстрого» (А) и «медленного» (Б) путей становится практически одинаковой. Это приводит к блокаде проведения внеочередного импульса как в быстром, так и в медленном пути, создавая условия, не позволяющие внеочередному импульсу циркулировать по кругу *re-entry*; (б). Во-вторых, дальнейшее увеличение рефрактерного периода «быстрого» пути (а) может вызвать блокаду ретроградного проведения импульса, что делает невозможным циркуляцию импульса и предотвращает развитие аритмии (в).

Основной момент в лечении триггерных аритмий — устранение факторов, которые приводят к возникновению следовых деполяризации. К этим факторам относят: препараты, способные удлинять интервал *Q-T* (в том числе и антиаритмические), сердечные гликозиды, а также ситуации, приводящие к выраженной активации симпато-адреналовой системы, в частности интенсивные физические или психоэмоциональные нагрузки.

Кроме того, для лечения триггерных аритмий можно применять БАБ и БМКК. БАБ способны подавлять триггерные аритмии путем

устранения следовых деполяризаций, вызванных катехоламинами. БМКК, замедляя медленные кальциевые токи, могут устранять следовые деполяризации и зависимые от них аритмии.

Основные нежелательные лекарственные реакции, связанные с применением антиаритмических препаратов

Основные НЛР антиаритмических препаратов можно классифицировать следующим образом:

- проаритмические эффекты;
- системные токсические эффекты;
- угнетение функций СА-узла и проведения импульса по проводящей системе сердца (АВ- и внутрижелудочковые блокады);
- угнетение сократимости миокарда.

Проаритмические эффекты ААП имеют большое клиническое значение. Аритмии, вызываемые ААП, могут приводить к ВКС. Развитие проаритмий после приема ААП напрямую связано с их способностью влиять на ионные токи и изменять скорость проведения импульса и/или длительность рефрактерного периода.

Механизмы развития проаритмий, вызванных ААП, включают в себя:

- активацию кругов циркуляции импульса и создание условий для развития новых *re-entry* аритмий;
- развитие следовых деполяризаций и триггерных аритмий.

Способность ААП устранять или предупреждать *re-entry* аритмии связана с изменением скорости проведения импульса и/или продолжительности рефрактерного периода в отдельных компонентах петли циркуляции импульса. Назначение препаратов, изменяющих скорость проведения импульса и/или продолжительность рефрактерного периода, может менять электрофизиологические свойства путей циркуляции таким образом, что ранее неактивный круг приобретает патологические свойства, что приводит к появлению «новой» *re-entry* аритмии. Чаще всего появление *re-entry* аритмий вызывают препараты IA и IC классов. Проаритмическая тахикардия может иметь меньшую частоту, чем исходная аритмия. Эпизоды проаритмической *re-entry* тахикардии могут приводить к ФЖ и ВКС.

Препараты, увеличивающие продолжительность потенциала действия (IA и III классов), могут вызывать развитие ранних следовых деполяризаций и триггерных желудочковых аритмий. Эти аритмии проявляются как повторяющиеся эпизоды полиморфной ЖТ.

Обычно они протекают бессимптомно, но могут вызывать обмороки или ВКС.

Большинство ААП подавляют активность синусового узла, вызывают нарушение АВ- или внутрижелудочковой проводимости. Клинически значимое угнетение функции синусового узла проявляется уменьшением ЧСС (синусовой брадикардией). ААП способны снижать скорость проведения импульса или полностью блокировать его проведение в АВ-узле. АВ-блокада чаще всего развивается при использовании БАБ и БМКК. Препараты IA, IC и реже III классов могут вызывать нарушения проведения импульса в системе Гиса—Пуркинье. Развитие внутрижелудочковой блокады сопряжено с высоким риском появления обморочных состояний и остановки сердца.

ААП снижают сократительную функцию миокарда ЛЖ. Таким свойством обладают пропафенон, хинидин, прокаинамид, БМКК. Соответственно необходимо тщательно подходить к выбору ААП при наличии сердечной недостаточности или дисфункции ЛЖ.

ААП могут вызывать НЛР, не связанные с их электрофизиологическим действием. Тем не менее эти эффекты могут быть клинически значимыми и требовать отмены препарата. Токсическое действие проявляется на уровне всех органов и тканей. В качестве примеров можно привести:

- острый пневмонит и хронический фиброзирующий легочный альвеолит при приеме амиодарона;
- угнетение образования лейкоцитов в костном мозге при применении прокаинамида;
- лекарственный гепатит, вызванный приемом хинидина;
- волчаночный синдром, обусловленный приемом прокаинамида;
- нарушения функции щитовидной железы, вызванные амиодароном.

Клиническая фармакология отдельных ААП подробно представлена в приложении на компакт-диске.

В таблице 13-3 даны рекомендации по применению ААП при различных аритмиях.

Таблица 13-3. Рекомендации по применению антиаритмических препаратов при различных аритмиях

Антиаритмические препараты IA класса		
Хинидин	Купирование пароксизмов МА. Профилактика эпизодов МА у пациентов без органической патологии сердца в качестве препаратов второй линии	IIb (B)
Прокаинамид	Купирование пароксизмальной ЖТ без нарушений гемодинамики у пациентов с острым коронарным синдромом	IIb (C)
	Купирование непрерывно рецидивирующей желудочковой тахикардии у пациентов с острым коронарным синдромом (в сочетании с β -адреноблокаторами)	I (C)
Антиаритмические препараты IA класса		
Дизопирамид [®]	Купирование пароксизмальной или рецидивирующей мономорфной ЖТ, не связанной с острым коронарным синдромом	IIa (B-C)
	Купирование пароксизмальной тахикардии с широкими комплексами	I (B)
	Купирование пароксизмов МА	IIb (B)
	Купирование пароксизмов МА	IIb (B)
Антиаритмические препараты IB класса		
Лидокаин	Купирование пароксизмальной мономорфной ЖТ без нарушений гемодинамики у пациентов с острым коронарным синдромом	IIb (C)
	Купирование полиморфной ЖТ у пациентов с острым коронарным синдромом	IIb (C)
	Купирование пароксизмальной или рецидивирующей мономорфной ЖТ, не связанной с острым коронарным синдромом	IIb (C)
	Купирование двунаправленной ЖТ (типа «пируэт»)	IIb (C)
Антиаритмические препараты IC класса		
Пропафенон	Купирование атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии	IIa (C)
	Профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии, устойчивой к лечению β -адреноблокаторами или верапамилом	IIa (B)
	Профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии у пациентов с дополнительными проводящими путями	IIa (C)

Продолжение табл. 13-3

Антиаритмические препараты IС класса		
	Купирование пароксизмов МА	I (A)
	Профилактика МА у пациентов без органического заболевания сердца	—
Антиаритмические препараты II класса		
β -Адрено-блокаторы	Желудочковая экстрасистолия или неустойчивая ЖТ у пациентов с ОКС	I (A)
Антиаритмические препараты II класса		
β -Адрено-блокаторы	Купирование и профилактика рецидивирующей мономорфной ЖТ, не связанной с ОКС	IIA (C)
	Купирование и профилактика полиморфной ЖТ, не связанной с ОКС	I (B)
	Купирование двунаправленной ЖТ (типа «пируэт») в сочетании с временной стимуляцией	I (B)
	Непрерывно рецидивирующая ЖТ (в сочетании с амиодароном или временной стимуляцией)	IIВ (C)
	Первичная профилактика ВКС у пациентов, перенесших ИМ	I (A)
	Профилактика ЖТ у пациентов, перенесших ИМ и эпизод ЖТ или ФЖ	IIA (C)
	Лечение желудочковой аритмии и профилактика ВКС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией	I (A)
	Лечение желудочковой аритмии и профилактика ВКС при синдромах удлиненного Q-T	I-IIA (B-C)
	Лечение катехоламинзависимой полиморфной ЖТ	IA
	ЖТ у пациентов без органического поражения миокарда	II (A)
	Купирование и профилактика АВ-пароксизмальной тахикардии	I-IIA (B-C)
	Контроль ЧСС у пациентов с постоянной МА	I (C)
Антиаритмические препараты III класса		
Амиодарон	Купирование и профилактика ЖТ у пациентов с ОКС	I (B)
	Лечение остановки сердца, обусловленной ЖТ/ФЖ в дополнение к электроимпульсной терапии	I (B)
	Лечение ЖТ, не связанных с ОКС	IIA (B-C)
	Первичная профилактика ВКС у пациентов, перенесших ИМ	IIA (A)

Антиаритмические препараты III класса		
	Лечение пациентов, перенесших ИМ и реанимационные мероприятия по поводу ФЖ/ЖТ или имеющих эпизоды ЖТ	IIA (C)
	Лечение ЖТ и профилактика ВКС у пациентов с дилатационной кардиомиопатией	IIb (B)
	Лечение ЖТ и профилактика ВКС у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией	IIA-IIb (B-C)
	Купирование и профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии	IIA-IIb (C)
	Купирование пароксизмов МА	IIA (A)
	Профилактика МА у пациентов с органическим заболеванием сердца и сердечной недостаточностью	—
Соталол	Купирование и профилактика рецидивирующей ЖТ, не связанной с острым коронарным синдромом	IIA (C)
	Лечение ЖТ, рецидивирующей на фоне приема БАБ, у пациентов, перенесших ИМ	IIA (C)
	Лечение и профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии, устойчивой к БАБ или верапамилу	IIA (B)
	Лечение и профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией	IIA (C)
	Профилактика МА у пациентов с ИБС или без органического поражения сердца	—
Антиаритмические препараты IV класса		
Верапамил Дилтиазем	ЖТ у пациентов без органического поражения миокарда	IIA (C)
	Купирование и профилактика атриовентрикулярной пароксизмальной тахикардии	I-IIA (A-C)
	Контроль ЧСС у пациентов с постоянной МА	I (B)

Принципы выбора антиаритмических препаратов и лечение некоторых наиболее распространенных аритмий

Выбор антиаритмического препарата, как правило, основан на балансе между эффективностью и безопасностью.

Если у пациентов диагностирована аритмия, угрожающая жизни, предпочтение отдают препаратам с доказанной эффективностью. При лечении аритмий, снижающих качество жизни, но не приводящих к смерти, лучше назначать препараты с максимальной безопасностью, которые не вызывают проаритмий и обладают низкой токсичностью.

При выборе ААП необходимо учитывать наличие стандартных противопоказаний. Кроме того, принимают во внимание необходимость приема других препаратов, которые могут способствовать развитию проаритмий при совместном назначении с ААП.

Ниже представлены современные рекомендации по лечению наиболее распространенных аритмий.

Суправентрикулярные тахикардии

Синоатриальная реципрокная тахикардия. Наиболее вероятным механизмом ее развития считают повторный вход возбуждения. При этом круг циркуляции импульса в основном заключен внутри СА-узла, но может включать и околоузловую предсердную ткань. Для лечения синоатриальной реципрокной тахикардии рекомендуют назначать БАБ, БМКК, амиодарон. При частой рецидивирующей тахикардии этого типа, не контролирующейся приемом ААП, рекомендована радиочастотная абляция СА-узла.

Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия. Механизм, ответственный за ее развитие, — повторный вход возбуждения. Круг циркуляции импульса находится в тканях АВ-узла и связан с его разделением на два канала с различными электрофизиологическими свойствами. Метод лечения, эффективность которого считают доказанной, — радиочастотная катетерная абляция (уровень доказательности I). Ее применяют как у пациентов с плохо переносимыми повторяющимися приступами атриовентрикулярной реципрокной тахикардии, так и у больных с редкими приступами. Из антиаритмических препаратов показаны БМКК, БАБ (уровень доказательности I), соталол, амиодарон, флекаинид^р, пропafenон (уровень доказательности IIa). При этом флекаинид^р и пропafenон не рекомендуют использовать при ИБС и дисфункции

ЛЖ. Соталол, флеканид[®] и пропafenон целесообразны в качестве препаратов резерва при неэффективности БАБ и БМКК.

Мерцательная аритмия (МА). Механизм, ответственный за развитие МА, — циркуляция импульса в одной или нескольких петлях *re-entry*, локализованных в миокарде предсердий. Кроме того, предполагают, что МА может развиваться по механизму патологического автоматизма.

Лечение МА основано на двух подходах:

- купирование пароксизмов МА с последующим поддержанием синусового ритма;
- контроль ЧСС при сохраняющейся МА.

Для купирования пароксизмов МА и восстановления синусового ритма эффективна электрическая кардиоверсия (уровень доказательности I). При пароксизме МА эффективны пропafenон (уровень доказательности I), амиодарон (уровень доказательности IIa), менее эффективны (или менее изучены) хинидин и прокаинамид (уровень доказательности IIb).

Для профилактики повторных эпизодов МА у пациентов без органических заболеваний сердца в качестве препаратов первой линии назначают пропafenон и соталол, препаратов резерва — амиодарон, дизопирамид[®], прокаинамид и хинидин. Препарат выбора при сердечной недостаточности — амиодарон. У пациентов с ИБС в качестве препарата первой линии применяют соталол, препаратом резерва служит амиодарон. При их неэффективности возможно назначение дизопирамида[®], прокаинамида и хинидина.

Для контроля ЧСС при сохраняющейся МА эффективны БМКК (уровень доказательности I), БАБ (уровень доказательности I), сердечные гликозиды (уровень доказательности I).

Желудочковые аритмии

Желудочковая аритмия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У пациентов, перенесших ИМ, часто отмечается ВКС при желудочковых тахикардиях. Основным механизмом развития этих аритмий считают *re-entry*. Для первичной профилактики ВКС пациентам, перенесшим ИМ, назначают БАБ (уровень доказательности I) и амиодарон (уровень доказательности IIa). Эффективно снижать риск ВКС у пациентов после ИМ способны ИАПФ и статины (уровень доказательности I). Если у пациентов после ИМ повторяются эпизоды ФЖ или ЖТ, эффективно применение ИКД (уровень доказательности I). Также достаточно эффективны БАБ или амиодарон (уровень доказательности IIa).

Желудочковая аритмия у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией желудочковые тахикардии становятся основной причиной смерти. Механизмом развития этих аритмий считают *re-entry*. Для лечения желудочковых тахикардий и профилактики ВКС пациентам с дилатационной кардиомиопатией назначают БАБ (уровень доказательности I). Кроме того, эффективны препараты без прямых электрофизиологических свойств — ИАПФ (уровень доказательности I) и блокаторы рецепторов альдостерона (уровень доказательности IIa). Кроме того, можно применять ИКД как для первичной (уровень доказательности IIa), так и для вторичной (уровень доказательности I) профилактики.

Желудочковая аритмия у пациентов с синдромом удлиненного Q-T. Синдром удлиненного Q-T — наследственный дефект ионных каналов (калиевых или натриевых) миокардиоцитов. Функционирование патологических ионных токов приводит к увеличению продолжительности потенциала действия, что проявляется существенным увеличением интервала Q-T на стандартной ЭКГ. Пациенты с синдромом удлиненного Q-T имеют высокий риск развития желудочковых тахикардий и ВКС. Основным механизмом развития аритмий у этой категории пациентов считают следовые деполяризации. Для лечения и профилактики ЖТ у пациентов с синдромом удлиненного Q-T рекомендовано: избегать приема препаратов, удлиняющих интервал Q-T или снижающих концентрацию калия (уровень доказательности I-IIa), занятий профессиональным спортом (уровень доказательности I-IIa), прием БАБ (уровень доказательности I-IIa). При рецидиве аритмий на фоне приема БАБ показана имплантация ИКД в сочетании с дальнейшим приемом БАБ (уровень доказательности I-IIa).

Катехоламинзависимая полиморфная желудочковая тахикардия. Она развивается у пациентов без органического поражения сердца, характеризуется развитием эпизодов полиморфной ЖТ, возникающей после физической нагрузки или приема β -адреномиметиков. В качестве механизма развития катехоламинзависимой полиморфной ЖТ предполагают появление следовых деполяризаций. Препараты выбора для первичной профилактики ВКС — БАБ (уровень доказательности IIa). Пациентам, перенесшим эпизоды ЖТ и ВКС, рекомендована имплантация ИКД в сочетании с приемом БАБ (уровень доказательности I) или только БАБ (уровень доказательности IIa).

13.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

13.5.1. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов IA класса

Хинидин

Основной представитель IA группы.

Фармакокинетика. Биодоступность хинидина сульфата* при приеме внутрь составляет 70–80%. При приеме препарата до еды его максимальная концентрация в крови определяется через 1,5 ч, после еды — через 3–6 ч. При внутримышечном введении биодоступность составляет 85–90%, максимальная концентрация в крови определяется через 1,5–2 ч. Средняя терапевтическая концентрация хинидина в крови — 5 мкг/мл. Побочные эффекты проявляются при концентрации препарата в крови больше 10 мкг/мл. Хинидин на 60–90% связывается с альбуминами крови. Хорошо проникает в ткани, его концентрация в органах в 20–30 раз выше, чем в крови. Метаболизм (окисление) препарата происходит в печени. Скорость биотрансформации зависит от активности окислительных ферментов. Дозирование хинидина определяется скоростью его окисления. Неизмененный хинидин выводится с мочой (20%) и желчью (5%), метаболиты — с мочой. Снижение элиминации происходит при сердечной недостаточности, циррозе печени, поражении почек.

Фармакодинамика. Хинидин увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период. Он снижает скорость проведения в АВ-узле, угнетает эктопические очаги возбуждения, что приводит к уменьшению частоты экстрасистол. Подавляет *re-entry*, переводя однонаправленную блокаду проведения в двунаправленную. На ЭКГ больных, принимающих хинидин, часто регистрируются расширение зубца P, удлинение интервалов P–R и Q–T, расширение комплекса QRS, депрессия сегмента ST. Между концентрацией хинидина в плазме крови, шириной QRS и длиной Q–T имеется прямая зависимость. Препарат обладает холинолитическим действием, уменьшает влияние на сердце катехоламинов, оказывает выраженное отрицательное инотропное действие, снижает АД.

Показания. Хинидин применяют для купирования пароксизмальной МА; пароксизмальной наджелудочковой тахикардии; частой предсердной и желудочковой экстрасистолии.

НЛР. При интоксикации хинидином отмечают сердечно-сосудистые (артериальная гипотония, ФЖ, АВ-блокада, синусовая брадикардия) и внесердечные (тошнота, рвота, диарея, нарушения слуха, зрения, гемолитическая анемия) расстройства. Препарат нельзя назначать при повышенной чувствительности к нему, ХСН, значительной кардиомегалии, шоке, тромбозам, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, интоксикации сердечными гликозидами, АВ-блокаде II–III степени и блокадах ножек пучка Гиса.

Прокаинамид

Близкий по действию к хинидину и один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов этой группы.

Фармакокинетика. Биодоступность прокаинамида — 85%. Максимальная концентрация препарата в крови при назначении внутрь достигается через 1 ч, при внутримышечном введении — через 15–30 мин. При использовании терапевтических доз до 10% препарата циркулирует в крови (85% из них в свободном виде), а остальная часть захватывается тканями. В печени происходит N-ацетилирование препарата, при этом образуется N-ацетилпрокаинамид, оказывающий одинаковое с прокаинамидом антиаритмическое действие. Скорость образования N-ацетилпрокаинамида генетически обусловлена. Основная часть (до 90%) прокаинамида выводится почками, из них в неизменном виде — около половины. Скорость элиминации существенно зависит от функций печени и почек.

Показания. Прокаинамид широко применяют при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях.

НЛР. Прокаинамид приводит к образованию антиядерных антител у 70% больных, что у 20% из них вызывает развитие синдрома системной красной волчанки. Этот лекарственный синдром чаще развивается у «медленных ацетиляторов». Прокаинамид обладает ганглиоблокирующим действием, снижая артериальное и венозное давление. При внутривенном введении может ухудшать сократительную активность миокарда, но в меньшей степени, чем хинидин. Противопоказан при АВ-блокаде, блокаде ножек пучка Гиса, декомпенсации ХСН.

13.5.2. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов IV класса (местные анестетики)

Препараты блокируют входение натрия в 4 фазу ПД и увеличивают проницаемость мембран для ионов K^+ в 3 фазу ПД, тем самым они снижают длительность реполяризации и укорачивают ПД. Анестетики снижают автоматизм эктопических очагов в желудочках, особенно в области ишемии. Не влияют на проводимость и силу сокращений миокарда. Основные показания к назначению ААП IV класса — желудочковая экстрасистолия в острой фазе ИМ, приступы ЖТ, аритмии по типу *re-entry*.

Лидокаин

Фармакокинетика. При приеме внутрь пресистемная элиминация лидокаина составляет 90%, из-за этого препарат не назначают внутрь. Основной путь введения — внутривенный. 20–25% лидокаина связывается с белками плазмы. Большая часть препарата выводится с мочой в виде метаболитов и только 3% — в неизменном виде. При внутривенном введении $T_{1/2}$ составляет 1,5 ч. Терапевтическая концентрация сохраняется недолго — примерно 20 мин. При патологии печени $T_{1/2}$ может возрасти в 3 раза. При внутримышечном введении терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 2 ч.

Фармакодинамика. Препарат в терапевтических дозах практически не влияет на сократимость миокарда.

Показания. Лидокаин применяют при желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии при остром ИМ, для профилактики ФЖ. Лидокаин особенно эффективен при желудочковых аритмиях, обусловленных механизмом *re-entry*.

НПР. При передозировке возможно развитие судорог, парестезий, тошноты. Препарат не применяют при выраженной блокаде ножек пучка Гиса, артериальной гипотензии.

Фенитоин

Фармакокинетика. Препарат медленно, но полностью всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 8 ч. В плазме крови до 90% фенитоина находится в связанном состоянии. Биотрансформация происходит в печени, большая часть метаболитов выводится с желчью. $T_{1/2}$ препарата — 24 ч.

Фармакодинамика. Оказывает влияние на электрофизиологические параметры кардиомиоцитов, схожее с лидокаином. Фенитоин повышает концентрацию ионов калия в кардиомиоцитах, что особенно актуально при аритмиях, связанных с интоксикацией сердечными гликозидами.

Показания к применению. Фенитоин применяют при дигиталисных токсических аритмиях, особенно желудочковых.

НЛР. Может вызывать изменения со стороны ЦНС: расстройство сна, головокружение, нистагм, тошноту. При длительном применении вызывает гипертрофию десен. Препарат противопоказан при ХСН, АВ-блокаде.

13.5.3. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов IC класса

Препараты блокируют Na^+ -каналы, существенно замедляя скорость деполяризации (фаза 0) и угнетая автоматизм, преимущественно в волокнах Гиса–Пуркинье и желудочках, при этом практически не влияют на реполяризацию. ЛС этой группы применяют при предсердных и желудочковых аритмиях.

Лаппаконитина гидробромид

Препарат, полученный из растения аконита белоустого.

Фармакокинетика. При назначении препарата через рот его биодоступность составляет менее 40%. Латентный период составляет 40–60 мин, максимальный эффект развивается через 4–6 ч, продолжительность действия — 8 ч. При внутривенном введении действие препарата развивается относительно медленно — латентный период составляет 15–20 мин, максимальный эффект достигается через 2 ч, продолжительность действия — 6–8 ч.

Показания. Наджелудочковые и желудочковые аритмии (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия).

НЛР. Возможно появление головной боли, головокружения, диплопии, аритмогенное действие. Лаппаконитина гидробромид противопоказан при атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокадах.

Пропафенон

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ, но биодоступность не превышает 50%. Латентный период пропафенона — 30 мин,

максимум эффекта достигается через 3 ч, длительность действия — от 4 до 8–10 ч. Выводится почками в виде метаболитов.

Фармакодинамика. Препарат уменьшает скорость быстрой деполяризации — фазы 0 преимущественно в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, снижает автоматизм, слабо блокирует β -адренорецепторы.

Показания. Препарат назначают при желудочковых аритмиях (ЖТ, синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта), фибрилляции предсердий.

НПР. Наблюдаются у 13–17% больных. Чаще всего возникают слабость, головокружение, рвота. Проаритмические эффекты пропранолола регистрируют у 5–6% пациентов. Препарат противопоказан при АВ-блокаде, обструктивных заболеваниях легких.

13.5.4. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов II класса (β -адреноблокаторы)

ЛС этой группы блокируют влияние симпатомиметических веществ на развитие потенциала действия. Они уменьшают Na^+ ток в 4 и 0 фазу ПД, снижают активность синусового узла и эктопических очагов. Большинство БАБ замедляют ЧСС, снижают СА- и АВ-проводимость, увеличивают рефрактерность АВ-узла. Препараты оказывают отрицательное инотропное действие. БАБ отличаются по кардиоселективности (действие на β_1 -адренорецепторы сердца), наличию внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности.

При назначении БАБ в небольших дозах возникает антиаритмический эффект, при увеличении дозы развиваются антиангинальный и гипотензивный эффекты. Наиболее выраженной антиаритмической активностью обладают препараты без внутренней симпатомиметической активности.

К БАБ, которые применяют в качестве антиаритмических препаратов, относят как неселективные препараты: пропранолол, окспренолол®, пиндолол, так и кардиоселективные: ателолол, талинолол. Все перечисленные БАБ показаны при синусовой тахикардии любого генеза (кроме интоксикации сердечными гликозидами), при предсердной пароксизмальной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий, синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта. При наличии у больного экстрасистол в ранний период после ИМ применение БАБ может предупредить внезапную смерть больного от нарушений сердечного

ритма. Кроме того, БАБ являются препаратами выбора при аритмиях, провоцируемых физическими нагрузками. Основные НЛР БАБ — выраженная брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотония, бронхоспазм. Выраженность НЛР зависит от селективности препарата. Кардиоселективные БАБ реже вызывают НЛР. Противопоказания к назначению БАБ — нарушения АВ-проводимости.

13.5.5. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов III класса (ингибиторы реполяризации)

Антиаритмические препараты этой группы значительно удлиняют потенциал действия, блокируя K^+ -каналы, возможно Ca^{2+} - и Na^+ -каналы, обладают антиадренергическим действием. Эти эффекты приводят к увеличению продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода путем снижения скорости реполяризации. Ингибиторы реполяризации действуют на все проводящие и сократительные клетки сердца.

Амиодарон

Фармакокинетика. Препарат медленно всасывается. Биодоступность низкая и в среднем составляет 35%. Латентный период — от 2 сут до нескольких недель. $T_{1/2}$ — 1 мес. Амиодарон выводится из организма через ЖКТ.

Фармакодинамика. Помимо основного противоаритмического действия, амиодарон уменьшает работу сердца, ослабляя адренергическое влияние на миокард. Он уменьшает ЧСС, увеличивает коронарный кровоток, улучшает метаболизм миокарда путем повышения концентрации креатинфосфата и гликогена. Не влияет на сократимость миокарда и сердечный выброс.

Показания к применению. Препарат назначают при угрожающих жизни желудочковых аритмиях у пациентов с ИБС, особенно осложняющейся декомпенсацией ХСН, фибрилляцией предсердий, частыми желудочковыми экстрасистолами; при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта. Амиодарон назначают больным с желудочковыми тахиаритмиями при повышенном риске внезапной смерти.

НЛР. Амиодарон часто вызывает НЛР, что существенно ограничивает его применение. По разным данным, у 0,002–5% больных развиваются повреждения легких в виде глубокого интерстициального

пневмонита. Ввиду этого при длительном приеме препарата необходимо каждые 3–4 мес проводить рентгенологическое исследование легких. Молекула амиодарона содержит йод (31% массы), что необходимо учитывать при заболеваниях щитовидной железы, кроме того, возможно развитие тиреотоксикоза. Частота возникновения этого осложнения колеблется от 1 до 5%. При длительном применении препарата у 5% больных возникает серовато-коричневая пигментация кожи, у 10–20% — фотосенсибилизация. Амиодарон не применяют при всех видах нарушений проводимости сердца, артериальной гипотензии, дисфункции щитовидной железы, БА.

Соталол

Фармакокинетика. При приеме внутрь препарат быстро всасывается из ЖКТ, его биодоступность составляет 90–100%. С белками плазмы практически не связывается, $T_{1/2}$ — 15 ч, выводится преимущественно почками.

Фармакодинамика. Соталол обладает электрофизиологическими свойствами антиаритмических препаратов как II, так и III класса. Как и все БАБ вызывает угнетение предсердно-желудочковой проводимости и уменьшение ЧСС, а также удлиняет рефрактерный период в предсердиях, желудочках и проводящей системе путем удлинения ПД в кардиомиоцитах, что характерно для антиаритмических препаратов III класса.

Показания. Соталол применяют при наджелудочковой и желудочковой тахикардии, пароксизмальной форме мерцания предсердий.

НЛР. Для соталола характерны НЛР, свойственные другим БАБ: брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотония, бронхоспазм.

Дронедарон

Фармакокинетика. При приеме внутрь одновременно с пищей дронедарон хорошо абсорбируется (не менее 70%). Связывание с белками плазмы крови дронедарона и его N-дебутилметаболита *in vitro* превышает 98% и является ненасыщаемой. Оба вещества связываются преимущественно с альбумином. Выводится преимущественно через кишечник. Конечный $T_{1/2}$ дронедарона — около 25–30 ч.

Фармакодинамика. Дронедарон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмиков по классификации Вогена-Вильямса. Дронедарон является блокатором нескольких ионных каналов, ингибирующим калиевые (эффект антиаритмиков III класса). Дронедарон также ингибирует натриевые (эффект

антиаритмиков IВ класса) и кальциевые токи (эффект антиаритмиков IV класса). Дронедарон является неконкурентным антагонистом адренергической активности (эффект антиаритмиков II класса).

Показания. Мерцание или трепетание предсердий.

НЛР. Брадикардия, диарея, рвота, тошнота, абдоминальные боли, диспепсия, сыпь, кожный зуд, повышенная утомляемость, слабость.

13.5.6. Клиническая фармакология антиаритмических препаратов IV класса (блокаторы медленных кальциевых каналов)

Препараты блокируют медленный трансмембранный ток ионов кальция в клетку, что вызывает торможение фазы 0 ПД клеток с медленным электрическим ответом (клетки СА- и АВ-узлов, поврежденные волокна миокарда). Это способствует снижению автоматизма СА-, АВ-узла и эктопических очагов. БМКК нарушают механизм *re-entry*. Показания к применению — купирование приступов предсердной пароксизмальной тахикардии.

Верапамил

Верапамил (изоптин*) — производное фенилалкиламинов (см. гл. 10), препарат, наиболее широко применяемый при аритмиях.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь, но обладает низкой биодоступностью — 10–20% из-за метаболизма в печени при первом прохождении. В крови связывается с белками на 90%. Биотрансформация происходит в печени путем N-деалкилирования и O-деметилирования. Однако существуют значительные индивидуальные различия в фармакокинетике препарата. $T_{1/2}$ варьирует от 2,5 до 7,5 ч после однократного введения и от 4,5 до 12 ч после повторного приема. Увеличение периода полувыведения при повторном введении обусловлено угнетением ферментных систем печени. Стабильная терапевтическая концентрация в крови достигается через 4 сут после начала приема. Выводится почками, в том числе в неизменном виде — 5% препарата. Толерантности к верапамилу не возникает.

Показания. Верапамил назначают для лечения и профилактики предсердных и наджелудочковых аритмий (пароксизмальной тахикардии, мерцании предсердий), профилактики приступов стенокардии, при АГ.

НЛР наблюдаются у 9% больных. У 4% пациентов возникают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — АВ-блокады, артериальная гипотензия, декомпенсация ХСН. У 2% больных отмечаются нарушения со стороны ЖКТ — запор, тошнота, у 2% — негативные реакции со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Противопоказания. Верапамил нельзя назначать при синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде II–III степени, синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW).

Взаимодействие с другими ЛС. Одновременное назначение верапамила с БАБ или противоаритмическими препаратами IA класса может приводить к развитию АВ-блокады, брадикардии, артериальной гипотонии, сердечной недостаточности. При одновременном назначении верапамила с другими гипотензивными препаратами отмечается взаимное потенцирование их эффектов. При совместном назначении возможно повышение концентрации дигоксина в плазме. Нейротоксическое действие верапамила усиливается карбамазепином и солями лития, причем психотропный эффект лития при этом ослабляется. Концентрация циклоспорина или теофиллина в плазме крови при совместном назначении с верапамилем возрастает. Верапамил усиливает действие миорелаксантов.

Дилтиазем

Дилтиазем — селективный блокатор медленных кальциевых каналов, производное бензотиазепина (см. гл. 10).

Показания. Дилтиазем назначают для купирования пароксизмов наджелудочковой тахикардии и МА с целью урежения ЧСС при МА, а также для предупреждения пароксизмов МА при острой ишемии миокарда.

НЛР. Брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, ХСН, тахикардия, зуд, крапивница, фотосенсибилизация.

13.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ РАЗНЫХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Аденозина фосфат

Эндогенное биологически активное вещество, принимающее участие в различных метаболических процессах в организме.

Фармакокинетика. При внутривенном введении захватывается эритроцитами и эндотелиальными клетками сосудов. В организме быстро окисляется до инозина и аденозинмонофосфата. $T_{1/2}$ — менее 10 с. Выводится почками в виде неактивных метаболитов.

Фармакодинамика. Оказывает антиаритмическое действие, замедляет АВ-проводимость, увеличивает рефрактерность АВ-узла, понижает автоматизм синусового узла. Оказывает также сосудорасширяющее действие.

Показания. Купирование приступов наджелудочковой тахикардии, в том числе у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта.

Противопоказания: АВ-блокада II–III степени, синдром слабости синусового узла, гиперчувствительность к препарату.

НЛР: асистолия, ЖТ, ФЖ.

Взаимодействие с другими ЛС. Кофеин и теофиллин — конкурентные антагонисты препарата. Дипиридамол усиливает действие аденозина фосфата. Карбамазепин — увеличивает степень АВ-блокады.

Препараты калия

К противоаритмическим препаратам можно отнести ЛС, содержащие калий и магний, — панангин*, аспаркам, калия хлорид. Иногда их причисляют к первой группе противоаритмических средств. Препараты калия вызывают торможение медленной спонтанной диастолической деполяризации, снижают скорость проведения импульса в сердечных клетках.

Препараты калия способствуют поддержанию ионного баланса в организме, восполняют имеющийся дефицит ионов. Их назначают для лечения аритмий, связанных с гипокалиемией (например, на фоне приема салуретиков или при интоксикации сердечными гликозидами).

Противопоказания. Тяжелая почечная недостаточность, гиперкалиемия, болезнь Аддисона, одновременный прием калийсберегающих диуретиков.

НЛР: Тошнота, рвота, диарея, гиперкалиемия с возможным развитием аритмий, блокады сердца, асистолии.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды — это наиболее ранние соединения, применяемые при лечении предсердных тахикардий и сердечной недостаточности.

Это стероидные кардиотонические соединения растительного происхождения, и при гидролизе они расщепляются на сахарную (гликон) и несакхарную (агликон или генин) части.

Фармакодинамика. Сердечные гликозиды — единственная широко применяемая группа препаратов с положительным инотропным действием. Положительное инотропное действие объясняется угнетением Na^+ -, K^+ -АТФазы, являющейся для них специфическим рецептором. Это способствует увеличению в кардиомиоцитах концентрации Na^+ , снижению — K^+ и активации системы обмена Na^+ – Ca^{2+} , повышая концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме и реализуя положительное инотропное действие. При этом процесс релаксации не страдает, так как сердечные гликозиды не ингибируют Ca^{2+} -АТФазу. Предполагают, что сердечные гликозиды имитируют эффект эндогенных дигиталисоподобных веществ.

Повышение силы и скорости сокращений сердца при введении сердечных гликозидов происходит без увеличения потребности миокарда в кислороде. Они в равной степени повышают сократимость миокарда при сердечной недостаточности и ее отсутствии. Однако их применение у здоровых людей не сопровождается изменением минутного объема сердца, величина которого определяется не только силой сердечных сокращений, но и их частотой, величиной пред- и постнагрузки.

Механизм диастолического действия сердечных гликозидов связан с активацией барорецепторов дуги аорты путем повышения ударного объема сердца, с прямой активацией центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и с замедлением АВ-проводимости. Увеличение времени диастолы оказывает положительное влияние на процессы кровенаполнения желудочков сердца и кровоснабжения миокарда.

При внутривенном введении сердечные гликозиды могут вызвать сужение артериол и венул, которое объясняется прямым инотропным действием препаратов и стимуляцией α -адренорецепторов гладких мышц сосудов. Вазоспастическое действие сердечных гликозидов может сопровождаться повышением АД, что необходимо учитывать при лечении некоторых заболеваний, например острого ИМ. Этого эффекта можно избежать при медленном (в течение 15 мин) введении препарата.

Сердечные гликозиды оказывают прямое действие на канальцевую реабсорбцию натрия, что также связано с подавлением активности Na^+ -, K^+ -АТФазы. Однако в терапевтических дозах этот эффект проявляется слабо и не имеет существенного значения. Увеличение диуреза при приеме сердечных гликозидов объясняется улучшением

почечной гемодинамики благодаря повышению минутного объема сердца.

Классификация. К настоящему времени открыто более 400 сердечных гликозидов, но основное место в медицинской практике занимают гликозиды реснитчатой, шерстистой и пурпурной наперстянки (дигоксин, ланатозид Ц, дигитоксин), строфанта (строфантин К) и майского ландыша (коргликон[®]).

Принцип классификации сердечных гликозидов основан на их фармакокинетических свойствах: неполярные (жирорастворимые) и полярные (водорастворимые) препараты.

Фармакокинетика. Неполярные сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, ланатозид Ц) хорошо всасываются в кишечнике, что определяет их применение в амбулаторной практике. В крови они находятся преимущественно в неактивной связанной (с альбуминами) форме, что обуславливает наличие у них латентного периода. Большая продолжительность действия и способность жирорастворимых гликозидов к кумуляции определяются особенностями их метаболизма. Биотрансформация в печени протекает в два этапа: вначале при участии микросомальных ферментов происходит их метаболическая трансформация с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Экскрегируются гликозиды преимущественно с желчью (табл. 13-4).

Таблица 13-4. Сравнительная фармакокинетика основных сердечных гликозидов

Фармакокинетические показатели	Путь введения	Дигитоксин	Дигоксин	Строфантин К
Биодоступность, %	Внутрь	90–100	60–90	2–5
Латентный период, мин	Внутрь	120–300	30–120	—
	Внутривенно	—	5–30	5–10
Наступление максимума эффекта, ч	Внутрь	8–12	3–6	—
	Внутривенно	—	1–5	0,5–1,5
Потеря эффекта в сутки (коэффициент элиминации), %	Внутрь	7	20	—
	Внутривенно	—	20	>50
Период полувыведения	Любой	8–9 сут	34–36 ч	8 ч
Поддерживающая доза, мг	Внутрь	0,1	0,375	—
	Внутривенно	—	0,25	0,25

Полярные гликозиды (строфантин К, коргликон) в кишечнике всасываются плохо, из-за этого их вводят парентерально и назначают для лечения острой сердечной недостаточности или купирования пароксизмов нарушения ритма. Их связь с белками крови непрочная, выведение происходит через почки в неизменном виде.

Токсичность неполярных гликозидов возрастает при заболеваниях печени, а водорастворимых — при заболеваниях почек.

Показания и противопоказания к применению. Основными показаниями к применению сердечных гликозидов считают нарушения сердечного ритма в виде мерцания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, перевод трепетания предсердий в мерцание или синусовый ритм, а также сердечную недостаточность, обусловленную нарушением сократимости миокарда.

Применение и подбор адекватных доз. Наиболее часто применяют два вида дигитализации (насыщения сердечными гликозидами):

- быструю, при проведении которой в течение суток назначают насыщающую дозу гликозида с последующим переходом на поддерживающую;
- медленную (3–7 сут в зависимости от используемого препарата), когда сразу назначают поддерживающие дозы.

Быструю дигитализацию следует проводить в стационаре, медленную — при амбулаторном лечении.

Подбор индивидуальной поддерживающей дозы требует определения концентрации препарата в плазме крови, контроля динамики клинических проявлений и ЭКГ. При многомесячном или многолетнем лечении целесообразно делать короткие перерывы (например, 1 день в неделю) для предупреждения кумуляции препаратов и развития осложнений.

Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармадинамику. Снижение клубочковой фильтрации вызывает замедление выведения дигоксина: в результате его концентрация в плазме превышает терапевтическую. В то же время наличие почечной недостаточности не отражается на выведении дигитоксина. Перитонеальный диализ и гемодиализ существенно не влияют на выведение сердечных гликозидов, но могут снижать концентрацию калия в организме, способствуя проявлению аритмогенного действия препаратов. При гипертиреозе концентрация сердечных гликозидов в крови снижается в результате их повышенной биотрансформации. При гипотиреозе наблюдаются обратные изменения. У пожилых людей повышается чувствительность к сердечным гликозидам: увеличению их концен-

трации в крови способствуют снижению клубочковой фильтрации и уменьшение мышечной массы (основное депо сердечных гликозидов). При лечении больных пожилого возраста гликозиды следует назначать осторожно и в небольшой дозе. Чувствительность к ним повышается также при гипоксии на фоне заболеваний легких, сердечной недостаточности, ИМ и коронаросклероза, при гипокалиемии, гипомagneмией и гиперкальциемии.

Гликозидная интоксикация. Токсическое действие сердечных гликозидов наблюдается не менее чем у половины больных на амбулаторном лечении и у 5–23% в условиях стационара. Основная причина столь частых осложнений — малая терапевтическая широта. Их токсичность трудно предсказать и диагностировать, поскольку ее проявления часто напоминают симптомы тех сердечных заболеваний, при которых эти препараты назначают.

В основе механизма гликозидной интоксикации лежат угнетение (на 60% и более) мембранной Na^+ -, K^+ -АТФазы кардиомиоцитов и нейронов (в первую очередь) и накопление в клетках ионов кальция. Ограничение проникновения сердечных гликозидов в ЦНС снижает их токсичность и увеличивает терапевтическую широту. В реализации кардиотоксических эффектов сердечных гликозидов принимают участие и катехоламины: сердечные гликозиды облегчают их высвобождение из тканевых депо с одновременной блокадой их обратного захвата.

Интоксикация сердечными гликозидами проявляется изменениями со стороны ЖКТ (тошнотой, рвотой, анорексией, болями в животе), ЦНС (головной болью, утомляемостью, беспокойством, бессонницей, апатией), органов зрения (квантопсией, фотофобией, выпадением полей зрения, видением светящихся точек, ободков и т.д.), сердечно-сосудистой системы (нарушением сердечного ритма, проводимости, на ЭКГ — корытообразной депрессией сегмента ST). У трети больных первым и единственным проявлением дигиталисной интоксикации оказываются нарушения ритма и проводимости. Сердечные гликозиды вызывают практически любые аритмии, в том числе желудочковую экстрасистолию (бигеминия и тригеминия для них наиболее типична), наджелудочковую и ЖТ, мерцание предсердий, ФЖ. Обычно у больных наблюдаются несколько видов аритмий одновременно. Наиболее типичная симптоматика начальных проявлений интоксикации — анорексия, тошнота, слабость, брадикардия. Гибель больных происходит, как правило, на фоне сердечной блокады или ФЖ сердца.

При начальных проявлениях дигиталисной интоксикации достаточно отменить или снизить дозу сердечных гликозидов. При тяжелой гликозидной интоксикации вначале следует купировать те осложнения, которые могут привести к смерти больного, — АВ-блокаду и желудочковую тахикардию, а также проводить мероприятия по удалению сердечных гликозидов из организма.

Для лечения желудочковых аритмий применяют фенитоин и лидокаин. Первый оказывает не только антиаритмическое действие, но и улучшает АВ-проводимость. При наджелудочковых аритмиях назначают БАБ, при АВ-блокаде II и III степени — атропин и глюкагон®. На фоне частой желудочковой экстрасистолии и при пароксизмах тахикардий назначают препараты калия (панангин* или калия хлорид внутривенно). Следует учитывать, что концентрация калия в крови не всегда отражает его содержание внутри клеток, из-за этого препараты калия назначают и при отсутствии гипокалиемии. Они противопоказаны при нарушении АВ-проводимости и ХПН.

Основное звено патогенеза гликозидной интоксикации — повышение концентрации свободного кальция в тканях, что делает целесообразным назначение ЛС, выводящих кальций из организма, в частности, БМКК типа верапамила, препятствующих входу кальция в миокардиоциты. Для устранения дигиталисной интоксикации также назначают унитиол* (донатор SH-групп, восстанавливает активность Na^+ -, K^+ -АТФазы), а также антитела к сердечным гликозидам (дигибид[®]) и диготоксозу[®], нейтрализующие сам препарат.

Взаимодействие с другими ЛС. При ХСН широко применяют сочетание сердечных гликозидов с ИАПФ, что значительно увеличивает эффективность каждого препарата. Инотропное действие сердечных гликозидов усиливают β_2 -адреномиметики (изопреналин, норэпинефрин, эпинефрин), а аритмогенное действие устраняют антиаритмические препараты IA (хинидин, прокаинамид) и IB (лидокаин, фенитоин) класса.

Усиление аритмогенных свойств гликозидов возможно при их взаимодействии с диуретиками (кроме калийсберегающих), β_2 -адреномиметиками, резерпином, клонидином, антагонистами кальция, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами фосфолипазы (амринон[®], милдрион[®]), метилксантинами, амфотерицином В, глюкокортикоидами. АВ-проводимость в большей мере замедляется под действием БАБ и антиаритмических препаратов IA класса (особенно хинидина).

Препараты, снижающие перистальтику кишечника (М-холинолитики, спазмолитики, лоперамид), улучшают всасывание сердечных гликозидов, а препараты, увеличивающие перистальтику (М-холинотиметики, антихолинэстеразные средства), — снижают всасывание гликозидов. Уменьшают всасывание препаратов ионообменные смолы (холестирамин[®], холестипол[®]), неомидин, адсорбенты (каолин, пектин), неадсорбируемые антациды, НПВС, парааминосалициловая кислота[®], салазосоединения, цитостатики, фенитоин и метоклопрамид. Повышение концентрации сердечных гликозидов в крови и усиление их эффектов возможны при одновременном применении с БМКК (верапамил, галлопамил[®], дилтиазем, нифедипин), ААП (хинидин, амиодарон, флекаинид[®], пропафенон), НПВС (ибупрофен, индометацин), вазодилататорами (гидралазин, натрия нитропруссид), каптоприлом, спиронолактоном и тиреостатиками. Концентрацию гликозидов в крови снижают антибиотики (тетрациклин, эритромицин, римфалицин), фенитоин и тиреоидные гормоны.

Характеристика отдельных препаратов

Дигоксин

Фармакокинетика. Дигоксин — наиболее широко применяемый сердечный гликозид. Это объясняется его высокой биодоступностью, коротким периодом полувыведения, легкостью применения. Основными факторами, определяющими концентрацию дигоксина в крови, считают скорость и полноту его абсорбции. Его биологическая усвояемость зависит от индивидуальных особенностей больного, метода введения препарата, взаимоотношения с другими вводимыми препаратами, лекарственной формы и от вещества — наполнителя таблеток. С белками плазмы крови связывается только 20–25% препарата. Концентрация дигоксина в миокарде значительно выше, чем в плазме, он способен проникать через плаценту. 80% препарата выводится с мочой в неизменном виде, причем выведение дигоксина пропорционально скорости почечной фильтрации. В идеале концентрацию дигоксина в крови необходимо проверить через неделю от начала лечения (она должна находиться в терапевтической зоне — до 2 нг/мл), а затем достаточно регулярно (каждые 2–3 мес) контролировать ее у пожилых, похудевших и получающих диуретики пациентов. Новорожденные и дети младшего возраста лучше переносят большие дозы дигоксина в пересчете на единицу массы или поверхности тела,

чем взрослые. Стабильная концентрация препарата при обычных методах дозирования достигается в течение 7 сут.

Ланатозид Ц отличается от дигоксина только углеводной частью. По фармакокинетическим свойствам (период полувыведения, путь выведения, степень кумуляции) препарат схож с дигоксином, хотя несколько хуже всасывается из ЖКТ (15–40%), а при внутривенном введении его действие начинается раньше. В настоящее время ланатозид Ц используют относительно редко.

Дигитоксин — это сердечный гликозид с наибольшей длительностью действия. Он практически полностью (90–100%) всасывается из кишечника и на 97% связывается с белками плазмы. Двухэтапная биотрансформация в печени определяет длительную циркуляцию препарата в крови и высокую способность к кумуляции. Терапевтические концентрации дигитоксина колеблются между 10 и 30 нг/мл, токсические — более 34 нг/мл. Препарат принимают 5–6 раз в неделю. $T_{1/2}$ колеблется от 4 до 7 сут и не зависит от функций почек.

В медицинской практике нашли применение два схожих по фармакокинетике и фармакодинамике препарата строфанта: строфантин К и уабанн. У препарата наиболее выражено систолическое действие, на АВ-проводимость и ЧСС он влияет мало. На фоне его введения у пациентов с острым ИМ может происходить увеличение зоны ишемии и некроза. Повышение сократительной способности миокарда ишемизированных (околоинфарктных) зон при приеме сердечных гликозидов в условии недостаточного снабжения клеток кислородом приводит к истощению энергетических запасов и может вызвать их повреждение и гибель, хотя они могли бы выжить в условиях сниженной нагрузки. Строфантин К выводится почками и обладает малой способностью к кумуляции.

Коргликон по характеру действия близок к строфантину К. Его эффект наступает через 5–10 мин, достигает максимума через 0,5–2 ч и длится 1–3 ч.

13.7. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ПРОВОДИМОСТИ И БРАДИАРИТМИЙ

В эту группу входят ЛС, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердце, а также устраняющие тормозящее влияние на них блуждающего нерва.

- М-холиноблокаторы (группа атропина). Препараты устраняют влияние блуждающего нерва на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной его повышенной активностью. Их назначают при синусовой брадикардии, АВ-блокадах, интоксикации сердечными гликозидами.
- Стимуляторы β_2 -адренорецепторов (изопреналин, добутамин, допамин). Улучшают АВ-проводимость, повышают возбудимость миокарда. Используют при резкой брадикардии, АВ-блокадах.
- Глюкагон влияет на глюкагоновые рецепторы, что приводит к повышению концентрации свободного кальция в клетках сердца. В результате возрастает автоматизм СА-узла, улучшается проводимость. Препарат имеет преимущества перед адреномиметическими средствами, благодаря тому, что он не вызывает фибрилляции. Препарат вводят внутривенно капельно, он действует 10–15 мин. Показания к назначению — брадиаритмии, связанные с передозировкой БАБ, сердечных гликозидов и блокады различного происхождения. При применении глюкагона возможно развитие гипергликемии и гипокалиемии. Глюкагон не сочетают с препаратами, содержащими кальций.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

14.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЕ ЛЕЧЕНИИ

ХСН — синдром, который развивается в исходе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в результате чего уменьшается способности сердца к наполнению или опорожнению, что обусловлено повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем. Основные проявления ХСН — одышка, сердцебиение, повышенная утомляемость, ограничение физической активности, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Выраженность симптомов может варьировать от минимальных, возникающих только при выполнении значительных нагрузок, до тяжелой одышки в состоянии покоя и выраженных отеков. Для ХСН характерно прогрессирующее течение с постепенным (в течение 1–5 лет) нарастанием симптомов и снижением эффективности лечения.

Эпидемиология. В возрасте до 50 лет ХСН отмечается только у 1% населения, но у людей старше 65 лет распространенность ХСН может достигать 6–8%, а к 80 годам симптомы сердечной недостаточности отмечаются почти у 10%.

Этиология и патогенез. ХСН может развиваться на фоне практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы, но наиболее частыми ее причинами становятся ИБС и АГ. На долю этих заболеваний приходится более половины всех случаев ХСН, при этом СД, гипертрофия миокарда ЛЖ или злоупотребление алкоголем значительно увеличивают риск возникновения ХСН. Наиболее частые причины развития ХСН:

- ИБС;
- АГ;
- кардиомиопатии (общее название группы болезней с поражением миокарда неишемической природы):

- идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- алкогольная кардиомиопатия;
- кардиомиопатия на фоне СД;
- кардиомиопатии вирусной природы (вирусы Коксаки В, эховирусы);
- кардиомиопатии при амилоидозе¹ и саркоидозе²;
- токсические кардиомиопатии;
- кардиомиопатии у больных гипотиреозом, гипертериозом (см. гл. 18);
- кардиомиопатии у пожилых;
- пороки сердца;
- заболевания перикарда³;
- длительно существующие тахикардии (см. гл. 13).

У больных ИБС в результате хронической коронарной недостаточности клетки миокарда прогрессивно теряют жизнеспособность, что приводит к снижению его сократимости, дилатации (расширению) камер сердца и развитию ХСН. Если ИБС осложняется ИМ, в зоне поражения формируется рубец, снижается сократимость и происходит дилатация полости ЛЖ. Эти процессы способствуют прогрессирующему снижению насосной функции сердца в целом и развитию ХСН.

При АГ развивается гипертрофия миокарда, из-за которой сердце может долго сохранять нормальную насосную функцию даже при дополнительном сопротивлении сосудов, вызванном повышением АД (увеличение постнагрузки). Однако гипертрофия вызывает нарушение диастолического⁴ наполнения сердца кровью, что также может приводить к снижению сердечного выброса и развитию ХСН.

¹ Амилоидоз — болезнь, при которой в миокарде, эндокарде и стенках сосудов откладываются продукты нарушения белкового обмена — амилоид.

² Саркоидоз — болезнь, поражающая преимущественно легкие, этиология которой до конца не изучена.

³ Перикард — серозная оболочка, покрывающая сердце снаружи и состоящая из двух листков.

⁴ Диастола — период расслабления сердечной мышцы. В период диастолы (клапаны между предсердиями и желудочками сердца открыты) кровь заполняет полость желудочков, а в период систолы (клапаны между предсердиями и желудочками закрыты) происходит изгнание крови в аорту. Гипертрофия (утолщение стенок) желудочков сердца препятствует их адекватному заполнению в диастолу.

При пороках сердца нарушается нормальная работа клапанов, что приводит к перегрузке его камер повышенным объемом крови, с развитием их дилатации и снижением сердечного выброса. В остальных случаях причина развития ХСН заключается в диффузном поражении миокарда алкоголем, токсичными веществами или вирусами.

Уменьшение ударного объема у больного с начальными проявлениями ХСН сопровождается компенсаторной активацией симпатoadреналовой системы медиаторы — норадреналин и адреналин и РААС (ангиотензин II и альдостерон). На начальных этапах ХСН удается компенсировать снижение насосной функции сердца путем увеличения силы сердечных сокращений, ЧСС, стабилизации АД и в результате задержки натрия и жидкости в организме. Однако высокие концентрации нейрогормонов со временем вызывают дополнительную гипертрофию миокарда, энергетическое истощение кардиомиоцитов и оказывают прямое токсическое действие, вызывая апоптоз клеток. В результате замыкается порочный круг, вызывающий у больных с ХСН прогрессивное снижение насосной функции сердца. Активизация РААС приводит к значительной задержке в организме натрия и жидкости (перегрузка сердца объемом), при этом часть жидкости не удерживается в сосудистом русле и распределяется в тканях организма:

- в подкожной клетчатке — отеки;
- в плевральной полости¹ — гидроторакс;
- в брюшной полости — асцит;
- в строме легких — интерстициальный отек легких.

Симптомокомплекс. На ранних этапах ХСН может протекать бессимптомно, ее первые признаки — утомляемость, сердцебиение и одышка при физической нагрузке, которую ранее больной переносил адекватно. Развернутая клиническая картина ХСН возникает только при задержке жидкости в организме и нарастании перегрузки сердца объемом.

Симптомы и жалобы больных при перегрузке объемом сердечно-сосудистой системы:

- повышенная утомляемость при физической нагрузке;
- одышка при физической нагрузке;

¹ Плевральная полость — полость между листками висцеральной и париетальной плевро, которые покрывают легкие и внутреннюю поверхность грудной клетки соответственно.

- появление/усиление одышки в положении лежа;
- никтурия (частое мочеиспускание ночью);
- анорексия.

Объективные признаки, выявляемые при обследовании больного:

- периферические отеки;
- расширение яремных вен (в переднебоковых отделах шеи);
- увеличение печени;
- выпот в плевральной и брюшной полости;
- влажные хрипы при аускультации легких;
- возрастание уровня мозгового натрийуретического гормона.

У больного с ХСН одышка в покое уменьшается в вертикальном положении (ортопноэ), так как при этом снижается венозный возврат к сердцу (часть крови депонируется в венах нижних конечностей) и уменьшается преднагрузка.

Тяжесть и течение заболевания. ХСН — прогредиентно протекающее заболевание, но применение современных лечебных методов может существенно затормозить прогрессирование и значительно улучшить состояние больных.

Для описания тяжести течения ХСН в 1964 г. Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов была создана функциональная классификация (табл. 14-1), которая предполагает выделение четырех ФК по способности больных переносить физические нагрузки.

Таблица 14-1. Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (по Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН, 2010)

Функциональные классы ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

Необходимо подчеркнуть, что ФК ХСН у больного может существенно изменяться за короткий промежуток времени. Так, при поступлении в стационар состояние больного с декомпенсацией ХСН соответствовало IV ФК (одышка в покое), а через 3 нед лечения — II ФК (одышка только при привычной физической нагрузке).

Диагноз и методы обследования. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (2005), диагностика ХСН должна опираться на два обязательных критерия: симптомы сердечной недостаточности в покое или при физической нагрузке и объективные доказательства дисфункции сердца.

Если диагноз ХСН вызывает сомнения, можно использовать дополнительный критерий — эффективность лечебных мероприятий, которые обычно проводят при ХСН.

Инструментальное обследование больного:

- 1 этап — ЭКГ (выявление признаков ИБС или аритмии), рентгенография органов грудной клетки (увеличение размеров сердца, признаки застоя в малом круге кровообращения) и определение концентрации натрийуретического пептида (биохимический маркер ХСН) в крови. Если эти исследования не выявили отклонений от нормы — диагноз ХСН маловероятен.
- 2 этап — ЭхоКГ, радионуклидная вентрикулография или магнитно-резонансная томография для уточнения величины фракции выброса ЛЖ и выявления структурных нарушений клапанов сердца и миокарда.

Дальнейшее обследование зависит от этиологии ХСН. Например, при ИБС показано ангиографическое исследование, при АГ — исследование функции почек и т.д.

В клинической практике и при отсутствии специального оборудования для оценки физической толерантности и объективизации функционального статуса больных ХСН можно использовать тест ходьбы в течение 6 мин, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Проведение нагрузочных тестов у пациентов с ХСН оправдано не для диагностики, а с целью оценки функционального статуса пациента и эффективности лечения, а также для определения степени риска. Тем не менее нормальный результат нагрузочного теста у пациента, не получающего специфического лечения, практически полностью исключает диагноз ХСН. Данные исследований свидетельствуют о высокой корреляционной связи теста с ФК ХСН и прогностической значимости: пройденная дистанция <300 м соответствует неблагоприятному прогнозу.

Клинико-фармакологические подходы к выбору лекарственных средств для лечения. Современный подход к лечению сердечной недостаточности предполагает его максимально раннее начало. Только до того, как сформировались тяжелые и необратимые изменения структуры сердечной мышцы, можно предотвратить прогрессирование процесса. Современные руководства по клинической практике [Европейского кардиологического общества (2005), Руководства Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов] выделяют больных без ХСН, но с факторами риска ее развития: АГ, ИБС, СД, отягощенной наследственностью — кардиомиопатиями у близких родственников. Вторичную профилактику сердечной недостаточности нужно проводить у больных, имеющих снижение насосной функции сердца без клинических признаков заболевания. Этим больным показаны ИАПФ и БАБ — препараты с доказанным профилактическим действием по отношению к сердечной недостаточности. Кроме того, все больные с сердечной недостаточностью должны получать адекватное лечение основного заболевания.

Лечение ХСН направлено на *улучшение* качества жизни и прогноза: *уменьшение* госпитализации и смертности больных, числа и тяжести эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности, выраженности симптомов заболевания (снижение ФК, замедление прогрессирования недостаточности кровообращения).

Существует группа ЛС, назначение которых позволяет вплотную приблизиться к достижению этих целей и способно воздействовать на течение заболевания. Согласно современным национальным рекомендациям по лечению ХСН лекарственные препараты разделяют на три категории (*основные, дополнительные и вспомогательные ЛС*) соответственно их эффективности и уровня доказательности (табл. 14-2).

Основные средства — это ЛС, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (уровень доказательности А):

1. Ингибиторы АПФ, которые показаны всем больным ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации.
2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые применяются в основном в случаях непереносимости ИАПФ в качестве средства первой линии для блокады РААС у больных с клинически выраженной декомпенсацией, а также плюс к ИАПФ: у пациентов с ХСН, у которых эффективность одних ИАПФ недостаточна.

Таблица 14-2. Препараты, эффективность которых у больных с ХСН доказана в ходе клинических исследований

ОСНОВНЫЕ Их эффект на клинику, качество жизни и прогноз доказан и сомнений не вызывает	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения	ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ Влияние на прогноз не известно, применение диктуется клиникой
1. ИАПФ 2. БРА 3. БАБ 4. Антагонисты альдо- стерона 5. Диуретики 6. Сердечные гликозиды 7. ω-3-ПНЖК	1. Статины (только при ИБС) 2. Антикоагулянты	1. ПВД 2. БМКК 3. Антиаритмики 4. Ацетилсалициловая кислота 5. Инотропные средства
Уровень доказательности А	Уровень доказательности В	Уровень доказательности С

Рейтинг доказательности — см. раздел 2.3.

3. Бета-адреноблокаторы (БАБ) — нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к ИАПФ.
4. Антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с ИАПФ и БАБ у больных с выраженной ХСН (III–IV ФК) и пациентов, перенесших в прошлом ОИМ.
5. Диуретики — показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме.
6. Сердечные гликозиды — в малых дозах. При мерцательной аритмии они остаются средством «первой линии», а при синусовом ритме и ишемической этиологии ХСН их применение требует осторожности и контроля.
7. Этиловые эфиры полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и декозагексаеновой — ω-3-ПНЖК).

Дополнительные средства, эффективность и (или) безопасность которых показана в отдельных крупных исследованиях, но требует уточнения (уровень доказательности В):

- статины, рекомендуемые к применению у всех больных с ишемической этиологией ХСН; кроме того, обладающие способностью предотвращать развитие ХСН у больных с разными формами ИБС;
- непрямые антикоагулянты, показанные к использованию у большинства больных ХСН, протекающей на фоне мерцательной аритмии, а также у пациентов с ХСН и синусовым ритмом.

Вспомогательные средства, эффект и влияние которых на прогноз больных ХСН не известны (не доказаны), что соответствует уровню доказательности С. В принципе этими препаратами не нужно (да и невозможно) лечить саму ХСН, и их применение диктуется определенными клиническими ситуациями, осложняющими течение собственно декомпенсации:

- периферические вазодилататоры (ПВД) — нитраты, применяемые только при сопутствующей стенокардии;
- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) — длительнодействующие дигидропиридины при упорной стенокардии и стойкой АГ, плохо корригируемой легочной гипертензии и выраженной клапанной регургитации;
- антиаритмические средства (кроме БАБ, входящих в число основных препаратов, в основном III класса) при опасных для жизни желудочковых аритмиях;
- ацетилсалициловая кислота (и другие антиагреганты) для вторичной профилактики после перенесенного ИМ;
- негликозидные инотропные стимуляторы — при обострении ХСН, протекающей с низким сердечным выбросом и упорной гипотонией.

Объем лечения должен отвечать тяжести сердечной недостаточности и выраженности симптомов (табл. 14-3). При лечении ХСН следует отказаться от назначения малоэффективных ЛС (вазодилататоров, нитратов) и препаратов с отрицательным инотропным эффектом.

Таблица 14-3. Выбор ЛС в зависимости от ФК ХСН

ФК ХСН	Симптомы	ЛС
I	Нет	ИАПФ или БРА, БАБ
II–III	Есть	ИАПФ или БРА, БАБ, диуретики, дигоксин*
III	Есть: одышка при небольшой нагрузке или в недавнем анамнезе в покое	Диуретики, ИАПФ и/или БРА, дигоксин*, спиронолактон, БАБ, ω-3-ПНЖК**
IV	Есть: одышка в покое	

* В дозе не более 0,25 мг/сут (ограничения, связанные с приемом дигоксина больными с синусовым ритмом, в настоящее время относятся только к дозе более 0,25 мг/сут).

** Применение ω-3-ПНЖК в дозе 1 г/сут рекомендуется всем больным ХСН в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации.

Медикаментозная терапия занимает центральное место в лечении ХСН, но большое значение имеют и вспомогательные мероприятия, такие, как соблюдение диеты, оптимального режима физической активности, а также психологическая реабилитация пациентов и организация школ для больных ХСН.

Диета пациентов с ХСН должна иметь соответствующую энергетическую ценность, быть легкоусвояемой, с достаточным количеством витаминов, белка и содержать малое количество поваренной соли (до 1,5–3 г в день). Это намного эффективнее, чем ограничение приема жидкости. Больной должен получать не менее 1,5 л жидкости в сутки при любой стадии ХСН.

Физическая реабилитация пациентов подразумевает ходьбу или тредмил 5 раз в неделю по 20–30 мин.

Клинико-фармакологический подход к лечению ХСН в фазе декомпенсации включает назначение высоких доз петлевых диуретиков внутривенно, а также при сниженном АД препаратов с положительным инотропным действием (допамин). Подобное лечение проводят в условиях стационара, а при отеке легких и артериальной гипотензии — в условиях отделения интенсивной терапии.

Больным с декомпенсацией ХСН не следует принимать БАБ, назначение в этой ситуации ИАПФ также требует осторожности и предварительной отмены диуретиков для профилактики гипотонии.

Отек легких (встречается также у больных острой ишемией/ИМ, аритмией и у пациентов с ГК) развивается при резком снижении насосной функции сердца. Жидкость пропотевает в легочные альвеолы при повышении давления в малом круге кровообращения, что сопровождается развитием дыхательной недостаточности (снижение площади газообмена в альвеолах).

Лечение проводят в условиях отделения интенсивной терапии. Тактика включает в себя ингаляции кислорода, лечение основного заболевания, приведшего к отеку легких. Всем больным внутривенно вводят фуросемид, морфин и назначают нитроглицерин, а при артериальной гипотензии — допамин.

Оценка эффективности лечения ХСН проводится в результате регулярного обследования с выявлением регресса признаков. Кроме того, критериями эффективности лечения считают:

- увеличение фракции выброса при эхокардиографии;
- переход ХСН в более низкий ФК;
- увеличение толерантности к физической нагрузке;
- стабильную массу тела;

- снижение уровня мозгового натрийуретического гормона;
- отсутствие НЛР.

Оценка безопасности лечения. Некоторые ЛС, применяемые при этом синдроме, вызывают опасные НЛР (табл. 14-4). В первую очередь это падение АД, брадикардия и изменение в крови концентрации ионов калия. Безопасность лечения обеспечивается постепенным увеличением доз ЛС — так называемым титрованием. Титрование особенно важно при назначении БАБ и ИАПФ. Оценка безопасности лечения приведена в разделах, посвященных отдельным препаратам.

Таблица 14-4. ЛС, применение которых у больных с ХСН связано с риском НЛР

ЛС	НЛР
БАБ	Отрицательное инотропное действие
ИАПФ	Быстрая вазодилатация, почечная дисфункция
БРА	Быстрая вазодилатация, почечная дисфункция
Ацетилсалициловая кислота	Почечная дисфункция, вазоконстрикция
НПВС + ИАПФ	Уменьшение эффективности ИАПФ

14.2. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фармакодинамика (см. гл. 10). В настоящее время ИАПФ считают важнейшей группой препаратов для лечения всех стадий сердечной недостаточности, так как активация РААС имеет основное значение в патогенезе этого синдрома. Повышение концентрации ангиотензина II в крови и тканях определяет повышение периферического сопротивления сосудов (постнагрузка), задержку натрия и увеличение ОЦК (преднагрузка), развитие интерстициального миокардиального фиброза и в итоге прогрессирование сердечной недостаточности.

Препараты группы ИАПФ — смешанные вазодилататоры, снижающие давление наполнения левого желудочка и системное сосудистое сопротивление. Они, с одной стороны, тормозят РААС и симпатическую нервную систему, а с другой — положительно модифицируют гемодинамические нарушения при сердечной недостаточности. Снижая концентрацию ангиотензина II, альдостерона, катехолами-

нов и реабсорбцию натрия в почках, ИАПФ уменьшают сосудистое сопротивление, улучшают систолическую и диастолическую функции желудочков, препятствуют развитию структурных изменений в миокарде, сосудах и в результате замедляют прогрессирование заболевания. Они препятствуют ремоделированию сердца, а в ряде случаев вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда. Увеличивая концентрацию брадикинина, они приводят к увеличению почечного кровотока, диуреза и натрийуреза.

В настоящее время в медицинской практике используют более 10 ИАПФ: каптоприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл и т. д. (табл. 14-5). Они повышают эффективность диуретиков, а их гемодинамические эффекты усиливаются сердечными гликозидами. Препараты повышают качество жизни пациентов с ХСН, уменьшая одышку, мышечную усталость и увеличивая переносимость нагрузок. ИАПФ существенно снижают смертность больных с сердечной недостаточностью различной этиологии и тяжести. Наиболее изученный в этом плане препарат — эналаприл.

Таблица 14-5. Дозы ингибиторов АПФ при лечении ХСН

ЛС	Начальная доза	Целевая доза
Эналаприл	2,5 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в сутки	25–50 мг 3 раза в сутки
Фозиноприл	5 мг в сутки	10–20 мг в сутки
Периндоприл	2 мг в сутки	8 мг в сутки
Лизиноприл	2,5 мг в сутки	5–20 мг в сутки
Рамиприл	2,5 мг 2 раза в сутки	2,5–5 мг 2 раза в сутки

Относительно недавно для лечения ХСН стали применять БРА — лозартан, валсартан и кандесартан. Клинические эффекты этих препаратов схожи с эффектами ИАПФ (см. раздел 14.3).

Особенности применения ИАПФ у больных с ХСН:

- за 24 ч до использования ИАПФ диуретики не применять;
- желательно начать лечение вечером, когда больной лежит в постели, для минимизации влияния ИАПФ на АД; при утреннем назначении продолжать наблюдения за уровнем АД в течение нескольких часов;
- лечение ИАПФ следует начинать с низких доз, а затем ступенчато увеличивать дозу (титрование) (см. табл. 14-5);
- при появлении/прогрессировании признаков ухудшения функции почек (увеличение концентрации креатинина и калия

в крови) лечение ИАПФ следует прекратить; необходимо контролировать уровень АД, концентрацию креатинина, электролитов в плазме через 1–2 нед после каждого повышения дозы ИАПФ, затем каждые 3–6 мес;

- следует избегать одновременного назначения калийсберегающих диуретиков (кроме случаев гипокалиемии) и НПВС;
- назначению ИАПФ должна предшествовать консультация врача-кардиолога, если:
 - причина развития ХСН неизвестна;
 - уровень систолического АД ниже 100 мм рт.ст.;
 - концентрация креатинина в сыворотке крови выше 150 мкмоль/л;
 - концентрация натрия в сыворотке крови ниже 135 ммоль/л;
 - высокий ФК ХСН;
 - у больного имеется порок сердца.

Фармакокинетика и НЛР отдельных препаратов этой группы приведены в главе 10.

14.3. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дигоксин — сердечный гликозид, который наиболее широко применяют у больных ХСН.

Фармакокинетика. Обладает относительно высокой биодоступностью (50–20%) и средним периодом полувыведения (более 1,5 сут). Концентрацию дигоксина в крови определяют в основном скорость и полнота его абсорбции. Биологическая доступность зависит от индивидуальных особенностей больного, метода введения препарата, взаимоотношений с другими вводимыми препаратами, лекарственной формы и от наполнителя таблеток. С белками плазмы связывается 20–40% препарата. Концентрация дигоксина в миокарде значительно выше, чем в плазме. Он способен проникать через плаценту, но его концентрация у плода ниже, чем у матери. 80% препарата выводится с мочой в неизменном виде, причем выведение дигоксина пропорционально почечной фильтрации. Концентрацию дигоксина в крови необходимо проверить через 1 нед после начала приема (она не должна превышать 2 нг/мл), а затем достаточно регулярно (каждые 2–3 мес) контролировать этот показатель, особенно у пожилых, похудевших

и принимающих диуретики пациентов. Новорожденные и дети младшего возраста лучше переносят большие дозы дигоксина в пересчете на единицу массы или поверхности тела, чем взрослые. Стабильная концентрация препарата при обычных методах дозирования достигается в течение 7 сут.

Особенности назначения дигоксина больным с ХСН. Исследование DIG (1997) доказало безопасность применения дигоксина при лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне синусового ритма. Дигоксин, хотя и не влиял на продолжительность жизни больных, в дозах 0,125–0,25 мг/сут повышал качество жизни и уменьшал число госпитализаций из-за обострения заболевания. Наоборот, отмена дигоксина у больных с умеренно выраженными симптомами ХСН и синусовым ритмом сопровождается усилением симптомов и увеличением частоты госпитализаций. Другие сердечные гликозиды также можно применять у данной категории больных, но достоверных данных об их влиянии на прогноз нет.

Профилактика тромбоэмболических осложнений

Недостаточность митрального клапана может быть одной из причин развития тромбов. Перегрузка и дилатация предсердия другой природы также могут сопровождаться тромбообразованием в полости левого предсердия. Эти факторы, особенно при МА, повышают вероятность тромбоэмболических осложнений. По данным крупных популяционных исследований, частота инсультов у больных с МА составляет до 5% в год. При этом собственно МА повышает риск мозгового инсульта в 2,3–6,9 раза по сравнению с таковым у больных с синусовым ритмом. Из этого следует необходимость профилактического антитромботического лечения.

Возможный путь профилактики тромбозов и эмболий — назначение непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол, фениндион). Во всем мире чаще всего назначают варфарин, относящийся к производным кумарина. Применение непрямых антикоагулянтов обязательно у пациентов с недостаточностью митрального клапана, старше 65 лет, при МА, при признаках тромбообразования в полостях сердца.

Этот вид лечения требует контроля из-за опасности геморрагических осложнений, причем кровотечения чаще возникают именно у пожилых больных, которым назначение антикоагулянтов наиболее показано. Оптимальным способом контроля эффективности и безопасности лечения считают международное нормализованное отношение (МНО).

14.4. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фармакодинамика. БАБ — одни из самых эффективных средств для длительного лечения ХСН.

Их положительное влияние проявляется в значительном уменьшении риска смерти (на 30–35% по сравнению с плацебо) и потребности в госпитализации (на 25–30% по сравнению с плацебо). Кроме того, прием БАБ положительно влияет на величину сердечного выброса и некоторые симптомы ХСН.

Особенности назначения БАБ больным ХСН. Применение БАБ показано при любой тяжести сердечной недостаточности, даже сердечную недостаточность IV ФК не считают противопоказанием к назначению БАБ (при их переносимости). Препаратом выбора в этом случае является карведилол — единственный БАБ, эффективность которого при IV ФК доказана в ходе плацебоконтролируемых исследований. При ХСН II–III ФК бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат с замедленным высвобождением имеют примерно одинаковую эффективность.

Избежать нежелательных эффектов БАБ при их первом назначении можно путем постепенного титрования дозы (табл. 14-7 и 14-8). Кроме того, к моменту начала терапии у больного не должно быть острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН с выраженными явлениями застоя. Противопоказано применение БАБ у больных бронхиальной астмой и при брадикардии или выраженной артериальной гипотензии.

Таблица 14-7. Дозы БАБ для лечения больных ХСН

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Метопролола сукцинат с замедленным высвобождением	1,25 мг 1 раз в сутки	100 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25 мг 2 раза в сутки	25 мг 2 раза в сутки
Небиволол*	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки

* У больных старше 70 лет.

Таблица 14-8. Примерное титрование доз БАБ при ХСН

Препарат	Суточные дозы (мг) при хорошей переносимости											
	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	5 нед	6 нед	7 нед	8 нед	9 нед	10 нед	11 нед	12 нед
Бисопролол	1,25	2,5	3,75	5	7,5	10						
Метопролола сукцинат с замедленным высвобождением	12,5	25	50	75	100	100–200						
Карведилол*	6,25	12,5	25	37,5	50							
Небиволол	1,25	2,5	5	7,5	10							

* Суточная доза карведилола распределяется на 2 приема.

При ХСН II–IV ФК БАБ назначают в составе комплексной терапии с ИАПФ и диуретиками.

Не следует без особых показаний назначать при ХСН БАБ с внутренней симпатомиметической активностью и соталол.

Бисопролол — селективный блокатор β_1 -адренорецепторов.

Всасывание препарата быстрое и полное. Характерен эффект первого прохождения через печень. В связи с белками плазмы находится 26–33% бисопролола. Начало действия при приеме внутрь происходит через 1–2 ч, пиковая концентрация препарата в плазме достигается через 1,7–3 ч. $T_{1/2}$ составляет 9–12 ч. От 3 до 10% препарата выводится почками. Возможны нежелательные взаимодействия с субстратами цитохрома 2D6.

НЛР — бессонница и снижение либидо. Крайне редко при приеме этого препарата возникают брадикардия, увеличение отеков, диарея.

Бисопролол назначают внутрь 1 раз в сутки.

Метопролол, сукцинат с замедленным высвобождением. Выпускается в таблетках по 25, 50 и 100 мг. Биодоступность 95%, только 8% препарата в крови находится в связи с белком. Подвергается интенсивному пресистемному метаболизму в печени. $T_{1/2}$ составляет 6–12 ч, продолжительность эффекта — 4 ч. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, в высоких концентрациях обнаруживается в грудном молоке. При почечной недостаточности значимой кумуляции препарата в организме не наблюдается, у пациентов с циррозом печени биотрансформация замедлена, а биодоступность увеличена.

Препарат применяют 1 раз в сутки утром.

Карведилол — блокатор α_1 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторов. Блокада β -адренорецепторов приводит к снижению частоты и силы сердечных сокращений (без резкой брадикардии) и проводимости. В результате блокады α -адренорецепторов расширяются периферические сосуды. Блокада β_2 -адренорецепторов вызывает некоторое повышение тонуса бронхов, сосудов микроциркуляторного русла, повышение тонуса и усиление перистальтики кишечника.

Препарат быстро всасывается при приеме внутрь, пища может замедлить абсорбцию, но не уменьшает ее. При одновременном приеме с пищей уменьшается риск развития ортостатической гипотензии. Биодоступность карведилола составляет 25–35%. Для препарата характерен эффект первого прохождения через печень. На интенсивность метаболизма карведилола могут влиять ингибиторы CYP2D6. $T_{1/2}$ — 7–10 ч.

Наиболее серьезная НЛР при приеме карведилола — ортостатическая гипотензия (1,8%), из-за этого после повышения дозы больной должен несколько часов сидеть или лежать под наблюдением медицинского работника. Развитие ортостатической гипотензии не требует отмены препарата, необходимо лишь более медленное титрование. У 14,4% больных после приема карведилола возникает боль в грудной клетке, часто наблюдаются нарушение толерантности к глюкозе и сонливость, особенно в первые дни лечения.

Препарат применяют внутрь 2 раза в сутки.

14.5. ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фармакодинамика (см. также гл. 15). Диуретики — важный компонент комплексного лечения пациентов с ХСН. Эти препараты быстро устраняют одышку, снижают давление в легочных капиллярах и давление наполнения левого желудочка. Увеличивая экскрецию натрия, они уменьшают ОЦК и реактивность сосудистой стенки; усиливают действие вазодилататоров и ИАПФ. У больных с резко выраженной дилатацией полостей сердца под влиянием диуретиков уменьшается объем камер сердца и относительная клапанная недостаточность, что приводит к увеличению сердечного выброса.

Особенности назначения диуретиков больным с ХСН. Для лечения сердечной недостаточности используют петлевые или тиазидные диуретики (табл. 14-9), которые следует назначать только в качестве

Таблица 14-9. Диуретики при лечении больных с ХСН

Препарат	Начальная доза, мг	Максимальная доза, мг	Наиболее распространенные Н.ПР
Петлевые диуретики			
Фуросемид	20-40*	500-600	Артериальная гипотензия Гемоконцентрация с тромбозами и эмболиями Гипокальциемия, гипоматгнэзиемия Гипонатриемия, гипеурикемия Метаболический алкалоз
Торасемид	2,5-10**	100-200	Артериальная гипотензия Гемоконцентрация с тромбозами и эмболиями Гипонатриемия, гипеурикемия
Тиазидные диуретики			
Гидрохлортиазид	25***	100	Артериальная гипотензия Гипокальциемия, гипоматгнэзиемия Гипонатриемия, гипеурикемия Метаболический алкалоз
Калийсберегающие диуретики			
Спиронолактон	100	100-300****	Артериальная гипотензия Гиперкалиемия, гипеурикемия Гиперкреатининемия, метаболический ацидоз или алкалоз Гинекомастия, эректильная дисфункция Дисменоррея, аменоррея, метроррагия, гипеутизм, болезненность молочных желез, карцинома молочной железы

* При обострениях ХСН вводят внутривенно, начиная с 80-120 мг 1-2 раза в сутки, а в тяжелых случаях проводят круглосуточные внутривенные инфузии.

** При I-II ФК ХСН начальная доза составляет 2,5-5 мг, при III-IV ФК — 5-10 мг.

*** Кратность может составлять 1-2 раза в сутки.

**** При тяжелой декомпенсации начинают с максимальных доз в сочетании с высокими дозами ИАПФ (под тщательным контролем урона калия и креатинина крови).

дополнения к ИАПФ. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин не следует назначать тиазидные диуретики, за исключением их сочетания с петлевыми (для обеспечения синергизма действия).

Торасемид — новый петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. Это единственный салуретик, который не только не вызывает активации РААС, но и обладает антиангиотензиновым и антиальдостероновым действием. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид. Торасемид имеет лучшую и более предсказуемую всасываемость, по сравнению с фуросемидом, причем его биодоступность не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида. Стартовая доза препарата составляет 2,5–10 мг, при необходимости возможно ее увеличение до 100–200 мг в сутки.

Калийсберегающие диуретики, обладающие свойствами антагонистов альдостерона, — спиронолактон, эплеренон®.

Эти препараты применяют не только, как калийсберегающие диуретики, но и как антагонисты нейrogормона альдостерона, блокирующие его негативное действие. Блокируя рецепторы к альдостерону, калийсберегающие диуретики оказывают следующее действие:

- препятствуют ремоделированию ЛЖ и стенок сосудов;
- препятствуют нарушению всасывания в тонкой кишке;
- препятствуют дистрофии поперечно-полосатой мускулатуры;
- улучшают прогноз — уменьшение летальности на 25%.

Спиронолактон обладает родством к андрогеновым и прогестероновым рецепторам, и его применение в 10–25% случаев вызывает болезненную гинекомастию.

Спиронолактон назначают пациентам с ХСН III–IV ФК. Лечение должно проводиться под регулярным контролем уровня калия и креатинина сыворотки.

Эплеренон — селективный антагонист рецепторов альдостерона. Примечательно, что препарат обладает более низким родством к андрогеновым и прогестероновым рецепторам, и его применение позволяет снизить риск развития болезненной гинекомастии, наблюдаемой при приеме спиронолактона.

Следует отметить, что при использовании спиронолактона и эплеренона® может повыситься риск развития тяжелой гиперкалиемии.

В качестве монотерапии ХСН салуретики, как правило, не используются, так как они не могут поддерживать стабильное состояние пациентов из-за активации РААС и развития гипокалиемии

и гипомагниемии. У пациентов без симптомов перегрузки объемом их не применяют.

Диуретики особенно эффективны у больных с признаками задержки натрия и воды. Они уменьшают застойные явления, периферические отеки, одышку, приступы сердечной астмы, повышают переносимость физических нагрузок, улучшая качество жизни пациентов. Однако данных об их положительном влиянии на продолжительность жизни больных ХСН (за исключением торасемида) нет.

НЛР. Одним из основных осложнений назначения больших доз диуретиков считают развитие гипокалиемии и гипомагниемии, что приводит к повышению риска внезапной смерти от аритмий. Этого можно избежать, комбинируя петлевые диуретики с калийсберегающими. При длительном лечении диуретиками может развиваться синдром отмены (чаще у женщин), проявляющийся увеличением отеков в течение 10–15 сут, которые затем спонтанно уменьшаются. Происхождение отеков объясняется повышением активности РААС на фоне приема диуретиков.

Резистентность к диуретикам у больных ХСН. В ряде случаев у таких пациентов возникает резистентность к действию диуретиков. Механизм ее развития довольно сложный и объясняется несколькими причинами:

- прогрессированием ХСН;
- появлением и/или прогрессированием почечной недостаточности;
- гипонатриемией и нарушением кислотно-основного состояния;
- артериальной гипотензией (с ухудшением кровоснабжения почек и падением клубочковой фильтрации);
- активацией РААС с развитием вторичного гиперальдостеронизма;
- дис- и гипопротеемией.

Преодолеть резистентность при недостаточном эффекте диуретиков позволяют:

- применение высоких доз мочегонных (вплоть до максимальных) с использованием внутривенных лекарственных форм, назначением 2 раза в сутки или круглосуточных внутривенных инфузий);
- комбинация петлевых и тиазидных диуретиков в сочетании с антагонистами альдостерона (спиронолактоном) и добавлением ацетазоламида;
- при достаточном уровне АД дополнительное назначение препаратов, увеличивающих скорость клубочковой фильтрации (положительные инотропные препараты — дигоксин, амиофиллин);

- повышение скорости клубочковой фильтрации путем инфузий альбумина (200–400 мл в сутки) или/и плазмы;
- нормализация артериального давления (отказ от вазодилататоров, в частности необоснованного применения нитратов, при необходимости назначение ГСК — преднизолон в/в 180–240 мг или внутрь 30 мг кордиамина, а в критических ситуациях — капельная инфузия допамина со скоростью 0,5–2,0 мг/кг/мин длительностью до суток, добутамина);
- использование для нормализации нейрогормонального профиля иАПФ и антагонистов альдостерона.

14.6. БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Фармакодинамика (см. гл. 10). По данным современных национальных и международных рекомендаций, БРА являются одной из семи основных групп лекарственных препаратов, применяемых в медикаментозной терапии ХСН (уровень доказательности А).

Полученные в последние годы результаты мультицентровых клинических исследований показали эффективность БРА в лечении и профилактике ХСН. Так, при приеме кандесартана снижение риска смерти составляло 33% после первого, 20% после второго и 12% после третьего года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным с эналаприлом (23% через год, 23% через два и 16% через три года терапии). Применение валсартана у больных ХСН, не получавших ингибиторы АПФ в связи с наличием противопоказаний, снижало риск общей смертности на 33,1%. Эти данные позволили рекомендовать валсартан больным, которые по разным причинам не могут получать терапию ингибиторами АПФ. Применение лозартана в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и госпитализаций больных ХСН. Лозартан в дозах 100 мг/сут может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с диабетом и нефропатией, что обуславливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности. Нужно отметить, что не все представители класса сартанов выглядят одинаково в качестве средств профилактики ХСН. Ирбесартан и телмисартан не показали достоверной способности к снижению риска ХСН у больных ИБС.

Таким образом, можно констатировать, что некоторые БРА — кандесартан (уровень доказательности А), валсартан и лозартан (уро-

вень доказательности В) не уступают ИАПФ и могут применяться для лечения ХСН наравне с ними (табл. 14-10).

Таблица 14-10. Рекомендуемые дозы блокаторов рецепторов ангиотензина II при лечении ХСН

ЛС	Начальная доза	Терапевтическая доза
Кандесартан	2–4 мг 1 раз в сутки	16 мг 1 раз в сутки
Валсартан	20–40 мг 2 раза в сутки	80 мг 2 раза в сутки
Лозартан	25–50 мг 1 раз в сутки	100 мг в сутки

Фармакокинетика и НЛР отдельных препаратов этой группы приведены в главе 10.

БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДИУРЕТИКОВ

15.1. СИМПТОМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Для заболеваний почек характерно наличие некоторых общих симптомов, которые могут присутствовать у больных в различных сочетаниях:

- олигурия — состояние, при котором объем выделяемой мочи у взрослого человека со средней массой тела составляет <500 мл/сут;
- анурия — практически полное отсутствие отделения мочи (<100 мл/сут);
- полиурия — увеличение отделения мочи >2500 мл/сут;
- гематурия — присутствие крови в моче (при микрогематурии эритроциты в моче выявляют при микроскопии, макрогематурия — изменение цвета мочи до красного или коричневого);
- отеки — симптом, обусловленный избытком натрия и воды во внеклеточном пространстве. На ранних стадиях избыток воды проявляется только увеличением массы тела больного, но позднее отеки становятся явными. При заболеваниях почек отеки часто (но не всегда) локализуются на лице и более выражены в утренние часы;
- анемия (в почках происходит синтез эритропоэтина, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге) и вторичная АГ.

Прогрессирование почечной недостаточности может приводить к развитию генерализованных отеков — **анасарки**, кроме того, избыточная жидкость может накапливаться:

- в плевральной полости — гидроторакс;
- полости перикарда — гидроперикард;
- брюшной полости — асцит.

К лабораторным симптомам поражения почек следует отнести:

- протеинурию — наличие белка в моче;
- цилиндрурию — экскрецию с мочой цилиндров, которые представляют собой «слепок», образующийся в просвете канальцев из белка

или клеточных элементов; различают гиалиновые, зернистые, восковидные, эритроцитарные и лейкоцитарные цилиндры;

- снижение удельного веса мочи и ее осмолярности;
- увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (скорость образования креатинина в организме относительно постоянна, а экскреция происходит только путем фильтрации); нормальные показатели концентрации креатинина в крови — 0,04–0,13 ммоль/л; по концентрации креатинина можно оценить скорость клубочковой фильтрации.

СКФ рассчитывается по формулам, таким, как формула Кокрофта–Голта или формула, полученная в исследовании MDRD.

Формула Кокрофта–Голта (мл/мин)

$$\text{СКФ} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

Для женщин результат умножают на 0,85.

Формула MDRD (мл/мин/1,74 м²)

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

Для женщин результат умножают на 0,742.

Для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210.

Основные синдромы поражения почек

К основным синдромам поражения почек относят:

- мочевого;
- отечный;
- нефротический;
- АГ.

Мочевой синдром

Мочевой синдром — наиболее постоянный признак поражения почек и мочевыводящих путей. Его диагностическое значение особенно велико при отсутствии экстраренальных признаков заболевания почек (отеки, гипертензия), когда изменения в моче — единственный диагностический критерий патологии почек или мочевыводящих путей, например при гломерулонефрите с изолированным мочевым синдромом, хроническом пиелонефрите с латентным течением, начальной стадия амилоидоза почек.

В понятие «мочевой синдром» входят протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и цилиндрурия.

Отечный синдром

Отеки встречаются при многих заболеваниях почек, прежде всего таких, как острый и хронический гломерулонефрит, нефропатия беременных, амилоидоз почек, диабетический гломерулосклероз. Выраженность отечного синдрома может быть различной. В одних случаях отеки бывают незначительными в виде пастозности лица и голеней, в других — умеренными и хорошо различимыми при осмотре больного, в третьих — резко выраженными, массивными, часто в виде анасарки с асцитом, гидротораксом, гидроперикардом, что в наибольшей степени свойственно нефротическому синдрому.

В отличие от сердечных отеков, которые обычно располагаются на отлогих местах (стопах и голенях, в области поясницы), почечные отеки распространяются везде — на лице, туловище, конечностях. В одних случаях они образуются быстро (в течение нескольких часов или суток), в других — медленно, постепенно нарастая в течение многих дней. Они могут быть плотными на ощупь или, наоборот, мягкими, тестоватыми, когда при надавливании пальцем долго остается ямка, например при нефротических отеках. У некоторых больных видимые отеки могут вообще отсутствовать, несмотря на явную задержку жидкости в организме, определяемую по уменьшению количества мочи (олигурия).

Синдром артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия — один из наиболее частых и характерных признаков многих первичных и вторичных, дву- и односторонних заболеваний почек. Она занимает ведущее место среди симптоматических артериальных гипертензий.

Этиология.

К возникновению ренальной гипертензии приводят:

- диффузный гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит;
- патология сосудов почек;
- диффузные заболевания соединительной ткани — системная красная волчанка, системная склеродермия;
- узелковый периартериит;
- ревматоидный артрит;
- диабетический гломерулосклероз;
- нефропатия беременных;

- амилоидоз почек;
- мочекаменная болезнь;
- аномалии развития почек (поликистоз, гипо- и дисплазия почек, подковообразная почка);
- аномалии развития мочевыводящих путей (стриктура мочеточника, гидроуретер).

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение ренальной АГ направлено на основной патогенетический процесс: назначение глюкокортикоидов, коррекция гликемии, оперативное лечение и т.д. С симптоматической целью назначают гипотензивные ЛС (см. гл. 10), ограничивают потребление поваренной соли.

Нефротический синдром

Нефротический синдром — комплекс симптомов, связанный с длительным и сильно выраженным повышением проницаемости клубочков почек для белка. Главный признак — протеинурия (выделение белка с мочой в количестве >3 г/м² в сутки), гипоальбуминемия (снижение концентрации альбумина в сыворотке ниже 25 г/л), гиперлипидемия и генерализованные отеки.

Этиология и патогенез. Нефротический синдром может развиваться в любом возрасте. Описаны случаи наследственного (семейного) нефротического синдрома и нефротического синдрома с первичным поражением почек. Поражение почек может возникать при таких заболеваниях, как:

- сахарный диабет;
- амилоидоз;
- хронический гломерулонефрит;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, узелковый периартериит);
- лейкозы, лимфомы, миеломная болезнь;
- лекарственное повреждение почек (препараты золота, пеницилламин, НПВС, препараты лития, неочищенный героин);
- инфекции (острый гломерулонефрит, вирусный гепатит В, ВИЧ).

Симптомокомплекс. Ранний признак нефротического синдрома — появление протеинурии, снижение концентрации белка в плазме, появление отеков, атрофия мышц. Часто выявляют асцит и выпот в плевральной полости.

Диагноз и методы обследования. Диагноз нефротического синдрома основан на характерных симптомах и наличии протеинурии

>2 г/м² в сутки, но окончательный диагноз ставят на основании гистологического исследования ткани почки.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение нефротического синдрома направлено на основной патогенетический процесс. При иммунных поражениях почек показано назначение глюкокортикоидов, в некоторых случаях применяют цитостатики. Выбор ЛС зависит от морфологической картины поражения ткани почек, и всем больным с нефротическим синдромом проводят биопсию. В качестве симптоматического лечения назначают гипотензивные ЛС, ограничивают потребление поваренной соли. На поздних стадиях нефротического синдрома показаны гемодиализ, трансплантация почки.

Контроль эффективности проводимого лечения основан на динамике лабораторных показателей (протенинурия, концентрация креатинина в плазме).

15.2. ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ОПН — состояние, проявляющееся быстро и непрерывно нарастающей азотемией и олигурией.

Этиология и патогенез

К развитию ОПН может приводить целый ряд заболеваний и состояний, которые принято разделять на три группы:

- преренальные (дословно: допочечные), связанные с нарушением нормального кровообращения в почках: массивные кровотечения, гипотония, септический шок, печеночная недостаточность, ожоги (потеря жидкости и электролитов + повреждение нефронов миоглобином и гемоглобином);
- ренальные — собственно связанные с повреждением ткани почек: острое поражение почек (ишемия, воздействие токсинов и рентгеноконтрастных препаратов, аминогликозидов, повреждения, вызванные миоглобином и гемоглобином), тяжелая АГ, острый гломерулонефрит, ДВС-синдром, обструкция почечных артерий или вен, пиелонефрит, подагра, миеломная болезнь;
- постренальные (дословно: послепочечные), связанные с нарушением оттока мочи из почек: простатит, опухоли мочевого пузыря, камни в мочевыводящих путях.

Диагноз и методы обследования

Основные симптомы ОПН — олигурия или анурия, а также прогрессирующее повышение концентрации креатинина в плазме. Затем у больных увеличивается концентрация калия в сыворотке крови, появляются АГ, отеки и геморрагические осложнения.

В тех случаях, когда развитие ОПН связано с шоком, ожогами, ХСН, диагноз, как правило, не вызывает затруднений. Появление гематурии может указывать на наличие опухоли или острого гломерулонефрита. При выявлении в крови повышения концентрации мочевой кислоты и наличии поражения суставов можно заподозрить подагру. В каждом случае ОПН следует выяснить, не принимает ли больной нефротоксичные ЛС: аминогликозиды или рентгеноконтрастные препараты.

ОПН — излечимое состояние, выживаемость больных при своевременном лечении составляет 60%. Чаще к смерти больного приводит не сама ОПН, а те заболевания, которые привели к ее развитию (травмы, ожоги, ДВС-синдром).

В течении ОПН выделяют три периода: продромальный (длительность которого зависит от причины ОПН), олигурический период (продолжается от 1–2 сут до 6–8 нед) и постолигурическую фазу.

Диагноз устанавливают при быстром нарастании у больного концентрации креатинина в крови и прогрессирующей олигурии.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Развитие ОПН часто можно предотвратить путем поддержания нормального ОЦК и адекватного уровня АД. У больных с острой кровопотерей и ожогами для этих целей проводят переливание свежезамороженной плазмы, альбумина человека, солевых растворов. При артериальной гипотонии на фоне нормального объема циркулирующей жидкости (шок, сепсис) применяют сосудосуживающие агенты (допамин).

При заболеваниях, сопровождающихся гемолизом и острым некрозом скелетных мышц, в крови и моче появляются гемоглобин и миоглобин, оказывающие повреждающее действие на почки. При обнаружении этих пигментов в моче необходимо назначение маннитола и фуросемида до нормализации показателей.

При первых симптомах ОПН внутривенное введение высоких доз фуросемида в сочетании с маннитолом или допамином иногда позволяет восстановить нормальный диурез.

Больным с олигурической фазой ОПН показан гемодиализ. Также следует значительно (до 500 мл/сут) ограничить прием жидкости,

исключить поваренную соль и продукты, богатые калием. У таких больных необходимо отменить прием всех ЛС, элиминация которых происходит через почки, а также прием рентгеноконтрастных препаратов.

Контроль эффективности и безопасности лечения

Контроль эффективности и безопасности лечения при ОПН в первую очередь направлен на оценку водно-электролитного состояния организма и требует регулярного мониторингования диуреза, массы тела больного, концентрации в крови креатинина, а также калия и натрия.

15.3. ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ХПН — состояние, развивающееся в исходе множества патологических процессов, ведущих к нарушению и недостаточности экскреторной и регуляторной функции почек.

Этиология и патогенез

Причины развития ХПН многообразны:

- заболевания почек (гломерулонефрит);
- поражения почек при нарушении обмена веществ (СД, подагра);
- диффузные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка);
- хронические инфекции (пиелонефрит);
- АГ;
- воздействие токсических факторов.

Прогрессированию ХПН способствуют снижение ОЦК и гипотония, декомпенсированная ХСН, АГ, инфекционные заболевания, обструкция мочевыводящих путей, тромбоз почечных вен и воздействие нефротоксических веществ.

Течение и тяжесть заболевания

В течение ХПН выделяют три стадии:

- снижение функциональных резервов почек;
- декомпенсированную почечную недостаточность;
- уремию.

ХПН может прогрессировать с различной скоростью. Развитие у больных гиперкалиемии, олигурии и перикардита свидетельствует

о терминальной стадии заболевания, но и у этих пациентов применение гемодиализа, а в последующем трансплантация почки может обеспечить благоприятный исход.

Диагноз и методы обследования

На начальных стадиях ХПН (при снижении скорости клубочковой фильтрации $>50\%$ от должного) симптомы заболевания могут почти полностью отсутствовать, несмотря на увеличение концентрации креатинина и мочевины в крови. По мере прогрессирования заболевания пациенты отмечают появление слабости, утомляемости. Прогрессирование ХПН обычно сопровождается появлением нейропатии и мышечных спазмов. Со стороны ЖКТ отмечаются потеря аппетита, тошнота, рвота, у больных с ХПН увеличивается риск развития эрозий и язв желудка. Задержка жидкости в организме проявляется отеками, гидротораксом, гидроперикардом и перегрузкой сердца увеличенным ОЦК, что может привести к развитию или прогрессированию сердечной недостаточности. Увеличение ОЦК сопровождается повышением АД.

Характерные лабораторные симптомы ХПН — увеличение концентрации креатинина, мочевины и калия в крови, умеренный ацидоз, анемия. Осмолярность мочи у таких больных близка к осмолярности плазмы.

Диагностика ХПН основана на лабораторных данных — концентрации креатинина и мочевины в крови и определении СКФ. Кроме того, используют инструментальные методы исследований — урографию, УЗИ. Важным прогностическим критерием считают увеличение концентрации калия в крови.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Потребность больных ХПН в гемодиализе в нашей стране удовлетворяется лишь на несколько процентов. Из-за этого консервативное лечение имеет особенно большое значение. Оно включает в себя:

- ограничение потребления поваренной соли;
- ограничение потребления белка для уменьшения накопления в организме азотистых шлаков;
- ограничение поступления фосфора с пищей (увеличение концентрации фосфатов в крови больных ХПН приводит к прогрессированию заболевания и развитию дистрофии костной ткани); при выраженном снижении СКФ назначают ЛС, препятствующие всасыванию фосфора в кишечнике (антацидные

препараты, содержащие гидроксид алюминия и кальция карбонат);

- для борьбы с гипокальциемией назначают препараты витамина D;
- активная коррекция АГ предполагает назначение гипотензивных ЛС, не уменьшающих почечный кровоток (ИАПФ, БРА, БМКК);
- при задержке жидкости в организме назначают петлевые или тиазидные диуретики;
- коррекция ацидоза может потребовать применения натрия бикарбоната;
- при лечении анемии, обусловленной ХПН, назначают эпоэтин бета.

Неэффективность консервативной терапии ХПН требует проведения гемодиализа и трансплантации почки.

Контроль эффективности и безопасности лечения

Контроль эффективности и безопасности лечения ХПН основан на измерении концентрации креатинина и мочевины в крови. Для мониторинга безопасности диуретиков измеряют концентрацию калия в крови и оценивают кислотно-основное состояние. О развитии у больного такого потенциально опасного осложнения, как гиперкалиемия, может свидетельствовать изменение зубца T на ЭКГ.

15.4. ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый гломерулонефрит — заболевание, характеризующееся диффузными воспалительными изменениями в клубочках, а клинически — внезапным появлением гематурии, незначительной протеинурией и во многих случаях гипертонзией, отеками и азотемией.

Эпидемиология

Заболевают в основном дети, случаи заболевания во взрослом возрасте редки (5%).

Этиология и патогенез

Острый гломерулонефрит — иммунокомплексное заболевание, наиболее частой причиной его развития считают стрептококковую инфекцию (реже острый гломерулонефрит возникает при других инфекциях: бактериальном эндокардите, пневмонии, абсцессах, ветряной оспе, вирусном гепатите). При этом заболевании антигены стрептококка группы А вызывают продукцию антител, а образовавшиеся иммунные комплексы (антиген — антитело) откладываются

ются в стенках капилляров клубочков, что ведет к их повреждению и повышению проницаемости.

Симптомокомплекс

Латентный период между инфекционным заболеванием и развитием гломерулонефрита составляет около 2 нед. Основные симптомы гломерулонефрита — отеки, олигурия, гематурия, гиперволемия и АГ. В моче присутствуют эритроциты в виде эритроцитарных цилиндров и белка. В крови выявляют антитела к стрептококкам (антистрептолизин-О, антистрептокиназы, антигиалуронидазы).

Течение и тяжесть заболевания

Прогноз при остром гломерулонефрите обычно благоприятный, но в 1% случаев у детей и в 10% случаев у взрослых наблюдается прогрессирование заболевания с исходом в ОПН.

Диагностика и методы обследования

Диагноз ставят на основании клинических (предшествующая стрептококковая инфекция) и лабораторных (эритроцитарные цилиндры в моче, антитела к стрептококкам в крови) данных. В сложных случаях для уточнения диагноза проводят биопсию почек.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Специфического лечения острого гломерулонефрита не существует. Необходима санация хронических очагов инфекции, назначают симптоматическое лечение (гипотензивные ЛС, диуретики), ограничивают потребление поваренной соли, в некоторых случаях при затяжном течении эффективны глюкокортикоиды.

15.5. МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь — заболевание почек, характеризующееся отложением конкрементов (камней) в чашечно-лоханочной системе.

Этиология и патогенез

В рамках каждого вида мочекаменной болезни различают:

- первичный нефролитиаз, этиология которого связана с особенностями питания (чрезмерное употребление животного белка, гиповитаминозы) и состава питьевой воды;

- вторичный нефролитиаз, развивающийся при заболеваниях, сопровождающихся метаболическими нарушениями, — гиперкальциурией, гиперкальциемией (первичный гиперпаратиреоз, саркоидоз), гиперурикемией (подагра, миелопролиферативные заболевания), гипероксалурией (хронический энтерит);
- смешанный нефролитиаз всегда вторичный и вызывается инфекцией мочевыводящих путей; содержащая фермент уреазу бактериальная флора (протей) расщепляет мочевины до аммиака, в результате чего происходит резкий сдвиг pH мочи в сторону щелочи, что способствует кристаллизации (фосфатов кальция, магния, аммония (трипельфосфатов)).

Несмотря на разнообразие механизмов формирования нефролитиаза, выделяют общие патогенетические факторы: высокую концентрацию солей в моче (гиперэкскреция, дегидратация, олигурия); изменение химических (стойкий сдвиг pH) и стабилизирующих (дефицит ингибиторов кристаллизации) свойств мочи; алиментарный фактор; нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, повреждение спинного мозга, беременность, гиподинамия); инфекционный фактор (содержащая уреазу флора, шистосомоз). В зависимости от химического состава конкрементов различают кальциевый (карбонатный), оксалатный, уратный, цистиновый и смешанный (фосфатный) нефролитиаз.

Симптомокомплекс мочекаменной болезни

Типичное клиническое проявление нефролитиаза — болевой синдром, вызванный мелкими конкрементами. Тупая боль в поясничной области обусловлена большими малоподвижными камнями. Иногда наблюдается безболевое латентное течение болезни, которую диагностируют при инструментальном исследовании по поводу микрогематурии или в связи с присоединением осложнений мочекаменной болезни — пиелонефрита, макрогематурии, гидро- и пионефроза, сморщивания почки с синдромом АГ.

Диагноз и методы обследования

Предварительный диагноз может быть установлен при выявлении типичной клинической картины почечной колики с гематурией и положительным симптомом Пастернацкого (усиление эритроцитурии, болезненность при поколачивании в поясничной области) рентгенологического, УЗИ. Для установления вида и формы нефролитиаза необходимо провести исследование состава мочевых камней

и обнаружить кристаллурию. Для уточнения состояния уродинамики используют экскреторную урографию.

При часто рецидивирующем нефролитиазе необходимо использовать специальные методы исследования мочи (рН, суточную экскрецию кальция, фосфатов, мочевой кислоты, оксалатов, цистина), а также определять уровень кальция, неорганических фосфатов, мочевой кислоты и паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

При мелких конкрементах, не нарушающих отток мочи, проводят консервативное лечение, направленное на их изгнание. Для этого используют миотропные спазмолитики (дротаверин, метамизол натрия) и водную нагрузку. При уратном нефролитиазе возможно проведение литолиза цитратными смесями (уролит У, блемарен). В некоторых случаях используют дистанционную ударно-волновую литотрипсию; при развитии ОПН, пиелонефрита показано хирургическое лечение.

15.6. ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефрит — неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, при котором одновременно или последовательно поражаются паренхима (преимущественно интерстициальная ткань) и лоханка почки.

Этиология

Неосложненные инфекции обычно вызваны одним микроорганизмом из семейства *Enterobacteriaceae*. Основной возбудитель пиелонефрита — *Escherichia coli*, реже: *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др. При осложненной инфекции частота выделения *E. coli* снижается, чаще встречаются другие возбудители: *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и другие энтеробактерии.

Формы заболевания

По характеру течения пиелонефрит подразделяется на неосложненный и осложненный. Неосложненной считается инфекция мочевыводящих путей при отсутствии обструктивных изменений почек и мочевыводящих путей, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненный пиелонефрит развивается у пациентов с обструктивными изменениями мочевыводящих путей (стриктуры

(сужения), камни, опухоли, гипертрофия простаты], а также пиелонефрит, возникший на фоне инструментальных методов обследования и лечения, тяжелых сопутствующих заболеваний (СД, нейтропения).

Симптомокомплекс

Клиническая картина острого пиелонефрита включает в себя общие симптомы (озноб, лихорадку, тахикардию, недомогание, тошноту и рвоту) и специфические признаки (боль в поясничной области, дизурические явления).

Диагноз и методы обследования

При исследовании крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ, концентрации С-реактивного белка, гиперглобулинемию.

Важную информацию для постановки диагноза пиелонефрита дает лабораторное исследование мочи. При микроскопии мочи, как правило, выявляют выраженную пиурию (лейкоцитурию), иногда лейкоцитарные цилиндры, бактериурию. Бактериологическое исследование мочи позволяет выделить возбудителя инфекции. Бактериурию считают диагностически значимой при выделении микроорганизма в количестве $>10^5$ КОЕ (колониеобразующих единиц) в 1 мл мочи.

Дополнительные методы исследования (УЗИ почек, рентгенологические методы) не имеют большого значения при неосложненном пиелонефрите, но при осложненной инфекции эти методы позволяют выявить и оценить факторы, осложняющие течение заболевания (камни, гипертрофию предстательной железы).

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Подходы к лечению пиелонефрита определяются формой заболевания, при этом заболевании обычно назначаются антибиотики, создающие высокие концентрации в моче: фторхинолоны, амоксициллин, цефалоспорины 2–3-го поколения.

Контроль эффективности проводимого лечения

Критериями эффективности антибактериальной терапии являются нормализация температуры, уменьшение выраженности симптомов заболевания и исчезновения бактерий и лейкоцитов в анализе мочи.

15.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДИУРЕТИКОВ

Строение нефрона, локализация и механизм действия

Структурно-функциональная единица почки — нефрон, состоящий из сосудистого клубочка, окруженного капсулой, системы извитых и прямых канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов, а также нейрогуморальных элементов (рис. 15-1).

В результате процесса фильтрации в клубочках почек образуется фильтрат (первичная моча), содержащий воду, глюкозу, аминокислоты, ионы бикарбонатов, фосфатов и другие соединения (ежедневно в организме образуется около 200 л клубочкового фильтрата). В дальнейшем, при продвижении фильтрата по системе канальцев, происходит его концентрирование, при этом 99% воды и электролитов подвергаются обратному всасыванию — реабсорбции. Снижение скорости реабсорбции всего на 1% приводит к увеличению объема мочи в 2 раза. Таким образом, ЛС, обладающие даже незначительным влиянием на процессы обратного всасывания электролитов в канальцах нефрона, способны существенно изменять диурез. С другой стороны, патологические процессы, приводящие к временному или постоянному изменению структуры клубочков и канальцев, способны вызывать серьезные изменения водно-электролитного баланса в организме.

Известные в настоящее время препараты, влияющие на диурез: диуретики обладают различными механизмами действия и влияют на процессы в различных участках нефрона.

Кроме того, существуют внепочечные механизмы регуляции диуреза. При снижении системного АД <90 мм рт.ст. (например, при шоке) происходят уменьшение почечного кровотока, снижение объема фильтрации и уменьшение диуреза. Критической величиной снижения диуреза считают уровень менее 20 мл/ч. Классические диуретики в этой ситуации малоэффективны, так как при снижении фильтрации их проникновение в канальцы нефронов затруднено. С другой стороны, назначение ЛС, увеличивающих системное АД и/или почечный кровоток (добутамин, допамин), приводит к увеличению диуреза.

Действие диуретиков в проксимальных канальцах нефрона

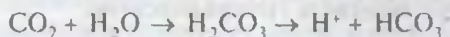
В этом участке нефрона происходит активная реабсорбция натрия, сопровождающаяся изотоническим потоком воды в интерстициальное пространство. На реабсорбцию ионов в этом отделе влияют осмотические диуретики и ингибиторы карбоангидразы.



Рис. 15-1. Строение нефрона (схема)

Осмотические диуретики (маннитол) — группа препаратов, фильтрующихся в клубочках нефрона, но плохо реабсорбирующихся. В проксимальных канальцах нефрона они повышают осмотическое давление фильтрата и выделяются почками в неизменном виде с изоосмотическим количеством воды.

Ингибиторы карбоангидразы. Препараты этой группы (ацетазоламид) уменьшают реабсорбцию бикарбонатов в проксимальных канальцах путем угнетения процессов гидратации CO_2 :



Образующиеся в результате этого процесса ионы водорода поступают в просвет канальца в обмен на ионы натрия. Таким образом, применение ингибиторов карбоангидразы увеличивают экскрецию H_2O , Na^+

и HCO_3^- . Повышение концентрации Na^+ в просвете канальца приводит к увеличению секреции K^+ . Потеря бикарбоната может приводить к возникновению метаболического ацидоза, но при этом диуретическая активность ингибиторов карбоангидразы также снижается.

Действие диуретиков в восходящих отделах петли нефрона

В восходящем отделе петли Генле ионы хлора активно переходят в интерстициальное пространство, увлекая за собой ионы натрия и калия ($\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ -котранспортер), кроме того, примерно половина ионов натрия в этом отделе реабсорбируется пассивно. В результате интерстициальная жидкость становится гипертоничной по отношению к жидкости в просвете канальца. Для молекул воды восходящий отдел петли нефрона непроницаем, но в параллельно расположенных нисходящих отделах петли происходит активный переход жидкости в интерстициальное пространство и капилляры. Петлевые диуретики (фуросемид) селективно блокируют $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ -котранспортер, нарушая транспорт ионов, что приводит к увеличению диуреза. Одновременно повышается экскреция ионов магния и кальция.

Действие диуретиков в дистальных канальцах нефрона

В начальной части дистальных канальцев происходит активная реабсорбция Na^+ и Cl^- , в результате чего осмотическое давление фильтрата снижается. Тиазидные диуретики угнетают этот процесс, в результате чего повышается выведение из организма H_2O , Na^+ и Cl^- . Увеличение концентрации Na^+ в просвете канальца стимулирует процесс обмена ионов натрия на K^+ и H^+ , что может привести к гипокалиемии и алкалозу.

Действие диуретиков в собирательных трубочках

Собирательные трубочки — альдостеронозависимый участок нефрона, в котором происходят процессы, контролирующие гомеостаз калия. Альдостерон регулирует обмен Na^+ на H^+ и K^+ . Калийсберегающие диуретики понижают реабсорбцию Na^+ , конкурируя с альдостероном за цитоплазматические рецепторы (спиронолактон) или блокируя натриевые каналы (амилорид®). Препараты этой группы могут вызывать гиперкалиемию.

Классификация диуретиков

Диуретики классифицируют в зависимости от характера диуретического действия:

- вызывающие преимущественно водный диурез (ингибиторы карбоангидразы, осмотические диуретики) — действуют преимущественно на проксимальные каналцы нефрона;
- петлевые диуретики — оказывают наиболее выраженное диуретическое действие, подавляя реабсорбцию натрия и воды в восходящем отделе петли Генле; увеличивают экскрецию натрия на 15–25%;
- тиазидные — действуют преимущественно в области дистальных каналцев нефрона, увеличивают экскрецию натрия на 5–10%;
- калийсберегающие — действуют преимущественно в области собирательных трубочек, увеличивают экскрецию натрия не более чем на 5%.

Принципы рационального лечения и выбор диуретического препарата

Принципиальными моментами в лечении мочегонными препаратами считают:

- назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков;
- назначение мочегонных средств в минимальных дозах, позволяющих добиться эффективного диуреза (для активного диуреза прибавка должна составлять +800–1000 мл в сутки, для поддерживающей терапии — не более 200 мл в сутки),
- при недостаточной эффективности применение диуретиков с разным механизмом действия.

Выбор диуретического средства зависит от характера и тяжести заболевания. В неотложных ситуациях (отек легких) назначают сильно- и быстродействующие петлевые диуретики внутривенно. При выраженном отеочном синдроме (например, у пациентов с декомпенсацией ХСН) лечение также начинают с внутривенного введения петлевых диуретиков, с последующим переходом на прием фуросемида внутрь.

При недостаточной эффективности монотерапии используют сочетания диуретиков с разными механизмами действия: фуросемид с гидрохлортиазидом или фуросемид со спиронолактоном. Комбинацию фуросемида с калийсберегающими диуретиками назначают также для предупреждения нарушений электролитного баланса.

Для длительного лечения (например, при АГ) применяют тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Осмотические диуретики назначают для увеличения водного диуреза и предупреждения развития анурии (в частности, при гемолизе), а также для уменьшения внутричерепного и внутриглазного давления.

Ингибиторы карбоангидразы показаны при глаукоме (уменьшают продукцию внутриглазной жидкости), эпилепсии, острой высотной болезни, для повышения выведения с мочой фосфатов при гиперфосфатемии тяжелого течения.

Контроль эффективности и безопасности лечения

Эффективность лечения оценивают по уменьшению выраженности симптомов (одышки при отеке легких, отеков при ХСН), а также по увеличению диуреза. Наиболее надежный способ контроля эффективности длительного лечения диуретиками — контроль массы тела больного.

Для контроля безопасности проводимого лечения необходимо регулярно измерять электролитный баланс и АД, в некоторых случаях (при проведении интенсивной терапии и реанимации) может потребоваться контроль центрального венозного давления и состояния свертывающей системы крови.

15.7.1. Клиническая фармакология тиазидных и тиазидоподобных диуретиков

К тиазидным диуретикам относится гидрохлоротиазид. К тиазидоподобным — индапамид.

Фармакокинетика. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики хорошо всасываются в ЖКТ при приеме внутрь. Гидрохлоротиазид слабо растворим в липидах. Связывание с белками высокое. Подвергаются в почках активной канальцевой секреции и из-за этого становятся конкурентами секреции мочевой кислоты, которая выводится из организма с помощью этого же механизма, вследствие чего скорость удаления мочевой кислоты снижается и повышается ее уровень в плазме крови. Препараты этой группы почти полностью выводятся почками, индапамид выводится главным образом с желчью, благодаря этому возможен его прием больными почечной недостаточностью.

Показания. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяют для длительного лечения АГ. Их считают препаратами выбо-

ра при изолированной систолической АГ, сочетании АГ с отечным синдромом, ХСН, у больных пожилого и старческого возраста. Показания для применения гидрохлортиазида: задержка жидкости, отеки, связанные с сердечной недостаточностью, циррозом печени, некоторыми нарушениями функции почек, лечением глюкокортикоидами и эстрогенами, предупреждение образования кальциевых почечных конкрементов, лечение центрального и нефрогенного несахарного диабета.

НЛР. Нарушения солевого баланса: гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия. При применении гидрохлортиазида возможно развитие гипергликемии и гиперлипидемии, что не характерно для индапамида. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызвать повышение концентрации мочевой кислоты. Характерная НЛР для этой группы ЛС — эректильная дисфункция.

Противопоказания. Анурия или тяжелое поражение почек, СД, подагра или гиперурекемия, нарушение функций печени, гиперкальциемия или гиперлипидемия, гипонатриемия. Повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам или другим сульфаниламидным препаратам.

Гидрохлортиазид

Хорошо всасывается в ЖКТ. Практически не подвергается биотрансформации, выводится главным образом с мочой. Начало действия происходит через 30–60 мин, максимум через 4 ч, продолжается 6–12 ч. Период полувыведения быстрой фазы составляет 1,5 ч, медленной — 13 ч.

Индапамид

Индапамид дает пролонгированный гипотензивный эффект, расширяя системные и почечные артерии, без значительного влияния на диурез. Может ускорять клубочковую фильтрацию. Латентный период около 2 нед. Максимальное устойчивое действие препарата развивается через 4 нед. Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в крови определяется через 2 ч. $T_{1/2}$ около 14 ч.

Гипотензивное действие обусловлено снижением концентрации натрия и уменьшением общего периферического сопротивления из-за снижения чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, повышения синтеза простагландинов E_2 .

15.7.2. Клиническая фармакология петлевых диуретиков

К петлевым диуретикам относят фуросемид, торасемид, этакриновую кислоту.

Фармакодинамика. Начало диуретического эффекта петлевых диуретиков при приеме внутрь происходит через 30–60 мин, максимум — через 1–2 ч. При внутривенном введении эффект проявляется через несколько минут, пик — через 30 мин, продолжительность действия составляет 2 ч. Препарат сохраняет эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, и его можно применять при почечной недостаточности.

Показания. Петлевые диуретики показаны при выраженной задержке жидкости: отеках, связанных с декомпенсацией ХСН, циррозом печени, заболеваниями почек (в том числе ОПН), острой левожелудочковой недостаточности (отек легких), острых интоксикациях (форсированный диурез). Их не используют для лечения АГ. Однако эти препараты можно назначать для купирования гипертонических кризов как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами. Петлевые диуретики также назначают для лечения гиперкальциемии.

Противопоказания. Тяжелые нарушения функции почек, печени, панкреатит, СД, гиперурикемия, нарушение слуха, повышенная чувствительность к сульфаниламидным препаратам. С осторожностью назначают больным с желудочковыми аритмиями.

НЛР. Нарушения солевого баланса: гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия и гипомагниемия. Ототоксичность наиболее часто встречается при нарушении функции почек, быстром парентеральном введении больших доз петлевых диуретиков или при совместном приеме с другими ототоксичными препаратами (например, аминогликозидами). Этот эффект наиболее характерен для этакриновой кислоты.

Взаимодействие с другими ЛС. При сочетании с ИАПФ возможно развитие артериальной гипотензии при приеме первой дозы, ИАПФ могут ослаблять выраженность вторичного гиперальдостеронизма и гипокалиемии. Фуросемид может повышать концентрацию глюкозы в крови и уменьшать эффекты сахароснижающих препаратов. НПВС, особенно индометацин, могут противодействовать натрийурезу и повышению активности ренина, снижая эффективность фуросемида.

Фуросемид

Препарат быстро и полно всасывается при введении любым путем. Биодоступность при приеме внутрь составляет 60–70%. $T_{1/2}$ — 0,5–1 ч.

Фуросемид подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов.

При приеме внутрь начало диуретического действия отмечается через 30–60 мин, продолжительность — 6–8 ч, при внутривенном введении начало действия — через 30 мин, продолжительность — 2 ч.

Торасемид

Быстро и полно всасывается из ЖКТ. Биодоступность препарата составляет около 80%. $T_{1/2}$ — 3–4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Торасемид подвергается биотрансформации в печени системой цитохрома P-450 в три неактивных метаболита. Этот препарат в меньшей степени вызывает гипокалиемию по сравнению с фуросемидом, но при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно. Торасемид противопоказан при беременности и лактации.

Доказана антигипертензивная эффективность торасемида при применении в малых «субдиуретических» дозах.

15.7.3. Клиническая фармакология калийсберегающих диуретиков

К калийсберегающим диуретикам относят спиронолактон, эплеренон[®] и триамтерен.

Показания к применению. Калийсберегающие диуретики относятся к слабо действующим препаратам. Поскольку в дистальных почечных канальцах реабсорбция натрия уменьшена, они могут не вызвать выраженный мочегонный эффект. Однако их можно рационально сочетать с более активными диуретиками из-за того, что они, с одной стороны, уменьшают потери калия, а с другой — повышают эффективность лечения: такие сочетания применяют для преодоления резистентности к диуретикам. Спиронолактон и эплеренон[®] в малых дозах длительно назначают при ХСН в качестве нейрогуморальных модуляторов для снижения активности РААС. Спиронолактон применяют для лечения первичного гиперальдостеронизма, синдрома поликистоза яичников, гирсутизма, предменструального синдрома, угревой сыпи.

Противопоказания. Гиперкалиемия, азотемия, анурия или нарушение работы почек со значительным снижением экскреторной функции. С осторожностью назначают при нарушении функций печени, СД, особенно диабетической нефропатии, предрасположен-

ности к метаболическому ацидозу, гипонатриемии, гиперкальциемии.

НЛР. Аллергические реакции, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты, диспепсические расстройства, головные боли, головокружение, психические расстройства, фотосенсибилизация, гинекомастия, нарушение эректильной функции, менструального цикла, мегалобластоз, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Самыми частыми НЛР при применении спиронолактона считают гинекомастию (антиандрогенный эффект) и гиперкалиемию. Эплеренон[®] гинекомастию не вызывает. Для триамтерена характерна гепатотоксичность, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Взаимодействие с другими ЛС. НПВС уменьшают натрийуретический и диуретический эффект этих препаратов, возрастает риск развития почечной недостаточности. ИАПФ, препараты калия, калиевые добавки способствуют развитию гиперкалиемии. Спиронолактон может увеличивать период полувыведения дигоксина.

Спиронолактон

Антагонист альдостерона, слабый калийсберегающий диуретик длительного действия. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, $T_{1/2}$ составляет 13–24 ч.

Диуретический эффект проявляется с 2–5 сут лечения и продолжается 2–3 сут после прекращения лечения. Препарат оказывает слабое и непостоянное гипотензивное действие, не зависящее от концентрации ренина в плазме. Спиронолактон не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.

Триамтерен

Калийсберегающий диуретик средней продолжительности действия. Препарат всасывается из ЖКТ быстро, но неполностью, $T_{1/2}$ составляет 5–7 ч.

15.7.4. Клиническая фармакология ингибиторов карбоангидразы

К ингибиторам карбоангидразы относится ацетазоламид.

Фармакокинетика. Ацетазоламид хорошо всасывается из ЖКТ, достигая максимальной концентрации через 2 ч, продолжительность действия — до 12 ч. Распределяется главным образом в эри-

троцитах, почках, мышцах, тканях глазного яблока и ЦНС. Связь с белками крови высокая, проникает через плацентарный барьер, биотрансформации не подвергается, выводится почками в неизменном виде.

Показания. В настоящее время ингибиторы карбоангидразы в основном назначают при глаукоме, повышении внутричерепного давления, малых приступах эпилепсии. При задержке жидкости и отечном синдроме, связанном с ХСН, легочным сердцем, нарушением функций печени или почек (особенно в сочетании с алкалозом), ацетазоламид применяют в составе комплексного лечения. Кроме того, ингибиторы карбоангидразы назначают при предменструальном синдроме, для профилактики и лечения острой горной болезни.

НПР. Сонливость, головокружение, головные боли. При длительном приеме возможны парестезии, дезориентация, гемолитическая анемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, нефролитиаз, проходящая гематурия и глюкозурия.

Противопоказания. Метаболический ацидоз и склонность к ацидозу, например при СД, нарушение функций печени и почек (в том числе острая и ХПН), гипокалиемия, беременность.

Взаимодействие с другими ЛС. Мочегонный эффект ацетазоламида усиливается теофиллином, ослабляется кислотообразующими диуретиками. При одновременном приеме повышается риск появления токсических эффектов салицилатов, карбамазепина, эфедрина.

Применение. Препарат не следует назначать более 5 сут подряд из-за риска развития метаболического ацидоза.

15.7.5. Клиническая фармакология осмотических диуретиков

К осмотическим диуретикам относят маннитол, мочевины.

Фармакокинетика. Осмотические диуретики плохо всасываются из ЖКТ, из-за чего их приходится вводить парентерально. При приеме внутрь маннитол вызывает осмотическую диарею. В организме не метаболизируется, выводится путем почечной фильтрации без последующей канальцевой реабсорбции.

Показания к применению. В качестве легидратирующего средства осмотические диуретики назначают для быстрого снижения внутричерепного или внутриглазного давления при отеке мозга, внутричерепной гипертензии, эпилептическом статусе, остром приступе глаукомы. Осмотические диуретики применяют в рамках форсированного

диуреза при отравлениях барбитуратами, салицилатами и другими веществами. Маннитол показан для профилактики и лечения ОПН при условии сохранения фильтрационной функции почек.

НПР. Дегидратация, диспепсические расстройства, нарушения электролитного баланса, головная боль, галлюцинации.

Противопоказания. Осмотические диуретики не применяют у больных с тяжелыми нарушениями функции почек — в этом случае моча может не образовываться даже при осмотической нагрузке и тогда гипертонический раствор вызывает увеличение внутрисосудистого объема жидкости и развитие острой сердечной недостаточности и отека легких. Осмотические диуретики не назначают больным с декомпенсацией ХСН из-за повышения объема внеклеточной жидкости и увеличения нагрузки на сердце, при электролитных нарушениях — гипохлоремии, гипонатриемии, гипокалиемии.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

16.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

МС — сочетание гормональных и метаболических нарушений: абдоминально-висцерального ожирения, сдвигов углеводного, липидного обмена, нарушения дыхания во время сна и артериальной гипертензии, патогенетически тесно связанные между собой.

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений считают увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемию, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. При этом данный синдром может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в итоге определяет приоритетные направления его лечения в том или ином случае.

Эпидемиология. Сегодня распространенность МС можно считать эпидемией — им страдает 25–30% взрослого населения, причем в возрастных группах от 20 до 49 лет. МС чаще встречается у мужчин, а уже в возрасте 50–69 лет его распространенность практически одинакова у мужчин и женщин. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

МС имеет большое значение в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, а также повышает риск коронарных осложнений и смертности. У лиц с ожирением вероятность возникновения АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Ожирение I степени увеличивает риск развития СД II типа в 3 раза, II степени — в 5 раз и III степени — в 10 раз.

Факторы риска. Считают, что формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализован на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена. Однако наиболее важными факторами внешней среды, способ-

ствующими развитию МС, считают избыточное употребление пищи, содержащей жиры, и низкую физическую активность.

В основе накопления жировых масс в организме лежит избыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы: 1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы — по 4 ккал. Следовательно, при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов в одинаковом объеме.

Снижение физической активности — второй по значимости после переедания фактор, способствующий развитию ожирения и инсулинорезистентности. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию инсулинорезистентности.

Иногда увеличение массы тела может быть побочным эффектом приема некоторых лекарственных препаратов (табл. 16-1).

Таблица 16-1. Лекарственные препараты, способствующие увеличению массы тела

Антипсихотические препараты	Сахароснижающие препараты
Оланзапин, клозапин, рисперидон	
Трициклические антидепрессанты	Производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы
Препараты лития	Глюкокортикоиды
Антиконвульсанты	Гормональные контрацептивы
Вальпроевая кислота, карбамазепин	Прогестины
β-, α-адреноблокаторы	Антигистаминные препараты

16.2. ДИАГНОЗ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии:

- АГ (АД >130/85 мм рт. ст.);
- повышение концентрации триглицеридов в крови (>1,7 ммоль/л);
- снижение концентрации ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение концентрации ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (концентрация глюкозы в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л).

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев считают основанием для постановки диагноза МС (табл. 16-2).

Таблица 16-2. Классификация массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Класс массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий
Норма	18,5–24,9	Средний для популяции
Избыток массы тела	25,0–29,9	Повышенный
Резко выраженное ожирение	30,0–34,9	Высокий
	35,0–39,9	Очень высокий
Очень резко выраженное ожирение	Более 40	Крайне высокий

16.3. КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Следует отметить, что эффективность лечения МС, как и любого хронического состояния, тесно связана с его продолжительностью, и максимальных положительных результатов можно ожидать на начальных стадиях развития заболевания.

Современные подходы к лечению МС заключаются в использовании нефармакологических методов, которые при необходимости дополняют ЛС.

Цели лечения больных с МС:

- снижение массы тела;

- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- максимальное предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендации по модификации образа жизни должны включать в себя индивидуальный расчет диеты, изменение стереотипа питания и отказ от вредных привычек.

К нефармакологическим методам относят низкокалорийную диету, направленную на уменьшение массы тела и ее оптимизацию в сочетании с систематическими физическими тренировками или нагрузками бытового характера (табл. 16-3).

Таблица 16-3. Уменьшение массы тела на 10 кг (в среднем это 10% исходной) сопровождается многочисленными положительными эффектами

Смертность	Снижение:
	общей смертности более чем на 20%;
	смертности, связанной с диабетом, более чем на 30%;
	смертности, связанной с онкологическими заболеваниями, сопутствующими ожирению, более чем на 40%
Артериальное давление	Снижение:
	систолического АД на 10 мм рт.ст. диастолического АД на 20 мм рт.ст.
Сахарный диабет	Уменьшение концентрации глюкозы в крови натощак на 50%
Жировой обмен	Уменьшение концентрации в крови:
	общего ХС на 10%;
	ЛПНП на 15%;
	триглицеридов на 30%
	Повышение концентрации ЛПВП на 8%

Немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела:

- умеренно гипокалорийная диета;
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек;
- ведение дневника питания;
- физические упражнения.

Больным можно рекомендовать регулярные динамические физические нагрузки (дозированную ходьбу, плавание, велотренажер)

умеренной интенсивности (4–5 занятий в неделю по 30–45 мин), поскольку в начале лечения большие МС часто не в состоянии выполнять продолжительные и интенсивные занятия. Основу лечения МС составляет низкокалорийное питание гиполипидемической направленности с учетом нарушений липидного спектра крови.

Только около 4–5% больных с МС могут достичь положительных результатов без дополнительной фармакотерапии. Таким образом, в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие массу тела.

Показанием к их применению является наличие:

- ИМТ >30 кг/м²;
- ИМТ >27 кг/м² в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД II типа и наличием факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД II типа).

Классификация препаратов. По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы.

• Снижающие потребление пищи:

- фентермин[®], мазинол[®], фенфлурамин[®], дексфенфлурамин[®], сибутрамин, флуоксетин, фенилпропаноламин.

• Увеличивающие расход энергии:

- термогенные симпатомиметики эфедрин, кофеин, сибутрамин.

• Уменьшающие всасывание питательных веществ:

- орлистат.

В настоящее время разрешены к применению два лекарственных препарата для лечения ожирения. Это препарат периферического действия — орлистат и центрального действия — сибутрамин.

Орлистат — препарат периферического действия, не обладающий системными эффектами. Действие препарата обусловлено его способностью ковалентно связываться с активным центром желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. Орлистат назначают тем, кто предпочитает жирную пищу; при переедании углеводов препарат неэффективен.

Сибутрамин — мощный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина на уровне ЦНС. Он оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса — поступление и расход энергии. С одной

стороны, это приводит к быстрому наступлению чувства насыщения, продлению чувства сытости и, таким образом, к снижению аппетита. С другой стороны, сибутрамин увеличивает расход энергии на термогенез, что также способствует снижению массы тела. Сибутрамин имеет дозозависимое действие. Значительный вклад в подтверждение того, что сибутрамин не только можно, но и нужно назначать больным АГ с ожирением, внесло исследование SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*). Опубликованные результаты 6-недельного вводного периода убедительно показали, что при приеме сибутрамина происходит не только снижение массы тела, но и АД. Чем выше был исходный уровень АД, тем более выраженным антигипертензивным эффектом обладал сибутрамин. Препарат благоприятно влияет на проявления МС, обменные показатели у больных СД II типа, массу миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и функции эндотелия при ИБС.

Сибутрамин назначают пациентам с повышенным аппетитом, которым трудно постоянно ограничивать себя. Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть, но не могли длительно ограничивать себя в еде.

Преимуществом сибутрамина считают отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые могут снижать качество жизни и приверженность лечению.

Также необходимо учитывать тот факт, что многие больные с АГ и ожирением имеют сниженный фон настроения, склонны к депрессии. Учитывая механизм действия сибутрамина, близкий к антидепрессантам, можно ожидать повышения настроения и жизненного тонуса в целом у этой группы пациентов.

В последнее время появились данные о возможном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения сибутрамина.

Применять препараты центрального действия более 3 мес не рекомендуется.

16.4. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Одно из проявлений МС — гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе. Адекватный контроль концентрации глюкозы в крови существенно снижает у этих больных риск развития

сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция инсулинорезистентности — важное направление лечения. В настоящее время одним из препаратов выбора фармакотерапии инсулинорезистентности при МС считают метформин.

Метформин — препарат, относящийся к группе бигуанидов. Повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию. Интенсивный липолиз при висцеральном ожирении приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот, поступающих через систему воротной вены в печень. Не оказывая прямых эффектов на β -клетки, метформин опосредованно улучшает секрецию инсулина, снижая глюкозотоксичность и концентрацию свободных жирных кислот (липотоксичность). Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенез), а также продукции свободных жирных кислот, окисления жира и частично — усилением периферического захвата глюкозы.

Основной механизм действия метформина — снижение продукции глюкозы печенью. Такой механизм действия препарата связан с подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени — гликогенолиза, что в итоге обеспечивает нормализацию показателей гликемии натощак. Наряду с этим повышается поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью. Метформин способствует инсулиноиндуцированному подавлению глюконеогенеза из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерол и некоторые аминокислоты, а также противодействует глюконеогенетическому действию глюкагона. Повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина под влиянием метформина реализуется посредством ряда клеточных механизмов. Со стороны рецепторов инсулина под влиянием метформина наблюдается повышение их количества и аффинности. Кроме того, происходят стимуляция тирозинкиназной активности рецептора инсулина, а также стимуляция экспрессии и активности транспортеров глюкозы, их транслокация из внутриклеточного пула на клеточную мембрану. Вышеперечисленные процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы органами-мишенями инсулина — печенью, мышечной и жировой тканями, усиливается синтез гликогена в печени.

Метформин оказывает влияние на всасывание углеводов в ЖКТ, замедляя его скорость, а также снижает аппетит, благодаря чему уменьшается постпрандиальная гликемия. Важным эффектом метформина считают уменьшение или стабилизацию массы тела, а также

снижение отложения висцерального жира. Наряду с этим метформин обладает и другими метаболическими эффектами, включая влияние на жировой обмен. Лечение метформином оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов плазмы путем гиполипидемического и антиатерогенного действия.

Результаты исследования DPP (*Diabetes Prevention Program*) установили, что прием оригинального метформина снижает частоту развития СД II типа на 31% по сравнению с плацебо.

Лечение метформином начинают с дозы 500–850 мг на ночь. Поддерживающая доза — 500–850 мг 1–3 раза в сутки.

Лечение МС метформином в сочетании с нефармакологическими методами не только улучшает тканевую чувствительность к инсулину, но и положительно влияет на многочисленные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, замедляя развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

Таким образом, у больных МС прием метформина оказывает не только положительное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, но и выполняет функцию профилактики СД II типа. При коррекции АГ у больных МС необходимо добиваться полной нормализации АД. Наиболее важным требованием при выборе гипотензивных ЛС считают отсутствие отрицательного метаболического действия препарата.

Тиазолидиндионы — относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение инсулинорезистентности в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы — высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа γ . Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPAR- γ играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании инсулинорезистентности, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR- γ — тиазолидиндионы — повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением концентрации глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с препаратами инсулина и другими сахаропонижающими средствами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В отличие от других сахароснижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается

повышением риска гипогликемии и побочных эффектов со стороны ЖКТ. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические побочные эффекты: периферические отеки и увеличение массы тела. Из-за этого назначать тиазолидиндионы пациентам с сердечной недостаточностью необходимо крайне осторожно. Если у больного диагностирована ХСН 3 ФК, лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз: для росиглитазона — 2 мг. Последующее увеличение дозы должно проходить под контролем массы тела и симптомов ХСН. У больных с ХСН 3–4 ФК от лечения тиазолидиндионами следует воздержаться.

16.5. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Акарбоза. Один из самых безопасных препаратов, влияющих на постприандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность, представитель класса ингибиторов α -глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД II типа у больных с нарушением толерантности к глюкозе. Главным итогом исследования STOP-NIDDM стало то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД II типа был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, ИМ — на 91%, любого зафиксированного сердечно-сосудистого события — на 49%. Результаты российского исследования «Апрель» продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений — избыточную массу тела, постприандиальную гипергликемию и АГ.

Механизм действия акарбозы — обратимая блокада α -глюкозидаз (глюкомиллазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, благодаря чему предотвращается развитие постприандиальной гипергликемии и снижается концентрация инсулина.

Обычно первые 10–15 сут акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в сутки непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в сутки с учетом переносимости.

Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие, как метеоризм и диарею. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказания к назначению акарбозы — заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать пациентам моложе 18 лет, а также во время беременности и лактации.

16.6. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Дислипидемия — один из основных признаков МС и фактор риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития инсулинорезистентности при снижении инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемических препаратов пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только концентрации ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных факторов риска. У пациентов с инсулинорезистентностью предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует клинически значимое поражение мозговых и коронарных артерий, невозможно добиться успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске более 5% рекомендовано интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибратов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС и высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение концентрации ХС ЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Коррекцию дислипидемий при МС проводят как статинами, так и фибратами. Основная цель лечения в этом случае — достижение оптимальных параметров липидного обмена. Выбор гиполипидемического препарата зависит от конкретной ситуации. Более подробное изложение см. в главе 12.

Статины. Широкое применение статинов при лечении дислипидемии у больных с МС оправдано тем, что эта группа ЛС обладает наи-

более выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеет наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносится. Статины снижают показатели заболеваемости и смертности, связанные с ИБС и общей смертностью больных СД II типа существенно больше, чем у больных без СД, о чем свидетельствуют результаты крупного многоцентрового исследования 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*). По результатам крупного международного многоцентрового исследования *Heart Protection Study* (HPS), гиполипидемические препараты эффективны в качестве первичной профилактики. Достоверно снизилось количество сердечно-сосудистых заболеваний: острых инфарктов миокарда, инсультов, операций реvascularизации сердца. Особенно сильно это снижение заметно в группе больных с инсулинорезистентностью.

Статины не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Кроме того, по данным ряда российских исследований, статины — в частности розувастатин — способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину. Флувастатин и розувастатин лучше, чем другие статины, влияют на антиатерогенные фракции липопротеинов — в большей степени повышают концентрацию ХС ЛПВП.

Статины сначала назначают в небольших дозах, постепенно титруя до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Препараты этой группы хорошо переносятся пациентами, но могут вызывать диспепсические расстройства в виде запора, метеоризма, болей в животе. В 0,5–1,5% случаев отмечается увеличение активности печеночных ферментов в крови. Превышение верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одним из печеночных ферментов считают основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда активность ферментов снизится до нормальных значений, лечение можно возобновить, назначая меньшие дозы или другой препарат. В 0,1–0,5% случаев на фоне приема статинов наблюдаются миопатии и миалгии. Самое опасное осложнение при приеме статинов — рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается увеличением активности КФК более чем в 10 раз и потемнением мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза статины следует немедленно отменить.

Фибраты. Способность фибратов снижать уровень ТГ, повышать концентрацию ХС ЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. По результатам многочисленных

исследований, применение фибратов снижает общую концентрацию ХС на 20–25%, ТГ — на 40–50% и повышает концентрацию ХС ЛПВП на 10–15%, что значительно снижает риск инфаркта, инсульта и смерти, связанной с ИБС. В частности, фенофибрат повышает концентрацию ХС ЛПВП на 20%, снижает концентрацию ТГ на 44%, фракцию ЛПОНП — на 51%, уменьшая индекс атерогенности плазмы. В самом крупном плацебоконтролируемом исследовании с фибратами (FIELD), изучающем применение фенофибрата на протяжении 5 лет, было продемонстрировано достоверное снижение не только макрососудистых (кардиоваскулярного риска на 27% у пациентов с дислипидемией и на 19% в общей популяции; снижение количества нефатальных ИМ и операций реваскуляризации на 21%), а также микрососудистых осложнений. В ходе этого исследования впервые были выявлены положительные эффекты приема фенофибрата на микроциркуляцию. При лечении фенофибратом было продемонстрировано достоверное снижение количества ампутаций на 47%, лазерного лечения диабетической ретинопатии — на 30%, микроальбуминурии — на 15%, случаев пролиферативной ретинопатии — на 30%, макулопатии сетчатки — на 31%, частоты прогрессирования существующей ретинопатии и необходимости первой лазерной терапии — на 79%, а также частоты возникновения новых случаев ретинопатии.

Фибраты хорошо переносятся, но в 5–10% случаев могут возникать диспепсические расстройства в виде запора, диарей, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендовано принимать фибраты при желчекаменной болезни. В исследовании FIELD количество нежелательных сердечно-сосудистых событий при приеме фенофибрата не отличалось от таковых в группе плацебо.

Никотиновая кислота. Оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с **инсулинорезистентностью** из-за возможности этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать концентрацию мочевой кислоты и усугублять **инсулинорезистентность**. Тем не менее в некоторых случаях при неэффективности других сочетаний допустимо назначение никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле концентрации глюкозы в крови.

Секвестранты желчных кислот. ЛС этой группы не применяют в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с МС из-за того, что они могут вызывать нежелательное увеличение концентрации ТГ.

Глава 17

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сахарный диабет (СД) — группа заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией¹. В основе патогенеза СД лежит недостаточность инсулина в организме, которая может быть:

- абсолютной — при нарушении секреции инсулина;
- относительной:
 - ◊ при уменьшении количества рецепторов к инсулину на поверхности клеток и развитии толерантности клеток к его действию;
 - ◊ при увеличении синтеза глюкозы в организме².

Эпидемиология

СД — наиболее распространенное заболевание желез внутренней секреции: в 2000 г. в мире было зарегистрировано 151 млн больных СД II типа. Число больных с СД I типа примерно в 4 раза меньше. Большинство больных СД одновременно страдают еще целым рядом заболеваний, наиболее частые из которых — атеросклероз, ИБС и АГ. Примерно 25% больных СД нуждаются в постоянном введении препаратов инсулина.

Этиология и патогенез

Инсулин — полипептидный гормон, состоящий из двух аминокислотных цепей. Синтез инсулина происходит в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Синтезированный инсулин накапливается в секреторных гранулах этих клеток в виде кристаллов, содержащих цинк.

¹ Гипергликемия — повышение концентрации глюкозы в крови выше 6,1 ммоль/л.

² Некоторые гормоны (глюкогон, адреналин и глюкокортикоиды) стимулируют синтез глюкозы в организме и/или тормозят синтез инсулина.

Высвобождение инсулина из секреторных гранул в кровь происходит под влиянием различных факторов, важнейший из которых — повышение концентрации глюкозы в крови (после приема пищи наблюдается повышение секреции инсулина). В процессах высвобождения инсулина из β -клеток островков Лангерганса принимают участие калиевые каналы, проницаемость которых регулируется АТФ. При повышении концентрации глюкозы в крови увеличивается ее поступление в β -клетки, что приводит к увеличению синтеза АТФ и закрытию калиевых каналов. Этот процесс вызывает дельполяризацию клеточной мембраны и увеличение поступления в клетку ионов Ca^{2+} , что приводит к высвобождению инсулина из гранул.

Метаболизм инсулина. В плазме инсулин не имеет белка-носителя, соответственно период его полураспада не превышает 5–7 мин. Метаболизм инсулина особенно активно происходит в печени и почках (у беременных в плаценте). За один проход через печень из плазмы исчезает до 50% содержащегося в ней инсулина. В метаболизме инсулина принимают участие две ферментные системы: инсулин-специфическая протеиназа, содержащаяся во многих тканях организма, но преимущественно в печени и почках; глутатион-инсулин-трансгидрогеназа.

На поверхности клеток молекулы инсулина взаимодействуют с *инсулиновыми рецепторами*, которые представляют собой гликопротеиновые комплексы, состоящие из двух субъединиц (α и β), связанных между собой дисульфидными мостиками. α -Субъединица расположена внеклеточно и отвечает за связь с молекулой инсулина, а β -субъединица — за преобразование сигнала. Рецепторы к инсулину постоянно синтезируются и распадаются, в среднем период жизни рецептора на поверхности мембраны составляет 7–12 ч, а их количество на поверхности одной клетки достигает 20 тыс.

У некоторых больных СД протекает с образованием антител, которые препятствуют связыванию рецептора с инсулином, что приводит к *инсулинорезистентности*. Дефекты строения рецепторов, обусловленные генетически, встречаются крайне редко.

Физиологические эффекты инсулина в организме

- Стимулирует транспорт глюкозы через мембрану клетки с помощью облегченной диффузии. Скорость поступления глюкозы в мышечные и жировые клетки определяет интенсивность ее фосфорилирования и дальнейшего метаболизма. Примерно половина глюкозы, поступившей в организм, расходуется на энерге-

тические нужды (гликолиз), от 30 до 40% превращается в жиры, а около 10% — в гликоген.

- Снижает концентрацию глюкозы в плазме крови.
- Ингибирует глюконеогенез.
- Ингибирует липолиз.
- Стимулирует синтез белков и тормозит их распад — анаболическое действие.
- Стимулирует рост и размножение клеток.

Недостаточность инсулина при СД приводит в первую очередь к снижению поглощения глюкозы клетками и к гипергликемии. Особенно высокая концентрация глюкозы в плазме крови наблюдается вскоре после приема пищи (так называемая *постпрандиальная гипергликемия*).

В норме почечные клубочки непроницаемы для глюкозы, но при повышении ее концентрации в плазме выше 9–10 ммоль/л она начинает активно выделяться с мочой (*глюкозурия*). Это, в свою очередь, приводит к повышению осмотического давления мочи, замедлению реабсорбции воды и электролитов. Объем суточной мочи увеличивается до 3–5 л (в тяжелых случаях — 7–8 л) — развивается *полиурия*, а как следствие — обезвоживание (*гипогидратация*) организма (рис. 17-1), что сопровождается сильной жаждой. При отсутствии инсулина происходит избыточное расщепление белков и жиров, которые используются клетками в качестве источников энергии. Из-за этого, с одной стороны, организм теряет азот (в виде мочевины) и аминокислоты, а с другой стороны, в нем накапливаются токсичные продукты липолиза — *кетоны*¹. Они имеют очень большое значение в патофизиологии СД: выведение из организма сильных кислот (ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислота) приводит к потере буферных катионов, истощению щелочного резерва и *кетоацидозу*. Особенно чувствительны к изменению осмотического давления крови и параметров кислотно-основного равновесия ткани головного мозга. Таким образом, нарастание кетоацидоза может приводить к *кетоацидотической коме*, а затем к необратимым повреждениям нейронов и смерти больного.

¹ Ацетил-КоА, образующийся в печени в процессе быстрого окисления жирных кислот, затем превращается в ацетоуксусную кислоту, которая переходит в β-гидроксимасляную кислоту и декарбоксилируется до ацетона. Продукты липолиза можно обнаружить в крови и моче больных (кетоны или кетоновые тела).



Рис. 17-1. Патофизиология недостаточности инсулина в организме

СД вызывает целый ряд осложнений, которые могут оказаться более тяжелыми, чем основное заболевание, привести к инвалидности и смерти больных. В основе большинства осложнений лежит повреждение кровеносных сосудов при атеросклерозе и гликозилировании белков (присоединении глюкозы к молекулам белков).

Основные осложнения

- Атеросклероз (увеличение концентрации в крови свободных жирных кислот), который, в свою очередь, приводит к развитию макрососудистых осложнений (атеросклероз — непосредственная причина гибели 65% больных СД):
 - ИМ;
 - инсульта.
- Нephропатия (повреждение почек) с прогрессированием ХПН (встречается у 9–18% больных).
- Нейропатия (преимущественно поражаются периферические нервы).
- Ретинопатия (повреждение сетчатки, приводящее к слепоте) и катаракта (уменьшение прозрачности хрусталика).
- Снижение резистентности организма к инфекционным заболеваниям.

- Трофические нарушения (с образованием длительно незаживающих язв). Отдельно выделяют синдром диабетической стопы, под которым понимают инфекцию, язву и/или деструкцию глубоких тканей стопы, связанную с неврологическими нарушениями (нейропатия) и снижением магистрального кровотока (ангиопатия) в артериях нижних конечностей. Синдром диабетической стопы — наиболее частое осложнение диабета.

Классификация

В настоящее время различают две основные клинические формы СД:

- СД I типа;
- СД II типа.

Сравнительная характеристика этих типов диабета представлена в табл. 17-1.

Таблица 17-1. Сравнительная характеристика основных типов сахарного диабета

Признаки	I тип	II тип
Причина заболевания	Аутоиммунное поражение клеток, синтезирующих инсулин	Неизвестна; имеется четко выраженная генетическая предрасположенность
Продукция инсулина	Резко снижена или отсутствует	Сохранена, но концентрация инсулина ниже должной для соответствующей концентрации глюкозы в плазме
Чувствительность клеток к инсулину	Сохранена	Часто снижена
Начало заболевания	В детском, подростковом возрасте	Обычно у лиц старше 30 лет
Антитела к клеткам, синтезирующим инсулин	Есть	Нет
Склонность к кетоацидозу	Более выражена	Менее выражена
Эффективность препаратов сульфонилмочевины	Не эффективны	Как правило, эффективны

Окончание табл. 17-1

Признаки	I тип	II тип
Сопутствующее ожирение	Нет	Часто
Препараты выбора для лечения	Препараты инсулина	Сахароснижающие препараты для приема внутрь

СД I типа — полиэтиологический синдром, обусловленный абсолютным дефицитом инсулина, что приводит к нарушению углеводного, а затем и других видов метаболизма. СД I типа развивается в результате аутоиммунного разрушения инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы (аутоиммунный вариант) или спонтанно (идиопатический вариант). СД I типа — аутоиммунное заболевание, при котором специфические антитела повреждают β -клетки островков Лангерганса, постепенно (в течение нескольких лет) приводя к их полной гибели. СД I типа обычно развивается в молодом возрасте и требует пожизненной заместительной терапии инсулином.

Диагноз СД I типа ставят только при обязательном определении концентрации глюкозы в плазме крови (гликемии), а также на основании типичной клинической картины (прогрессивное снижение массы тела, развитие кетоацидоза, прогрессирующая физическая слабость) (табл. 17-2).

Таблица 17-2. Лабораторные критерии СД по концентрации глюкозы в крови (моль/л)

Биологическая жидкость	Натощак	Через 2 ч после приема 75 г глюкозы
Плазма венозной крови	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$
Цельная капиллярная кровь	$\geq 6,1$	$\geq 11,1$
Цельная венозная кровь	$\geq 6,1$	$> 10,0$

Лечение СД I типа включает в себя диетотерапию, физические нагрузки, инсулинотерапию. Большое значение имеет обучение больных, так как именно больной становится основным исполнителем медицинских рекомендаций.

СД II типа — синдром гипергликемии, хроническое заболевание, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, либо преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. СД II типа составляет 80% всех случаев СД. СД II типа

обычно заболевают в зрелом возрасте. У этих больных часто имеется генетическая предрасположенность и характерно сохранение (частичное) синтеза инсулина. Заместительная терапия инсулином больным с СД II типа, как правило, не нужна.

Встречаются и другие виды диабета: диабет беременных, диабет на фоне болезни Иценко—Кушинга¹ или длительного приема глюкокортикоидов, а также у лиц с тяжелыми поражениями поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит).

Симптомокомплекс

Основные признаки заболевания — быстрая утомляемость, *полиурия* (увеличение объема мочи), *полидипсия* (жажда, частое питье) и *полифагия* (повышенный аппетит). Кроме того, характерны кожные проявления (зуд, особенно в области промежности, фурункулы, карбункулы), ухудшение зрения, похуждение, раздражительность.

В течении СД выделяют состояние *компенсации* и *декомпенсации*. В последнем случае у больного развивается обезвоживание (сухость кожи и слизистых оболочек), заторможенность, резко усиливается жажда. У больных с декомпенсацией СД имеется высокий риск развития кетоацидотической комы. Непосредственными причинами декомпенсации СД могут стать стресс, чрезмерная физическая нагрузка, грубое нарушение диеты, инфекции, обострение сопутствующих заболеваний. Кома при СД может развиваться как при гипер-, так и при гипогликемических состояниях. Гипогликемия — состояние, при котором концентрация глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л, что сопровождается активацией контринсулярных гормонов (в первую очередь — выброс надпочечниками катехоламинов). Гипогликемическая кома развивается быстро (в течение нескольких минут), проявляется резкой слабостью, тахикардией, холодным потом, потерей сознания. При отсутствии экстренной помощи гипогликемическая кома может привести к смерти больного. Гипергликемическое состояние характеризуется медленным, постепенным нарастанием симптомов: жаждой, вялостью, заторможенностью вплоть до потери сознания и развитием гипергликемической комы.

¹ Синдром и болезнь характеризуются повышенным синтезом глюкокортикоидов при наличии у больного гормонопродуцирующих опухолей.

Диагноз и методы обследования

Наличие СД можно заподозрить на основании характерных жалоб (полиурия, полидипсия и полифагия).

При осмотре отмечается ожирение (СД II типа) или снижение массы тела (СД I типа), часто выявляют сухость кожных покровов. В далеко зашедших случаях заболевания могут иметься трофические нарушения (язвы, гангрена нижних конечностей).

Однако для подтверждения диагноза необходимы лабораторные исследования — определение концентрации глюкозы в крови и моче. Иногда для подтверждения диагноза необходимо выполнение нагрузочного теста с глюкозой.

Для диагностики кетоацидоза используют анализ мочи на кетоновые тела.

Критерием наличия у больного СД считают увеличение концентрации глюкозы в крови натощак более 6,1 ммоль/л.

Клинико-фармакологические подходы к лечению сахарного диабета I типа

Всем больным с СД I типа показана пожизненная заместительная терапия инсулином.

Секреция инсулина у здорового человека происходит в течение дня неравномерно. Можно выделить следующие периоды:

- базальную (фоновую) секрецию инсулина, величина которой не зависит от приема пищи и составляет примерно 1 ЕД инсулина в час;
- во время еды происходит добавочная (стимулированная) секреция инсулина — около 1–2 ЕД инсулина на каждые 10 г углеводов, поступающих в организм.

Из этого следует, что заместительная терапия инсулином должна имитировать сложную физиологическую кинетику секреции инсулина: перед едой больной должен получать препарат инсулина с короткой продолжительностью действия, а для поддержания необходимой концентрации инсулина в промежутках между приемами пищи, а также ночью — длительно действующие препараты с медленным (1 ЕД/час) высвобождением действующего вещества.

Необходимая для лечения больного доза ЛС зависит от концентрации глюкозы в крови, которая, в свою очередь, зависит от целого ряда факторов — характера питания, физических нагрузок, наличия заболеваний, предрасполагающих к декомпенсации. Избыточная концен-

трация инсулина еще более опасна для больного, чем его недостаточность; это обусловлено тем, что при избытке инсулина возникает опасное для жизни гипогликемическое состояние. Следовательно, адекватное и безопасное лечение можно обеспечить только в том случае, если больной прошел специальное обучение, которое должно включать в себя следующие аспекты:

- знакомство с правилами рационального питания при СД (ограничение легкоусвояемых углеводов);
- оценку энергетической ценности пищи (для этого используют специальные таблицы или систему «хлебных единиц»¹);
- обучение правильной технике введения инсулина;
- обучение правилам профилактики осложнений диабета (уход за стопами, с целью предупреждения развития синдрома диабетической стопы);
- знакомство больных с симптомами гипогликемии и методами неотложной помощи при этом состоянии;
- инструктаж больных о допустимом уровне физических нагрузок;
- обучение правилам поведения в нестандартных ситуациях (как поступить, если была пропущена очередная инъекция инсулина, что делать при респираторной инфекции).

Наиболее распространенная схема инсулинотерапии в настоящее время²

- Перед завтраком — инсулин пролонгированного (12 ч) действия + инсулин короткого действия.
- Перед обедом — инсулин короткого действия.
- Перед ужином — инсулин короткого действия.
- На ночь — инсулин пролонгированного (12 ч) действия.

Контроль эффективности лечения проводит сам больной (или медицинский персонал, если больной не может осуществлять его самостоятельно) с помощью портативных приборов или тест-полосок для определения концентрации глюкозы в крови.

Об эффективности лечения свидетельствует достижение концентрации глюкозы:

¹ При этом энергетическую ценность всех продуктов оценивают по числу хлебных единиц в одной порции. Больному, в зависимости от тяжести состояния, рекомендуется ограничивать рацион определенным количеством хлебных единиц, исходя из чего он может планировать свое питание.

² Альтернативные схемы лечения.

- перед приемом пищи — 3,9–6,5 ммоль/л;
- после приема пищи — <8,0 ммоль/л.

Кроме того, у больного должны отсутствовать симптомы гипергликемии, кетонурия и эпизоды гипогликемии. Другой важной целью терапии СД I типа считают профилактику развития или прогрессирования осложнений.

Для лечения больных СД I типа преимущественно используют препараты инсулина человека.

Клинико-фармакологические подходы к лечению сахарного диабета II типа

Выделяют два основных подхода к лечению СД II типа.

- Консервативная стратегия лечения. Цель лечения в этом случае — устранение симптомов гипергликемии. Сначала больным с впервые выявленным СД II типа рекомендуют диету и снижение массы тела¹, также к лечению добавляют один из пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).
- Интенсивная стратегия лечения. При этом подходе цель лечения — достижение целевой концентрации глюкозы и липидов крови (табл. 17-3). Это достигается применением одного ПССП, а при неэффективности — нескольких ЛС или комбинация ПССП с инсулином. Дополнительными условиями интенсивного лечения считают:
 - оптимизацию массы тела до нормального уровня;
 - низкокалорийную диету с пониженным содержанием углеводов и липидов;
 - частое, дробное (5–6 раз в сутки) питание;
 - рациональный уровень физической активности.

Многoletнее (продолжительностью 20 лет) многоцентровое контролируемое исследование, в которое были включены 5000 больных СД II типа, определило значительное (на 21%) уменьшение риска осложнений диабета при использовании интенсивной тактики лечения.

Назначение ПССП показано тем больным, у которых соблюдение диеты в сочетании со снижением массы тела и физической нагрузкой в течение 3 мес не обеспечивает компенсации угле-

¹ Снижение массы тела у больных с СД II типа в ряде случаев позволяет преодолеть толерантность к инсулину и нормализовать концентрацию глюкозы в крови.

Таблица 17-3. Цели лечения СД II типа

Параметры	Низкий риск осложнений	Риск макрососудистых осложнений (инфаркт, инсульт)	Риск микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия)
Гликезированный гемоглобин HbA1C, ммоль/л	<6,0	>6,5	>7,5
Глюкоза натощак, ммоль/л	<5,0	>5,5	>6,0
Глюкоза после еды (пик), ммоль/л	<7,5	>7,5	>9,0
ХС общий, ммоль/л	<4,8	4,8–5,5	>5,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	<3,0	3,0–4,0	>4,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,4	1,2–1,4	<1,2
Триглицериды, ммоль/л	<1,7	1,7–2,2	>2,2
Артериальное давление, мм рт.ст.	<130/80		

водного обмена. В настоящее время доступны шесть фармакологических групп ПССП с различными механизмами действия. Их выбор часто представляет собой проблему, решать которую должен врач-эндокринолог. Для лечения впервые выявленного СД II типа препаратами первого выбора считают несульфонилмочевинные секретогены, например производные меглитинида (репаглинид). При лечении больных с небольшой степенью гипергликемии и повышенной массой тела предпочтительнее назначение бигуанидов, а в более тяжелых случаях — производных сульфонилмочевины. При сочетании двух ПССП рациональным считают комбинированное назначение ЛС с различным механизмом действия (см. гл. 27, табл. 27-4). Дополнительное условие правильного лечения — обучение больных.

Инсулин больным с СД II типа назначают только при декомпенсации:

- кетоацидозе и коме;
- присоединении инфекционных заболеваний;

- хирургических вмешательствах (при состояниях, предрасполагающих к развитию декомпенсации);
- беременности.

В этих случаях назначение препаратов инсулина носит временный характер и затем больной возвращается к приему ПССП. Относительное показание к назначению препаратов инсулина — неэффективность ПССП, их непереносимость и впервые выявленный СД II типа с высокой степенью гипергликемии.

Контроль безопасности лечения

Основная НЛР при лечении СД — гипогликемия (снижение концентрации глюкозы менее 2,8 ммоль/л). Появление признаков гипогликемии требует немедленных действий — внутривенного введения растворов глюкозы* и глюкагона.

При лечении препаратами сульфонилмочевины необходим ежемесячный контроль общего анализа крови и мочи (для выявления нарушений функции почек и кроветворения).

17.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНСУЛИНА

Фармакодинамика и метаболизм инсулина подробно освещены в начале этой главы.

Фармакокинетика. В клинической практике применяют препараты инсулина, получаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота, свиней, а также инсулин человека (синтетический и полученный путем геной инженерии). В настоящее время для профилактики аллергических реакций на обычные препараты инсулина предпочитают применять высокоочищенные препараты и инсулин человека. Пролонгируют действие инсулина различные добавки — цинк, белки, полимеры.

Инсулины *короткого действия* применяют в виде растворов, их можно назначать как внутривенно, так и в виде подкожных инъекций. При подкожном введении эффект наступает через 30–60 мин, а максимум действия отмечается через 1–4 ч. Новый препарат инсулина быстрого действия — инсулин лизпро, рекомбинантный аналог инсулина человека (*инсулин ультракороткого действия*). Для этого препарата характерны быстрое начало действия

(15 мин при подкожном введении) и меньшая продолжительность действия. По сравнению с обычными растворимыми инсулинами, фармакокинетика инсулина лизпро более близка к кинетике человеческого инсулина, что позволяет эффективно проводить лечение *постпрандиальной гипергликемии* (гликемии после приема пищи). Кроме того, применение инсулина ультракороткого действия обеспечивает большую гибкость в режиме дня и приеме пищи. Это обусловлено тем, что обычный инсулин рекомендуется вводить за 30 мин до еды, а после инъекции больной *обязательно должен принять пищу*, кроме того, поскольку продолжительность действия растворимого инсулина достигает 6–8 ч, в этом промежутке времени больному часто необходим дополнительный прием пищи (в противном случае у него возникнет гипогликемия). Инсулин лизпро можно назначать непосредственно перед едой, и благодаря небольшой продолжительности действия дополнительных приемов пищи не требуется. Вместе с тем инсулин ультракороткого действия не следует применять при тяжелой гипергликемии.

Из числа пролонгированных инсулинов в клинической практике наиболее часто применяют НПХ инсулин (нейтральный хумулин НПХ^а), который в отличие от суспензий цинк-инсулинов можно смешивать в одном шприце с инсулинами короткого действия. Начало действия хумулина НПХ^а (через 1,5 ч после инъекции) приходится на максимум действия растворимого инсулина, благодаря чему одновременное назначение обоих препаратов не вызывает дополнительной гипергликемии. Инсулины с промежуточной продолжительностью действия назначают 2 раза в сутки (реже — 1 раз в сутки, на ночь, или 3 раза в сутки). Важно отметить, что реальная продолжительность действия таких препаратов зависит от их дозы — при применении низких доз эффект заканчивается быстрее, чем при высоких дозах. Все инсулины с промежуточным или длительным действием назначают только подкожно.

НЛР. Передозировка инсулина или (чаще) нарушение диеты при лечении инсулином может привести к развитию гипогликемии или гипогликемической комы. У некоторых больных могут развиваться аллергические реакции на прием инсулина. В местах подкожных инъекций возникают участки липодистрофии. К НЛР также относят инсулинорезистентность с формированием синдрома Самоджи (спонтанная гипогликемия с последующим развитием гипергликемии).

17.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Фармакодинамика. Препараты сульфонилмочевины обладают способностью стимулировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы (но только в том случае, когда клетки сохранили способность к продукции инсулина) — табл. 17-4. Это свойство обусловлено их взаимодействием со специфическими рецепторами на поверхности клеток, которые подобно инсулиновым рецепторам вызывают закрытие калиевых каналов и деполяризацию клеточных мембран. В присутствии глюкозы стимулирующее действие производных сульфонилмочевины выражено сильнее из-за того, что эти ЛС используют тот же механизм активации β -клеток, что и глюкоза. Различия между отдельными препаратами этой группы касаются в основном фармакокинетики.

Таблица 17-4. Группы пероральных сахароснижающих препаратов

Группы ПССП	Механизм действия	Важнейшие НЛР и резистентность	Риск гипогликемии
Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция синтеза инсулина	Гипогликемия, ожирение, истощение β -клеток, резистентность: первичная — 5%, вторичная* — 5–10%	Имеется
Бигуаниды	Увеличение степени утилизации глюкозы тканями в присутствии инсулина, уменьшение синтеза глюкозы из гликогена в печени, замедление всасывания углеводов в кишечнике	Лактат-ацидоз, нарушение всасывания ряда питательных веществ и витаминов в кишечнике. Кишечная диспепсия	Нет
Ингибиторы α -глюкозидаз	Конкуренция с углеводами за пищеварительные ферменты	Диспепсия	Нет

Окончание табл. 17-4

Группы ПССП	Механизм действия	Важнейшие НЛР и резистентность	Риск гипогликемии
Глиниды	Стимуляция синтеза инсулина	Диспепсия, гипогликемия	Минимальный
Средства тиазolidидинового ряда	Стимуляция транскрипции генов, отвечающих за передачу эффектов инсулина в клетках	Отеки, увеличение массы тела, прогрессирование сердечной недостаточности, остеопороз	Нет

* Возникает в течение 1 года лечения.

Дозы производных сульфонилмочевины подбирают индивидуально, путем титрации (интервал между назначением очередной титруемой дозы должен составлять 1–2 нед).

Фармакокинетика. Препараты сульфонилмочевины хорошо абсорбируются из ЖКТ, а основные различия в фармакокинетике этих препаратов определяются особенностями их элиминации (табл. 17-5).

Таблица 17-5. Фармакокинетика производных сульфонилмочевины

Препарат	Продолжительность действия, ч	Элиминация	Период полувыведения, ч	Суточная доза, мг
Гликлазид	>24	Почки 70%	17,0	до 120
Глибенкламид (микронизированная форма)	До 24	ЖКТ (50%), почки (50%)	>3	1,75–14
Глипизид ГИТС	>24	Почки	2–5	5,0–20
Гликвидон	10–12	ЖКТ (95%), почки (5%)	1,5	30–180

НЛР. Наиболее серьезной НЛР при приеме препаратов сульфонилмочевины считают гипогликемию, возникающую при неадекватном выборе дозы или погрешностях в диете. В отличие от гипогликемии при лечении инсулином, гипогликемия при передозировке препаратов сульфонилмочевины носит более продолжительный характер из-за большей продолжительности сахароснижающего действия этих ЛС. Даже после восстановления нормальной концентрации глюкозы в крови гипогликемия может рецидивировать на протяжении последующих 12–72 ч.

Препараты этой группы также могут вызывать диспепсический синдром (снижение аппетита, боли в животе, тошноту, рвоту, диарею), который развивается в течение первых месяцев лечения и обычно не требует отмены препарата. Более серьезными НЛР считают аллергические реакции, нарушения со стороны кроветворения — панцитопению¹, токсическое поражение печени и почек. Кроме того, препараты этой группы могут вызывать увеличение массы тела.

Взаимодействие препаратов сульфонилмочевины: отмечается усиление гипогликемического действия при сочетании с салицилатами, бутадioneм, противотуберкулезными препаратами, левомецетином, тетрациклиновыми антибиотиками, ингибиторами МАО и БАБ. Ослабление гипогликемического эффекта наблюдается при комбинировании ПССП с оральными контрацептивами, хлорпромазином, симпатомиметиками, глюкокортикоидами, гормонами щитовидной железы, препаратами, содержащими никотиновую кислоту.

Резистентность к препаратам сульфонилмочевины. При отсутствии сахароснижающего действия у препаратов сульфонилмочевины, даже при их назначении в максимально высокой дозе, приходится констатировать наличие у больного *первичной резистентности*, которая отмечается у 5% пациентов с СД II типа. Как правило, наличие первичной резистентности означает неспособность β -клеток поджелудочной железы выполнять свои функции, и таким больным показано назначение препаратов инсулина. Вторичная резистентность развивается спустя несколько лет лечения, ежегодно с этим явлением приходится сталкиваться у 5–10% больных. Причина вторичной резистентности обычно также заключается в прогрессировании заболевания, и это состояние тоже требует назначения препаратов инсулина. В других случаях неэффективность этих ЛС может быть вызвана обострением сопутствующих заболеваний, и обычно после курса инсулинотерапии чувствительность β -клеток к препаратам сульфонилмочевины восстанавливается.

Глибенкламид — наиболее широко применяемый ПССП в мире. Существуют две формы препарата:

- обычная — таблетки по 5 мг с биодоступностью до 70% и периодом полувыведения, составляющим 10–12 ч;
- микроионизированная — таблетки по 1,75 и 3,5 мг, обладающие биодоступностью, близкой к 100%, и периодом полувыведения несколько меньше 3 ч.

¹ Уменьшение количества всех форменных элементов крови — анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Суточная доза глибенкламида в обычной форме составляет от 2,5 до 20 мг. В РФ глибенкламид принято назначать 3 раза в сутки, но из-за высокой продолжительности действия этого ЛС более оптимальным считают его назначение 1 или 2 раза в сутки (в последнем случае утренняя доза равна вечерней или их соотношение составляет 2:1). Принимают глибенкламид за 30 мин до еды.

Эффективность ионизированной формы глибенкламида составляет 50–75% обычной формы при применении одинаковых доз. Микроионизированный глибенкламид начинает активно всасываться уже через 5 мин после приема, и интервал между приемом препарата и пищи можно сократить. Максимальная концентрация препарата в крови также отмечается раньше, совпадая с пиком постпрандиальной гликемии. Действие этой формы глибенкламида продолжается около 24 ч, что позволяет стимулировать секрецию инсулина в течение суток.

Глипизид — также представлен двумя формами с различной кинетикой: традиционной и ретардированной ГИТС¹ формой (2,5 — традиционной и от 5,0 мг ГИТС).

Препарат назначают в дозе от 2,5 до 20 мг в сутки, разделенной на два приема. Глипизид в виде гастроинтестинальной терапевтической системы принимают 1 раз в сутки. Отличие этой формы заключается в строении таблетки, ядро которой состоит из двух слоев, окруженных полупроницаемой для воды мембраной. В одном из слоев ядра содержится ЛС, в другом — нейтральные вещества, обладающие высокой осмотической активностью. Вода, проникая в лекарственную форму, накапливается в осмотическом слое, который, расширяясь, постепенно «выдавливает» действующее вещество наружу, сквозь мельчайшие отверстия в поверхности таблетки, выполненные с помощью лазера. Это обеспечивает равномерное высвобождение препарата в течение суток и снижает риск гипогликемии. Препарат в ретардированной форме начинает действовать через 2–3 ч после приема, максимум достигается через 6–12 ч. Равновесная концентрация препарата в плазме достигается на 50-е сутки лечения. Прием пищи практически не влияет на кинетику и фармакодинамику этого ЛС.

Гликлазид по эффективности несколько уступает глибенкламиду, но наряду со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы способен улучшать микроциркуляцию и реологические

¹ ГИТС — гастроинтестинальная терапевтическая система.

свойства крови. Препарат стимулирует преимущественно раннюю фазу секреции инсулина. Гликлазид принимают 2 раза в сутки. Существует форма с модифицированными свойствами, обладающая практически 100% биодоступностью, назначаемая 1 раз в сутки (эффективная доза при приеме этой формы препарата в 2 раза меньше, чем при лечении обычным гликлазидом).

Глимепирид взаимодействует с рецептором сульфонилмочевины, при этом высвобождение инсулина при его применении происходит в 2,5–3 раза быстрее, чем при лечении глибенкламидом (механизм стимуляции β -клеток у обоих препаратов одинаков). Препарат производят в таблетках по 1, 2, 3, 4 и 6 мг, что создает дополнительные удобства при применении; кроме того, его можно назначать только 1 раз в сутки.

Гликвидон практически полностью (на 95%) выводится с каловыми массами, что позволяет применять это ЛС при ХПН. Гликвидон — единственный ПССП, который можно назначать больным с тяжелой диабетической нефропатией.

17.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БИГУАНИДОВ

Фармакодинамика. Бигуаниды применяют для лечения легкой или среднетяжелой формы СД II типа у больных с повышенной массой тела. Они не влияют на высвобождение инсулина, но в присутствии последнего повышают степень утилизации глюкозы тканями. Бигуаниды уменьшают продукцию глюкозы из гликогена в печени и замедляют всасывание углеводов в кишечнике. Все это позволяет комбинировать бигуаниды с препаратами сульфонилмочевины.

Бигуаниды снижают липогенез и концентрацию триглицеридов в крови, но повышают липолиз, концентрацию свободных жирных кислот и глицерина. (Применение метформина у пациентов с МС см. подробнее в главе 16.)

Фармакокинетика. Препараты этой группы отличаются небольшой продолжительностью действия, выводятся в основном почками.

Биодоступность наиболее часто применяемого препарата этой группы — метформина — составляет 50–60%. При его назначении в дозе, превышающей 3 г, дальнейшего усиления сахароснижающего действия не отмечается. Метформин принимают одновременно с пищей.

Фармакокинетика метформина. Продолжительность действия его не менее 12 ч; элиминация — почки; $T_{1/2}$ — 6,2 ч; разовая доза — до 1000 мг.

НЛР. Бигуаниды увеличивают анаэробный гликолиз, продукцию лактата и пирувата в крови и могут вызвать лактат-ацидоз. Одновременно с нарушением всасывания глюкозы в тонкой кишке они уменьшают всасывание аминокислот, желчных кислот, воды, витамина B_{12} , фолиевой кислоты. Недопустимо применение бигуанидов у больных, употребляющих в пищевом рационе фруктозу, из-за большой вероятности развития лактат-ацидоза. Наименьший риск развития лактат-ацидоза отмечается при применении метформина.

При лечении бигуанидами могут появляться фотосенсибилизация, тошнота, металлический вкус во рту, рвота. Кроме того, применение этих ЛС способно вызывать увеличение активности печеночных ферментов (щелочной фосфатазы) и развитие холестаза. Однако эти явления самостоятельно исчезают в течение 5–6 нед после отмены препаратов. К числу НЛР также относятся лейкопения и агранулоцитоз.

Взаимодействия. Салицилаты и препараты сульфонилмочевины потенцируют действие бигуанидов.

17.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Ингибиторы α -глюкозидаз

К этой группе ПССП относятся псевдотетрасахариды (акарбоза), которые конкурентно взаимодействуют с пищеварительными ферментами (сахаразой, мальтазой, декстразой), замедляя процессы ферментирования и всасывания ди-, олиго- и полисахаридов, что способствует снижению уровня постпрандиальной гипергликемии. Акарбоза наиболее эффективна у больных с изолированной постпрандиальной гипергликемией и нормальной концентрацией глюкозы в крови натощак.

К НЛР этих препаратов относят метеоризм и диарею (активация микрофлоры кишечника на фоне высокого содержания углеводов в каловых массах).

Акарбоза самостоятельно не вызывает гипогликемию, но может потенцировать сахароснижающее действие других ПССП.

(О применении акарбозы у пациентов с МС — см. гл. 16.)

Глиниды

На российском рынке препараты этой группы представлены репаглинидом (другой препарат этой группы — натеглинид). Подобно производным сульфонилмочевины эти препараты стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, но используют для этого рецептор, отличный от рецептора сульфонилмочевины. При этом стимуляция клеток возможна только в присутствии глюкозы (при концентрации глюкозы >5 ммоль/л), а эффективность репаглинида в несколько раз превышает эффективность препаратов сульфонилмочевины.

Репаглинид быстро всасывается из ЖКТ, начало действия отмечается уже через 5–10 мин после приема, что позволяет совмещать его с пищей. Пиковая концентрация в плазме достигается через 40–60 мин, а продолжительность действия не превышает 3 ч. Таким образом, параметры кинетики репаглинида позволяют эффективно контролировать постпрандиальную гипергликемию, с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Выводится репаглинид на 90% с желчью, что позволяет назначать препарат больным с нарушениями функций почек.

Репаглинид назначают в дозе от 0,5 до 4 мг перед приемом пищи (2–4 раза в сутки). Если больной не собирается есть, очередной прием препарата должен быть отменен.

Тиазолидиндионы

Действие тиазолидиндионов (пиоглитазона, росиглитазона) заключается в повышении чувствительности тканей к инсулину. Однако, в отличие от бигуанидов, средства тиазолидиндионного ряда воздействуют на транскрипцию генов, отвечающих за передачу эффектов инсулина в клетках, и, следовательно, для реализации их эффектов требуется несколько месяцев. Препараты этой группы не вызывают гипогликемию, благодаря чему их можно безопасно сочетать с инсулином и ПССП.

Пиоглитазон назначают 1 раз в сутки, независимо от приема пищи, в ходе лечения необходим контроль активности печеночных ферментов.

Инкретиноактивные средства

Уникальность инкретиноактивных препаратов заключается в том, что они способствуют глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина β -клетками и глюкозозависимому торможению секреции

глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Такое соотношение эффектов полностью исключает угрозу развития гипогликемий и делает эти средства не просто сахароснижающими, а регулирующими углеводный обмен. Вместе с последним они регулируют жировой обмен, способствуя уменьшению избыточной массы тела.

Классификация инкретиноактивных лекарственных средств и механизм их действия представлены в табл. 17-6.

Таблица 17-6. Классификация инкретиноактивных лекарственных средств и механизм их действия

Класс	Препараты	Основной механизм действия
Агонисты рецепторов ГПП-1 (миметики/аналоги ГПП-1)	Эксенатид Лираглутид	Прямая стимуляция рецепторов ГПП-1 (имитация действия ГПП-1)
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин	Опосредованная стимуляция рецепторов ГПП-1 через удлинение жизни (то есть пролонгацию действия) эндогенного ГПП-1

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Функция щитовидной железы. В фолликулах щитовидной железы синтезируются йодсодержащие гормоны: трийодтиронин (T_3) и тироксин (тетрайодтиронин) (T_4), регулирующие процессы роста, развития, дифференцировки тканей и активирующие обмен веществ. В парафолликулярных клетках щитовидной железы образуется кальцитонин, участвующий в регуляции обмена кальция. Секретция T_4 и T_3 регулируется гипофизарным тиреотропным гормоном (ТТГ), который находится под контролем тиреолиберина, синтезируемого в гипоталамусе.

Для синтеза T_4 и T_3 необходим йод, поступающий в организм с пищей. Ионы йода (I^-) активно поглощаются клетками щитовидной железы (тироцитами) путем активного трансмембранного транспорта; его скорость зависит от концентрации ТТГ. Процесс высвобождения гормонов щитовидной железы также контролируется гипофизом по механизму отрицательной обратной связи (уменьшение концентрации T_4 и T_3 в крови активизирует секрецию ТТГ в гипофизе и наоборот).

Гормоны щитовидной железы взаимодействуют со специфическими вне- и внутриклеточными рецепторами, влияя на активность митохондрий¹ и транскрипцию ряда генов. Ниже перечислены основные эффекты T_4 и T_3 .

- Усиление утилизации кислорода клетками и увеличение теплопродукции.
- Увеличение поглощения клетками глюкозы и аминокислот.
- Увеличение количества, размеров и активности митохондрий.
- Увеличение активности ряда ферментов транскрипции (РНК-полимеразы) и количества мРНК;
- Увеличение синтеза белка под воздействием гормонов щитовидной железы.
- Увеличение количества адренергических рецепторов, сопровождаемое усилением влияния на катехоламины.

¹ Митохондрии — органеллы клетки, отвечающие за синтез АТФ.

Значение гормонов щитовидной железы для организма очень велико. Их недостаточность приводит к тяжелым нарушениям развития плода, новорожденного (кретинизм) или к его гибели. Изменения функций щитовидной железы встречаются достаточно часто (у 2% населения). Они обусловлены целым рядом заболеваний. Ухудшение экологической и радиологической обстановки способствует увеличению случаев заболеваний щитовидной железы в РФ. Например, в последние годы отмечаются неблагоприятные изменения характера питания: снижение почти в 10 раз потребления морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно высоко. Авария на Чернобыльской АЭС также привела к росту патологии щитовидной железы.

Любые патологические состояния, приводящие к изменениям в синтезе тиреоидных гормонов можно разделить на две большие группы: заболевания, протекающие со снижением продукции T_4 и T_3 — *гипотиреоз*, и заболевания, при которых концентрация этих гормонов повышена — *гипертиреоз/тиреотоксикоз*.

18.1. ГИПЕРТИРЕОЗ И ТИРЕОТОКСИКОЗ

Выделяют *гипертиреоз* — состояние гиперфункции щитовидной железы (может быть физиологическим), *тиреотоксикоз* — синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в крови и *тиреотоксический криз* — бурное обострение признаков гипертиреоза в сочетании с симптомами острой надпочечниковой недостаточности.

Наиболее частая причина гипертиреоза — диффузный токсический зоб (или болезнь Грейвса—Базедова). Диффузный токсический зоб — аутоиммунное заболевание, основными симптомами которого считают патологическое увеличение секреции тиреоидных гормонов (гипертиреозидизм) и диффузное увеличение щитовидной железы (зоб). В основе патогенеза этого заболевания лежит выработка стимулирующих аутоантител к рецепторам ТТГ, вероятно, в результате врожденного дефекта иммунной системы. У женщин диффузный токсический зоб встречается в 5–10 раз чаще, чем у мужчин, заболевание, как правило, возникает в молодом и среднем возрасте.

Более редкие причины гипертиреоза — острое воспаление щитовидной железы (тиреоидит) и опухоли щитовидной железы.

Симптомокомплекс гипертиреоза

Выраженность симптомов гипертиреоза может быть различной (в зависимости от степени увеличения продукции тиреоидных гормонов). При выраженном гипертиреозе отмечают следующие симптомы:

- нервозность, повышенную возбудимость, плаксивость, суетливость, симптом Мари (тремор¹ пальцев вытянутых рук), тремор всего тела («симптом телеграфного столба»);
- катаболический синдром: похудение, потливость, субфебрилитет, увеличение температуры кожи, повышение аппетита, мышечную слабость, повышенную утомляемость;
- постоянную тахикардию, часто — МА, а при длительном существовании заболевания — сердечную недостаточность с сохраненной функцией ЛЖ;
- увеличение размеров щитовидной железы, в тяжелых случаях она принимает вид зоба в нижней половине шеи;
- офтальмопатию Грейвса — аутоиммунное заболевание, которое часто (но не всегда) сочетается с диффузным токсическим зобом; проявляется экзофтальмом и некоторыми другими нарушениями со стороны глазодвигательных мышц.

Гипертиреоз долго может проявляться только несколькими симптомами (например, снижением массы тела, повышенной раздражительностью и тахикардией), из-за этого его трудно диагностировать на ранних стадиях. Часто о гипертиреозе свидетельствует появление у молодого больного МА. В целом для этого заболевания характерно длительное доброкачественное течение.

Диагноз и методы обследования

Гипертиреоз можно заподозрить на основании жалоб больного (снижение массы тела, раздражительность, сердцебиение, субфебрилитет). Пальпация щитовидной железы дает представление о ее размерах и структуре. Дополнительные данные получают при УЗИ или радиоизотопном сканировании (размеры, наличие узлов, участков сниженного или повышенного накопления рентгенфармпрепарата).

На ЭКГ часто выявляют тахикардию или мерцательную аритмию.

Диагноз подтверждают после исследования концентрации в крови гормонов щитовидной железы, ТТГ, антител к ТТГ, а также биопсии щито-

¹ Тремор — дрожание.

видной железы, которую выполняют специальной иглой. Для гипертиреоза характерно увеличение концентрации T_4 и T_3 в крови.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС

При гипертиреозе лицам молодого возраста назначают тиреостатики, а при частых рецидивах гипертиреоза показана резекция щитовидной железы. Пациентам старше 40 лет назначают радиоактивный йод. Симптоматическая терапия БАБ позволяет уменьшить выраженность явлений, связанных с избыточной симпатической иннервацией и в первую очередь тахикардии и аритмии.

Контроль эффективности лечения тиреотоксикоза и гипертиреоза

Об эффективности лечения можно судить по степени исчезновения симптомов гипертиреоза и нормализации концентрации тиреоидных гормонов в крови.

18.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТИРЕОИДНЫХ СРЕДСТВ

Производные имидазола

Фармакокинетика. При приеме внутрь тиамазол быстро абсорбируется в кишечнике (20–30 мин), его $T_{1/2}$ составляет 6 ч; до 70% препарата экскретируется с мочой в метаболизированном виде в течение 48 ч. Один из метаболитов — карбимазол. Необходим индивидуальный подбор дозы под еженедельным, а затем ежемесячным контролем количества лейкоцитов в крови. Прием препарата уместно сочетать с назначением БАБ, которые уменьшают выраженность симптомов заболевания. По мере уменьшения симптомов (через 2–3 нед) БАБ постепенно отменяют, а дозу тиамазола также постепенно снижают до поддерживающей. Поддерживающую дозу больному необходимо принимать не менее полутора лет (детям — 2 года). Ранняя отмена препарата на фоне начавшейся ремиссии неизбежно приведет к рецидиву тиреотоксикоза.

Тиамазол, как правило, назначают 1 раз в сутки (возможен и многократный прием препарата), это обусловлено тем, что стабильная концентрация препарата в щитовидной железе сохраняется более суток.

По достижении эутиреоидного состояния (нормализации концентрации ТТГ) назначают заместительную терапию левотироксином натрия, который также принимают на протяжении полутора лет. Длительное одновременное назначение тиамазола и левотироксина натрия известно как схема «блокируй и замещай». Тиамазол в этом случае блокирует секрецию тиреоидных гормонов, а левотироксин натрия поддерживает эутиреоидное состояние (при монотерапии тиамазолом развивается медикаментозный гипотиреоз), предотвращая возможный зобогенный эффект тиамазола. Частота рецидивов после медикаментозного лечения составляет около 40%.

Фармакодинамика. Препараты этой группы подавляют синтез тиреоидных гормонов, ингибируя йодидпероксидазу — фермент, принимающий участие в их синтезе. Наиболее распространенные препараты — тиамазол и пропилтиоурацил — подробнее в табл. 18-1.

Таблица 18-1. Тиреостатики

Препарат	Относительная терапевтическая активность	Период полувыведения, ч	Длительность действия, ч
Тиамазол	10–50	4–6	24 и более
Пропилтиоурацил	1	1–2	12–24

НЛР. Обычно тиамазол переносится хорошо, осложнения возникают редко. К ним относятся: лейкопения, гранулоцитопения, токсикоаллергические реакции (кожные высыпания, тошнота, рвота), медикаментозный гипотиреоз. Развитие выраженных осложнений требует временной отмены препарата. Тяжелыми, но редкими (<1% случаев) осложнениями приема тионамидов могут быть агранулоцитоз, васкулиты, холестатическая желтуха, тромбоцитопения. В 1–5% случаев отмечают сыпь, зуд, крапивницу, транзиторную гранулоцитопению, артралгии.

Взаимодействие с другими ЛС. Больным, принимающим тиамазол, противопоказаны ЛС, угнетающие лейкопоз (сульфаниламиды). Сочетание с БАБ ускоряет сроки наступления ремиссии. БАБ тормозят симпатомиметический эффект избытка тиреоидных гормонов и уменьшают трансформацию T_4 в биологически активный T_3 . БАБ противопоказаны при выраженной сердечной недостаточности на фоне тиреотоксикоза.

Радиоактивный йод

^{131}I применяют для лечения тиреотоксикоза более 40 лет. Для обеспечения успеха лечения доза излучения ^{131}I , поглощенного тканью железы, должна составлять 30–40 Гр. Таким образом, больному нужно ввести ^{131}I в сочетании, 2,2–3 МБк ^{131}I на 1 г железы. Для расчета общего количества ^{131}I определяют поглощение радиоактивного йода щитовидной железой за 24 ч и оценивают массу железы (по таблицам или по данным сцинтиграфии). Необходимое количество препарата ^{131}I обычно составляет 150–270 МБк; всю дозу назначают одномоментно или дробно (2–3 порции через 2–3 сут). Как правило, примерно через 6 мес после приема ^{131}I восстанавливается эутиреоз. У некоторых больных после лечения ^{131}I возникает гипотиреоз, иногда в отдаленные сроки. Таким образом, больные после лечения ^{131}I нуждаются в постоянном наблюдении с ежегодной оценкой функции щитовидной железы.

Прием препаратов ^{131}I вызывает быстрый выброс гормонов из щитовидной железы, что приводит к резкому повышению концентрации T_4 и T_3 и обострению симптомов тиреотоксикоза примерно у 20% больных, обычно на 5–10-е сутки, из-за этого рекомендуют сочетанное применение ^{131}I и тионамидов.

Если тиреотоксикоз рецидивирует, ^{131}I можно назначать повторно, но не более 3 раз.

Из-за канцерогенного эффекта γ -излучения ^{131}I обычно не применяют для лечения тиреотоксикоза у беременных, детей, подростков и молодых людей.

Йодиды

Насыщенный раствор калия йодида в дозе 250 мг (5 капель) 2 раза в сутки оказывает лечебное действие у большинства больных, но примерно через 10 сут лечение обычно становится неэффективным (феномен «ускользания»). Калия йодид обычно назначают для подготовки больных к операциям на щитовидной железе, так как йод вызывает уплотнение ее тканей и уменьшает кровоснабжение. Калия йодид очень редко применяют как средство выбора при длительном лечении тиреотоксикоза. При тиреотоксическом кризе назначают натрия йодид внутривенно.

18.3. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом в организме гормонов щитовидной железы.

Принято различать первичный, центральный (вторичный) и периферический гипотиреоз. *Первичный гипотиреоз* вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры или секреторной функции тиреоцитов. Причины *вторичного гипотиреоза* — заболевания аденогипофиза или гипоталамуса. *Периферический гипотиреоз* чаще всего обусловлен резистентностью тканей-мишеней к T_4 и T_3 , вызванной генетическими дефектами рецепторов T_4 и T_3 .

Симптомокомплекс.

- Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, нарушение памяти, заторможенность, депрессия, снижение слуха, замедление рефлексов, замедленная речь.
- Брадикардия, снижение сердечного выброса, увеличение размеров сердца.
- Запор, уменьшение потоотделения.
- Сухая, холодная, желтоватая (из-за накопления каротина) кожа, не собирающаяся в складки, выпадение волос.
- Отеки, одутловатость лица, прибавка массы тела.
- У женщин менструации становятся скудными или прекращаются.
- У детей наблюдается задержка роста.

Диагноз и методы обследования. Для диагностики гипотиреоза большое значение имеют симптомы заболевания (мягкие слизистые отеки, холодная кожа, брадикардия, склонность к залору). Для уточнения диагноза проводят пальпацию щитовидной железы (если причиной заболевания стала патология гипофиза; щитовидная железа может оказаться неизменной), ультразвуковое и радиоизотопное сканирование. Заболевания, вызывающие вторичный гипотиреоз, диагностируют на основании компьютерной томографии головы и других методов исследования головного мозга. Окончательный диагноз позволяют поставить данные исследования свободного T_4 (снижение концентрации) и ТТГ (повышение концентрации) в крови. Дополнительным диагностическим критерием считают определение анти тиреоидных антител, что позволяет установить причину гипотиреоза.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Для лечения гипотиреоза в качестве заместительной терапии применяют препараты гормонов щитовидной железы естественного и синтетического происхождения.

Дозу тиреоидных гормонов для лечения всегда подбирают индивидуально, под контролем концентрации ТТГ при первичном гипотиреозе и под контролем концентрации свободных фракций T_4

при центральных формах гипотиреоза. Лучше начинать лечение с малых доз левотироксина натрия (25 мкг), постепенно увеличивая дозу до эффективной. Большинству больных для компенсации гипотиреоза требуется 100–200 мкг левотироксина натрия. Некоторым пациентам показано сочетание левотироксина натрия с лиотиронином (T_3).

Контроль эффективности и безопасности лечения. Об эффективности лечения свидетельствуют исчезновение симптомов гипотиреоза и достижение нормальной концентрации ТТГ в крови. Из-за того, что передозировка левотироксина натрия может вызывать нежелательный рост симпатической активности, подбор дозы проводят под контролем параметров сердечной деятельности (ЧСС и показателей ритма сердца).

18.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Левотироксин натрия — левовращающая форма тироксина.

Фармакокинетика. $T_{1/2}$ составляет 7 сут. Левотироксин натрия при приеме внутрь начинает действовать через 12 ч, наличие латентного периода объясняется насыщением тироксином белков плазмы крови и тканевых рецепторов. Максимальный эффект препарата наблюдается через 10–15 сут. В этой связи препараты тироксина целесообразно назначать для продолжительного лечения.

Лиотиронин — натриевая соль трийодтиронина.

Фармакокинетика. Начало действия — через 6–8 ч. $T_{1/2}$ — 24 ч. Максимальный эффект через 2–3 сут примерно в 3 раза активнее его при назначении в одинаковых дозах, лучше всасывается (до 95%). Хотя биологический эффект при приеме лиотиронина наступает быстро, он быстрее выводится из организма. Учитывая фармакокинетические особенности препарата, в основном его применяют внутривенно для комбинированного лечения гипотиреотидной (микседематозной) комы.

НЛР. Аллергические реакции на тиреоидин, связанные с наличием йода и белковых примесей; тахикардия и повышение АД при неправильной дозировке препаратов, редко — диспепсические расстройства.

По мнению экспертов ВОЗ, недостаточность йода — самая распространенная причина умственной отсталости у детей, кото-

рую легко предупредить. По данным исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром РАМН совместно с ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части РФ составляет 15–25%, а по отдельным регионам достигает 40%. Таким образом, важным направлением профилактики заболеваний щитовидной железы в нашей стране должно стать применение йода в виде отдельных препаратов и пищевых добавок.

Глава 19

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

19.1. РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Одна из функций иммунной системы — защита организма от чужеродных веществ и микроорганизмов. Чужеродные организму вещества, вызывающие ответную реакцию иммунной системы, получили название *антигенов*¹. Нейтрализация и уничтожение антигенов происходит несколькими путями.

- В уничтожении веществ с антигенной структурой принимают участие лимфоциты-киллеры и макрофаги — клетки иммунной системы, обладающие способностью к фагоцитозу²; в ходе этого процесса, помимо устранения антигена, фагоциты перерабатывают информацию о химическом строении антигена и передают ее другим клеткам иммунной системы — В-лимфоцитам.
- Другой способ нейтрализовать антиген — продукция В-лимфоцитами антител³ (иммуноглобулинов) — сложных белковых комплексов, обладающих способностью связывать антигены. При этом образуется комплекс антиген — антитело, который определенное время циркулирует в организме и может откладываться в различных тканях или подвергаться фагоцитозу.

Кроме того, алергены вызывают: *воспаление* — универсальный патологический процесс, посредством которого ограничивается область распространения антигенов в организме и создаются условия для более активной деятельности клеток иммунной системы (повышение проницаемости сосудов, синтез в зоне воспаления

¹ Термины «антиген» и «аллерген» считают близкими понятиями (почти что синонимами), но между ними существует определенная разница — аллергеном называют только те антигены, которые вызывают у предрасположенных лиц аллергические реакции.

² Фагоцитоз — захват и переваривание клетками чужеродных веществ.

³ Антитело — иммуноглобулин (различают несколько видов иммуноглобулинов, которые обозначают как IgA, IgE, IgG, IgM), продуцируемый лимфоцитами в ответ на присутствие антигена и способный связывать антиген.

биологически активных веществ, способствующих хемотаксису¹ лимфоцитов и фагоцитов в область повреждения). В процессах иммунитета также принимает участие *система комплемента*², которая повреждает чужеродные клетки и облегчает их фагоцитоз.

Нормальное функционирование иммунной системы обеспечивает адекватную защиту организма человека от бактерий и вирусов, предотвращает рост опухолевых клеток и поддерживает постоянство внутренней среды организма.

Врожденная (обусловленная генетическими дефектами) или приобретенная (инфекции, действие радиации, злокачественные новообразования, прием цитостатиков или глюкокортикоидов) недостаточность механизмов иммунной защиты проявляется в виде тяжелых и часто смертельных заболеваний — иммунодефицитов. Вместе с тем чрезмерная активность иммунной системы может вызывать целый ряд заболеваний, связанных с *реакциями гиперчувствительности* — патологическими процессами, в основе которых лежит взаимодействие экзогенных и эндогенных³ антигенов с антителами или лимфоцитами.

Атопия — генетически обусловленная гиперпродукция иммуноглобулина класса E (IgE) делает ответ организма на аллерген чрезмерно интенсивным. Например, даже незначительные количества аллергена могут спровоцировать бронхоспазм, отек тканей, нарушение тонуса сосудов. Эти явления лежат в основе таких болезней, как БА (см. гл. 20), крапивница, аллергический ринит и анафилактический шок. Повышенное образование иммунных комплексов становится причиной аутоиммунных заболеваний (СД I типа, аутоиммунный гиреозит). В целом, реакции гиперчувствительности участвуют в патогенезе десятков различных заболеваний, в настоящей главе перечислены только наиболее распространенные.

Аллергены

В качестве аллергенов наиболее часто выступают факторы внешней среды. Чаще всего это так называемые аэроаллергены — частицы,

¹ Хемотаксис — движение клеток под воздействием химических веществ. Благодаря этому явлению иммунокомпетентные клетки активно мигрируют из кровеносного русла в зону воспаления.

² Система комплемента — сложный комплекс белков (около 20), принимающих участие в процессах свертывания крови, фибринолиза, а также облегчающих процессы фагоцитоза и цитолиза (разрушения) клеток.

³ Экзогенный — внешнего (по отношению к организму больного) происхождения; эндогенный — внутреннего происхождения.

находящиеся во взвешенном состоянии в воздухе, благодаря чему они могут попадать в дыхательные пути. Эти аллергены вызывают бытовую (домашняя и библиотечная пыль) и пылевую аллергии (пыльца деревьев и трав). Другой причиной аллергии считают эпидермальные аллергены, из которых наиболее распространены слюна и шерсть домашних животных (собаки, лошади и кошки). Пищевые аллергены чаще всего содержатся в молоке, рыбных продуктах, яйцах. Достаточно широко распространена аллергия к латексу. Наконец, аллергенами могут выступать некоторые ЛС. Наиболее часто лекарственную аллергию вызывают природные пенициллины, НПВС, вакцины, рентгеноконтрастные и йодсодержащие препараты. Очень опасные аллергические реакции могут сопровождать укусы жалящих насекомых.

Анафилаксия

Анафилаксия — острая, часто бурно нарастающая системная реакция организма, которая возникает у ранее сенсибилизированных лиц при повторном контакте с аллергеном. Анафилаксия — угрожающее жизни больного состояние.

Этиология и патогенез

Анафилаксия возникает в том случае, когда аллергены в большом количестве попадают в кровоток больного. Связь аллергенов со специфическими IgE на поверхности тучных клеток и базофилов провоцирует высвобождение гистамина, лейкотриенов и других медиаторов, вызывающих:

- сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоспазм);
- расширение сосудов (падение АД, нарушение адекватного кровоснабжения внутренних органов);
- увеличение проницаемости сосудов (отек кожи, слизистой оболочки гортани и бронхов);
- перемещение большого объема плазмы за пределы сосудистого русла; снижение эффективного объема циркулирующей жидкости и расширение сосудов приводят к развитию шока и могут завершиться смертью больного.

Факторы риска

Наиболее часто анафилаксия возникает при использовании антибиотиков и противогрибковых ЛС (пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, ванкомицина, хлорамфеникола, неомидина, канамицина, амфо-

терицина В), а также других лекарственных и диагностических средств (миорелаксантов, гормональных препаратов, вакцин, стрептокиназы). Анафилаксию могут вызывать чужеродные белки (вакцины, сыворотка крови, препараты инсулина) и продукты питания (молоко, яйца, арахис, рыба, бобовые, бананы, свекла, манго). Яд жалящих насекомых также может вызвать у восприимчивых лиц анафилактические реакции.

Диагностика

Обычно через 1–15 мин после контакта с аллергеном больной начинает испытывать дискомфорт и беспокойство, кровь приливает к лицу, появляются высыпания по типу крапивницы, ангионевротический отек, сердцебиение. Дыхание затрудняется из-за отека гортани и бронхоспазма. Спустя 1–2 мин появляются признаки шока — снижение АД, потеря сознания, кома. Иногда шок развивается без предшествующих симптомов со стороны дыхательной системы.

Прогноз в целом благоприятный, но наибольшая смертность отмечается в течение первого часа. Большинство пациентов обычно полностью выздоравливают. Однако у пациентов, перенесших ИМ или повреждение мозга, сохраняются значительные остаточные дефекты.

Наблюдение за состоянием больного заключается в тщательном мониторинге жизненных показателей — дыхания, АД и психического статуса больного.

Лечение

Основные цели лечения анафилаксии: обеспечение адекватной вентиляции легких (для этого требуются ингаляции кислорода, иногда — ИВЛ), поддержание кровообращения (введение вазопрессоров, инфузии жидкости), предотвращение дальнейшего высвобождения гистамина, других медиаторов и инактивация уже выделившихся медиаторов (антигистаминные средства и глюкокортикоиды).

Эпинефрин Это препарат первого ряда для лечения анафилактического шока. Водный раствор эпинефрина вводят подкожно (0,3–0,5 мл 1:1000 раствора). Если причиной анафилаксии был укус насекомого или инъекция, следует ввести дополнительную дозу. Если явления шока сохраняются, эпинефрин следует ввести внутривенно в дозе 0,1 мл на 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 10 мин. При слабой реакции на лечение необходимо начать постоянную внутривенную инфузию препарата со скоростью 1 мг/мин.

Эпинефрин активирует α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Он эффективно восстанавливает АД и вызывает периферическую вазоконстрик-

цию, уменьшая ангионевротический отек и крапивницу. Действуя как β_2 -адреномиметик, эпинефрин вызывает расширение бронхов и оказывает положительное инотропное действие на сердце¹. Благодаря воздействию на β_2 -адренорецепторы поверхности тучных клеток, эпинефрин предотвращает дальнейшее выделение гистамина.

Больным с анафилактическим шоком также назначают:

- глюкокортикоиды для внутривенного введения (предпочтение отдают гидрокортизону);
- антигистаминные препараты;
- вазопрессоры и инфузию кристаллоидных и коллоидных растворов для поддержания АД.

Профилактика

Больной, перенесший анафилактическую реакцию, должен быть проинструктирован о том, назначения каких ЛС ему следует избегать. Больным следует избегать воздействия аллергена, который вызвал реакцию. У таких пациентов любые препараты целесообразно назначать внутрь, а не внутривенно или внутримышечно. После каждой инъекции пациент, перенесший анафилаксию, должен оставаться под медицинским наблюдением в течение нескольких часов². Кроме того, пациенты с анафилаксией в анамнезе должны избегать приема БАБ³.

Крапивница, ангионевротический отек

Крапивница и ангионевротический отек — патологические реакции, в основе которых лежит высвобождение гистамина и других, воздействующих на кровеносные сосуды, медиаторов тучных клеток, обусловленные аллергическими механизмами.

Крапивница проявляется локальными высыпаниями на коже, представляющими собой волдыри и эритему⁴. *Ангионевротический отек* — высыпания, подобные крапивнице, но более обширные, они захватывают как кожу, так и подкожную клетчатку.

¹ Увеличивает силу сердечных сокращений и сердечный выброс.

² Инъекции таким больным выполняют не через иглу, а через катетер, который оставляют в вене некоторое время. В случае развития анафилаксии это позволяет сэкономить время для немедленного введения эпинефрина.

³ Прием БАБ даже в виде глазных капель существенно утяжеляет течение анафилаксии и затрудняет купирование бронхоспазма и шока (расширение бронхов и сужение сосудов катехоламинами происходят за счет стимуляции β -адренорецепторов).

⁴ Название заболевания обусловлено тем, что изменения кожных покровов у больных напоминают ожог крапивой, систематическое описание различных элементов сыпи — см. табл. 26-1.

Этиология и патогенез

Острая крапивница и ангионевротический отек представляют собой анафилактическую реакцию, ограниченную кожей. Причины хронической крапивницы или ангионевротического отека (продолжительностью более 3 нед) могут быть связаны с пищевой или лекарственной аллергией.

Диагностика

Первый симптом крапивницы — зуд. Высыпания появляются позднее и имеют округлую форму с более светлой окраской центральной зоны. При крапивнице высыпания непостоянны, они могут исчезать и появляться повторно. При ангионевротическом отеке происходит набухание подкожной клетчатки в области тыльной стороны рук или ступней, век, губ, гениталий и слизистых оболочек.

Диагноз, как правило, очевиден и не требует дополнительных исследований.

Лечение

Острая крапивница обычно проходит самопроизвольно в течение нескольких дней. Если причина крапивницы не ясна, следует приостановить на несколько дней прием любых ЛС, которые пациент получал раньше. Показано назначение антигистаминных препаратов. При тяжелом течении или сочетании крапивницы с ангионевротическим отеком назначают глюкокортикоиды внутрь (применение этих препаратов в виде мазей и кремов неэффективно).

При остром ангионевротическом отеке глотки или гортани в качестве средства скорой помощи назначают эпинефрин (что обычно предотвращает развитие обструкции верхних дыхательных путей) и глюкокортикоиды внутрь. Если отек продолжает прогрессировать, больному может потребоваться интубация трахеи.

Лечение хронической крапивницы проводят с применением антигистаминных ЛС, при их неэффективности назначают глюкокортикоиды внутрь.

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) — заболевание полости носа, вызываемое аллергенами и характеризующееся IgE-зависимым воспалением (атопический тип реакции гиперчувствительности) слизистой оболочки носа.

В мире АР страдает от 10 до 25% населения, это одно из самых распространенных хронических заболеваний человека.

Этиология и патогенез

Основной патологический процесс, лежащий в основе АР, — аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное IgE-механизмом. Воспаленная слизистая оболочка обладает свойством неспецифической гиперреактивности, которая проявляется как повышенный ответ на обычные раздражители (пыль, сухой или холодный воздух), вызывающий чихание, заложенность носа и/или ринорею¹.

Наиболее частые причины АР — пыльца растений, клещи домашней пыли, аллергены домашних животных и профессиональные аллергены. Контакт с некоторыми аллергенами может носить сезонный или эпизодический характер, что объясняет периодическое появление и стихание симптомов. Вместе с тем аллергия может обуславливать постоянное присутствие симптомов на протяжении длительного времени. Вследствие общности патогенеза АР часто сочетается с бронхиальной астмой и аллергическим конъюнктивитом.

Диагноз и методы обследования

К симптомам АР относятся чиханье, ринорея, зуд в полости носа, затруднение носового дыхания. Эти симптомы могут возникать более или менее часто, в различных сочетаниях. Для АР, обусловленного аллергией к домашней пыли, характерно усиление симптомов в ночное время. Симптомы со стороны носа обычно сопровождаются конъюнктивитом (слезотечением, зудом).

Критерием АР считают наличие любых двух симптомов заболевания или более на протяжении более 1 ч в сутки в большинство дней болезни, при наличии в анамнезе выделений из носа, затруднения носового дыхания, чиханья или зуда.

Обследование больных обязательно включает в себя осмотр оториноларинголога и проведение аллергических тестов *in vivo* и *in vitro*.

Лечение

Лечение АР заключается в устранении контакта с аллергеном, назначении противоаллергических препаратов и специфической иммунотерапии² (ее назначает и проводит врач-аллерголог).

Все существующие ЛС не дают стойкого лечебного эффекта, сохраняющегося после их отмены. Из-за этого при персистирую-

¹ Ринорея — обильное выделение экссудата из полости носа.

² Подкожное или интраназальное введение стандартизированных лечебных вакцин.

шей форме заболевания необходима постоянная поддерживающая терапия (антигистаминные ЛС, глюкокортикоиды для интраназального применения, стабилизаторы мембран тучных клеток для интраназального применения и, возможно, антагонисты лейкотриенов). Препараты для лечения АР обычно назначают интраназально или внутрь. Наиболее выраженный лечебный эффект отмечают при применении интраназальных форм глюкокортикоидов, но с этой группой препаратов связан высокий риск НЛР, и особенно нежелательны эти препараты для применения в педиатрической практике.

В качестве препаратов для быстрого купирования симптомов можно применять α -адреномиметики, но прием этих ЛС длительное время или их назначение вместо препаратов с лечебным действием недопустимы.

Контроль эффективности лечения

Контроль эффективности лечения АР проводят исходя из динамики симптомов заболевания. Показателем эффективности лечения считают полное исчезновение симптомов. Результаты, как правило, оценивают через 2–4 нед после назначения препарата.

Клинические проявления лекарственной аллергии

Широкое применение ЛС делает лекарственную аллергию довольно распространенным явлением. Наиболее часто в качестве аллергенов выступают антибиотики пенициллинового ряда, НПВС, препараты, содержащие йод.

Проявления лекарственной аллергии различны:

- анафилактические реакции;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- контактный дерматит.

Среди редких, но опасных форм лекарственной аллергии следует упомянуть синдром Лайелла (токсический некроэпидермолиз). Это заболевание вызывают НПВС, антибактериальные препараты, сульфаниламиды, барбитураты, хлорохин и витамин B_6 .

Начало заболевания острое (внезапное), с лихорадкой до 40 °С. В течение нескольких часов на коже лица, туловища и конечностей, на слизистой оболочке полости рта появляется сыпь в виде болезненных и слегка отечных эритематозных пятен различной величи-

ны, частично сливающихся. На фоне быстро распространяющейся эритемы и внешне здоровой кожи возникают дряблые тонкостенные пузыри неправильной формы размером от лесного ореха до ладони. Пузыри вскрываются. Образуются обширные эрозии, выделяющие обильный серозный или с примесью крови экссудат. Прогрессирует обезвоживание. Присоединяется вторичная инфекция.

Лечение в первую очередь включает немедленную отмену препарата, который мог сыграть роль этиологического фактора.

В тяжелых случаях применяют гемосорбцию или плазмаферез, назначают глюкокортикоиды внутрь. При средней тяжести проявлений используют антигистаминные препараты и глюкокортикоиды для местного лечения.

В случае острой необходимости повторного назначения ЛС, вызвавшего аллергическую реакцию, проводят десенсибилизацию.

19.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ H_1 -РЕЦЕПТОРОВ

Гистамин — один из важнейших медиаторов аллергических реакций. У человека наиболее высокие концентрации гистамина выявлены в коже, легких и слизистой оболочке ЖКТ. В коже и легких основная часть гистамина находится в гранулах тучных клеток, а в слизистой оболочке желудка он в свободной форме принимает участие в регуляции кислотности желудочного сока (при этом гистамин взаимодействует с H_2 -рецепторами). Освобождение гистамина из гранул тучных клеток происходит под действием различных физических и химических раздражителей, но наиболее активно при взаимодействии аллергена с антителами на поверхности тучных клеток. Гистамин, высвобождаемый тучными клетками в ходе аллергических реакций, взаимодействует преимущественно с H_1 -рецепторами. Эффекты, обусловленные стимуляцией H_1 -рецепторов:

- расширение артериол, снижение АД (в тяжелых случаях — шок), увеличение проницаемости сосудистой стенки, выход плазмы из сосудистого русла, отек тканей;
- местное покраснение кожи (расширение сосудов), появление волдырей (отек), зуд;
- выраженное сужение бронхов, усиление секреции бронхиальных желез;

- стимуляция высвобождения катехоламинов клетками надпочечников.

Классификация

• Препараты первого поколения:

- хлоропирамин (супрастин[®]);
- клемастин (тавегил[®]);
- кетотифен.

• Препараты второго поколения:

- лоратадин;
- цетиризин;
- эбастин;
- азеластин.

• Препараты третьего поколения:

- фексофенадин.

Антигистаминные средства I поколения длительно использовали для лечения аллергии, но в настоящее время их применение крайне ограничено из-за НЛР (в первую очередь седативный и антихолинергический эффект). Другой особенностью, ограничивающей применение этих ЛС, считают кратковременность противоистаминного действия и необходимость многократного приема в течение суток. Эти особенности касаются всех представителей противоистаминных препаратов I поколения.

Антигистаминные средства II и III поколения эффективно уменьшают симптомы аллергии, их действие наступает быстро (в течение 1–2 ч) и продолжается 24 ч.

Для этих ЛС характерны очень высокая специфичность и высокое сродство к H_1 -рецепторам, отсутствие блокады других типов рецепторов. Препараты II поколения в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему у них отсутствует (или крайне редко отмечается) седативное действие. Адсорбция антигистаминных препаратов II поколения не зависит от приема пищи. Применение этих ЛС не вызывает тахифилаксии. Препараты могут принимать пациенты, которым противопоказаны ЛС I поколения. Благодаря тому, что антигистаминные средства II поколения лишены холинолитического действия и не вызывают сухости слизистых оболочек, их (в отличие от I поколения) можно применять для лечения риноконъюнктивита.

В настоящее время существует два местных антигистаминных препарата — азеластин. Эти препараты — эффективные и высоко-селективные блокаторы H_1 -рецепторов. Азеластин и левокабастин[®]

в виде назального спрея быстро купируют зуд и чихание. Препараты имеют высокий профиль безопасности.

Фармакодинамика

Блокаторы H_1 -рецепторов предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций благодаря свойствам конкурентных антагонистов гистамина. Эти ЛС обладают противоаллергическим, противозудным, противоэкссудативным действием. Уменьшают проницаемость капилляров, предупреждают развитие отека тканей, снимают спазмы гладкой мускулатуры.

Антигистаминное действие этих ЛС проявляется только при повышенных концентрациях гистамина. Блокаторы H_1 -рецепторов предупреждают воздействие гистамина на мускулатуру ЖКТ, но не влияют на тонус мышечного слоя бронхов и неэффективны при лечении БА. Антигистаминные препараты эффективно блокируют вызванное гистамином повышение проницаемости сосудистой стенки и устраняют действие гистамина на нервные окончания (зуд), предотвращают появление волдырей при кожной аллергии, уменьшают чихание и повышенное отделение слизи из носа. С другой стороны, эти препараты весьма умеренно влияют на расширение сосудов и артериальную гипотензию, вызванные гистамином.

Клиническое применение

Аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница, отек Квинке, зудящие дерматозы; реакции, вызванные высвобождением гистамина; аллергические реакции на укусы насекомых.

Нежелательные лекарственные реакции

К НПР противогистаминных препаратов I поколения относят: седативное, местноанестезирующее действие, сухость слизистых оболочек, возникновение тахифилаксии, что требует частой смены одного антагониста H_1 -рецепторов на другой в ходе длительного лечения. Препараты II поколения практически полностью лишены этих нежелательных особенностей.

Антигистаминные препараты II поколения крайне редко вызывают реакции со стороны ЦНС и антихолинергические эффекты, что значительно отличает их от предшественников. Недостатком некоторых препаратов II поколения считают возможность развития тяжелых желудочковых аритмий из-за удлинения интервала $Q-T$.

Вышеперечисленные НЛР связаны с кумуляцией препаратов, которая может наблюдаться при передозировке или угнетении печеночного метаболизма (ингибирование изофермента CYP3A4 при одновременном приеме прогивогрибковых средств — кетоконазола, итраконазола или макролидов — эритромицина, а также некоторых продуктов питания, например сока грейпфрута). Для других метаболизируемых антигистаминных ЛС II поколения (лоратадина и эбастина) не было описано случаев кардиотоксичности.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации. Для препаратов I поколения — глаукома, гиперплазия предстательной железы, одновременный прием ингибиторов MAO.

Взаимодействие с другими ЛС

Препараты I поколения усиливают действие средств для наркоза, спотворных, седативных препаратов, опиоидных анальгетиков, местных анестетиков. Не совместимы с этанолом. Трициклические антидепрессанты усиливают м-холиноблокирующее и угнетающее действие этих средств на ЦНС.

Препараты II поколения. Ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин), ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (пиметидин) увеличивают концентрацию лоратадина и эбастина в крови (увеличение риска развития аритмий — удлинение интервала Q-T).

Трициклические антидепрессанты, БМКК, цизаприд®, дизопиромид®, мапротилин, фенотиазины, пимозид®, прокаинамид, хинидин, спарфлоксацин также повышают риск развития аритмий при одновременном назначении с антигистаминными средствами II поколения (удлинение интервала Q-T). Концентрация антигистаминных средств II поколения также увеличивается у больных, получающих грейпфрутовый сок.

Средства, угнетающие ЦНС, и этанол усиливают действие этих препаратов.

В период лечения необходимо воздерживаться от употребления этанола и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) снижают эффективность этих ЛС.

19.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток назначают только для профилактики обострения аллергического ринита, благодаря большому латентному периоду. Эти препараты способны предупреждать развитие аллергического ответа, но неэффективны при уже развившейся аллергии. Для предотвращения аллергической реакции в сезон цветения необходим курс лечения препаратами этой группы в течение всего неблагоприятного периода. В этом случае лечение обычно начинают за несколько недель до появления аллергенов.

Кромоглициевая кислота — противоаллергическое средство — блокирует поступление ионов кальция в тучные клетки и тем самым препятствует их дегрануляции и выделению гистамина, брадикинина, лейкотриенов и других биологически активных веществ, предупреждает развитие бронхоспазма. Эффективно только при профилактическом применении.

Фармакокинетика. При интраназальном введении в системный кровоток абсорбируется менее 7%. Связь с белками плазмы — 65%. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Не подвергается биотрансформации, выводится с мочой и желчью. Часть активного вещества проглатывается (около 1%) и без существенной абсорбции выделяется через ЖКТ.

Показания. Аллергический ринит, поллиноз.

НПР. Раздражение или жжение слизистой оболочки носа, редко — носовые кровотечения, кожная сыпь, частое чиханье, кашель, неприятные вкусовые ощущения, головная боль, повышенное выделение секрета из носа.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, возраст до 5 лет. С осторожностью назначают при почечной и/или печеночной недостаточности.

Взаимодействие с другими ЛС. При добавлении кромоглициевой кислоты, получающей антигистаминные препараты, дозу последних можно уменьшить или отменить назначение.

19.4. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ФАРМАКОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

(Подробно клиническая фармакология глюкокортикоидов рассматривается в главе 24.)

Фармакокинетика. При применении глюкокортикоидов в виде назальных спреев только незначительная часть препарата всасывается в системный кровоток (от 1 до 20%), таким образом, действие этих препаратов преимущественно местное.

Фармакодинамика. Глюкокортикоидные препараты для местного (интраназального) применения — наиболее активные противовоспалительные средства, применяемые при лечении аллергического ринита. Они оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие. Повышают продукцию липомодулина (ингибитора фосфолипазы А), тормозят освобождение арахидоновой кислоты, угнетают синтез продуктов метаболизма арахидоновой кислоты — циклических эндоперекисей и простагландинов. Эти препараты уменьшают воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов; тормозят высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления. Не обладают минералокортикоидной активностью.

Препаратам этой группы свойственна высокая местная активность. По степени местного действия будесонид, флутиказон, мометазон в 100 раз и более превосходят дексаметазон. Глюкокортикоиды для интраназального введения эффективны в отношении всех симптомов ринита, кроме того, они снижают гиперактивность слизистой оболочки носа, а у больных с полипами полости носа приводят к уменьшению размеров этих образований.

НЛР. Глюкокортикоиды способны вызывать сухость полости носа, реже у больных при длительном приеме этих ЛС может развиваться кандидоз слизистых оболочек носоглотки. В качестве НЛР были описаны кровотечения из носа. Благодаря своей низкой биодоступности риск воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему минимален.

Противопоказания к местному назначению глюкокортикоидов включают в себя гиперчувствительность, грибковые инфекции органов дыхания. Эти ЛС не следует назначать при ветряной оспе, а также в период беременности и лактации. Детям глюкокортикоиды назначают с осторожностью.

В настоящее время для лечения аллергического ринита чаще всего применяют будесонид, флутиказон, флунизолид® (клиническая фармакология этих препаратов рассматривается в гл. 20), а также мометазон.

Мометазон

Фармакодинамика. Действие проявляется при нанесении таких доз, которые не вызывают системных эффектов. Начало клинически значимого эффекта отмечается в течение первых 12 ч после первого использования препарата.

Фармакокинетика. При интраназальном применении системная биодоступность — менее 0,1%.

19.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

Деконгестанты — сосудосуживающие средства, применяемые для симптоматического лечения заложенности носа у больных с ринитами, синуситами и гриппом.

Лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь (фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин), часто выпускают в сочетании с НПВС, последние обеспечивают уменьшение болевого синдрома и лихорадки у больных с гриппом и простудными заболеваниями.

Показания. Сосудосуживающие препараты назначают в период обострений аллергического ринита и синусита, а также пациентам с вирусными инфекциями носоглотки — острым ринитом, гриппом. Деконгестанты также применяют для лечения среднего отита¹ (уменьшение отека слизистой оболочки носоглотки) и при подготовке больного к диагностическим манипуляциям в носовых ходах.

НЛР. Чаще всего назначают деконгестанты с местным действием (производятся в виде спрея или капель для закапывания в нос). К таким средствам относятся нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др. Всасывание этих ЛС в полости носа и риск НЛР — невелики, но, с другой стороны, при частом применении быстро развивается тахифилаксия. При частом и/или длительном применении назальных деконгестантов возможно появление медикаментозного

¹ Воспаление среднего уха.

ринита — раздражение и сухость слизистой оболочки, жжение, покалывание в носу, чиханье, гиперсекреция.

Деконгестанты для приема внутрь не вызывают развития медикаментозного ринита. При применении деконгестантов внутрь риск развития НЛР значительно выше. В частности, у больных могут отмечаться бессонница и раздражительность, а при назначении высоких доз — гипертонические кризы, нарушения мозгового кровообращения, сердечного ритма, психозы и судороги. НЛР наиболее часто развиваются у пожилых, больных глаукомой, пациентов с нарушениями ритма сердца, АГ.

Противопоказания. Общими противопоказаниями для использования деконгестантов считают гиперчувствительность, АГ, тахикардию, выраженный атеросклероз, глаукому, атрофический ринит, гипертиреоз, беременность и лактацию. С осторожностью следует назначать эти ЛС детям и пожилым пациентам.

Взаимодействие с другими ЛС. Все деконгестанты обладают α -адреностимулирующим действием, и при совместном приеме с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами у больных может отмечаться повышение АД. Деконгестанты не следует назначать одновременно с ингибиторами МАО или в течение 10 сут после окончания их приема.

Деконгестанты замедляют всасывание местных анестетиков, удлиняют их действие. Совместное назначение других сосудосуживающих препаратов повышает риск развития побочных эффектов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И БРОНХОВ

Группа бронхообструктивных заболеваний объединяет несколько болезней, у которых одним из главных звеньев патогенеза является ограничение воздушного потока в бронхах. Движение воздуха при дыхании может быть ограничено из-за спазма бронхов, отека бронхиальной стенки или скопления в просвете бронхов мокроты. В этом случае, более типичном для БА, бронхообструкция носит обратимый характер и может полностью исчезнуть после лечения. Если у больного имеет место сдавление бронхов извне или ремоделирование стенки бронхов, бронхообструкция принимает необратимый характер, что типично для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

20.1. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие многие клетки и клеточные элементы, особенно тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты. У предрасположенных лиц воспаление приводит к рецидивирующим эпизодам свистящего дыхания, скованности в грудной клетке и кашля, особенно ночью и ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с вариабельной по выраженности обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима спонтанно либо под действием лечения. Воспаление также вызывает развитие гиперреактивности бронхов в ответ на различные стимулы.

БА — одно из самых распространенных заболеваний дыхательной системы. В европейских странах БА страдают до 5% взрослого населения и до 7% детей. Только в РФ число больных БА составляет 7 млн человек.

Этиология и патогенез

Предрасполагающими факторами развития БА считают наличие у больного атопии (гиперпродукция IgE — см. гл. 19) и другие

наследственные факторы. У больных с атопией контакт с аллергеном вызывает развитие аллергической реакции I типа. Комплексы IgE — аллерген активируют тучные клетки и эозинофилы в дыхательных путях, а те, в свою очередь, выделяют высокоактивные вещества — медиаторы, способные вызывать спазм мышечного слоя бронха, его отек и повышенную чувствительность к различным раздражителям. После того как больной прекращает контактировать с аллергеном, эти процессы претерпевают обратное развитие, но, если быстро устранить аллерген невозможно (например, аллергия на домашнюю пыль, пыльцу), воспаление переходит в хроническую фазу.

Симптомокомплекс

БА может впервые возникнуть в любом возрасте. Основные ее симптомы: приступы одышки с затруднением выдоха, свистящие хрипы в легких (выслушиваемые при аускультации), кашель. Наиболее часто она возникает при контакте с домашней пылью, пыльцой растений, шерстью домашних животных, пером подушки, плесневыми грибами и некоторыми пищевыми продуктами. Вещества, вызывающие аллергию, индивидуальны для каждого больного, что определяет разнообразие клинических проявлений БА. При бытовой аллергии эпизоды кашля и удушья чаще отмечаются в ночные и утренние часы (т.е. после длительного пребывания дома), у больных аллергией на цветочную пыльцу — при поездках за город в период цветения растений, при пищевой аллергии симптомы БА возникают после приема пищи. У большинства больных отмечают симптомы бронхиальной гиперреактивности (повышенная чувствительность к сильным запахам, горячему и холодному воздуху, физической нагрузке). Тяжелые приступы часто сопровождаются симптомами дыхательной недостаточности — цианозом (кожа приобретает сероватый оттенок), ортопноэ — больному легче дышать в положении сидя, нарушением сознания (вплоть до комы) и остановкой дыхания. Важным симптом БА — положительный эффект бронхолитиков (ингаляционных β_2 -адреномиметиков или эуфиллина).

При аускультации во время приступов выслушиваются сухие хрипы. Однако в период между обострениями БА хрипы в легких могут полностью отсутствовать.

Течение и тяжесть заболевания

Для БА характерно чередование приступов удушья с периодами (иногда длительными) полного благополучия, которые имеют место

при отсутствии контакта с аллергеном или на фоне адекватного лечения. При тяжелом течении заболевания приступы возникают ежедневно, существенно ограничивая физическую активность больного. Количество симптомов в течение недели определяет тяжесть БА.

Диагноз и методы обследования

Спирометрия (оценка функции внешнего дыхания) — позволяет выявить и количественно оценить уровень ограничения воздушного потока. При сужении просвета бронхов (независимо от причины) отмечается снижение пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). При проведении спирометрии величину пиковой скорости выдоха и ОФВ₁ у больного сравнивают с должными значениями для лиц данного возраста и телосложения. Важно отметить, что в период между обострениями или при эффективном лечении показатели спирометрии у больных БА соответствуют норме.

Тест с бронходилататорами. Отличительная особенность бронхообструкции при БА (в отличие от других бронхообструктивных заболеваний) — ее обратимость после приема бронходилататоров (чаще всего β_2 -адреномиметиков). Этот тест имеет большое диагностическое значение и позволяет отличить БА от других заболеваний, протекающих с явлениями бронхообструкции. Диагностически значимым считают увеличение ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика на 15% по сравнению с исходной.

Наличие атопии можно выявить по увеличению концентрации IgE в крови (бывает увеличена не только у больных БА, но и при всех других аллергических заболеваниях). Для выявления конкретных аллергенов проводят исследования аллергоспецифических IgE в крови или выполняют *кожные пробы* с растворами различных аллергенов.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Немедикаментозное лечение: ограничение контакта с аллергенами, вызывающими приступы.

Медикаментозное лечение. Оптимальный путь введения большинства средств для лечения БА — ингаляционный. При этом происходит усиление местного (лечебного) эффекта ЛС и уменьшается их системное (как правило, неблагоприятное) действие.

Препараты для лечения больных с БА принято подразделять на две категории:

- препараты для контроля течения БА — ингаляционные глюкокортикоиды, β_2 -адреномиметики длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- препараты для купирования симптомов БА — β_2 -адреномиметики короткого действия.

Препараты для контроля течения БА назначают всем больным, кроме пациентов с очень легким течением БА (несколько приступов в год), при этом предпочтение отдают ингаляционным глюкокортикоидам. Если постоянный прием ингаляционных глюкокортикоидов не позволяет контролировать течение заболевания, дозу этих препаратов последовательно повышают и/или добавляют дополнительные ЛС для базисной терапии: β_2 -адреномиметики длительного действия, антилейкотриеновые средства и теофиллин. Одновременно с базовой терапией для купирования симптомов БА больным назначают β_2 -адреномиметики короткого действия в режиме «по требованию».

Обострение БА в условиях стационара лечат с применением коротких курсов глюкокортикоидов для приема внутрь и высоких доз бронхолитиков. Наличие тяжелой бронхообструкции может потребовать дополнительного проведения ингаляций кислорода.

Контроль эффективности лечения

Цель лечения БА — достижение контроля за течением заболевания:

- исчезновение у больного симптомов и жалоб;
- исчезновение признаков бронхообструкции при проведении спирометрии;
- эффективное предотвращение обострений;
- отсутствие ограничений физической нагрузки.

20.2. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ — заболевание, характеризующееся не полностью обратимым ограничением воздушного потока (бронхиальной обструкцией), которое, как правило, неуклонно прогрессирует и вызвано воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие патогенных частиц или газов.

Этиология и патогенез

Причина ХОБЛ — длительное воздействие на бронхиальную стенку различных повреждающих факторов и в первую очередь табачного дыма. Другие причины ХОБЛ — повреждение бронхов вредными факторами производственной среды (цементной, мучной, бумажной или хлопковой пылью, горячим сухим воздухом в металлургических печах). Определенное значение имеют и наследственные факторы, например недостаток α_1 -антитрипсина.

Длительное воздействие повреждающих факторов на эпителий дыхательных путей приводит к развитию хронического воспаления, продолжающегося много лет и проявляющегося бронхообструкцией. При ХОБЛ бронхообструкция носит преимущественно необратимый характер и все лечебные мероприятия направлены на профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания и уменьшение выраженности отдельных симптомов. Для ХОБЛ свойственно многолетнее, медленно прогрессирующее течение, частые обострения, обычно связанные с инфекцией нижних дыхательных путей, приводящие к инвалидизации больных из-за развития тяжелой дыхательной недостаточности. Несмотря на то что ХОБЛ обычно развивается уже в зрелом возрасте (после 40–45 лет), общая продолжительность жизни значительно сокращается.

ХОБЛ — самое распространенное хроническое заболевание органов дыхания и лидирует среди других заболеваний по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности. ХОБЛ занимают четвертое место среди причин смерти взрослого населения.

Симптомокомплекс

ХОБЛ, как правило, возникает у лиц старше 45 лет, среди больных преобладают мужчины. Основные симптомы заболевания — ежедневный кашель с отделением мокроты, одышка (первоначально при физической нагрузке, а при дальнейшем прогрессировании заболевания и в покое). Прогрессирование бронхообструкции сопровождается увеличением частоты дыхания (удлиняется фаза выдоха) и развитием ортопноэ. При тяжелой дыхательной недостаточности кожа больных приобретает сероватый оттенок (цианоз) из-за снижения концентрации кислорода в крови. Дальнейшее нарастание гипоксии приводит к нарушению сознания, может наступить остановка дыхания.

У больных с тяжелым течением ХОБЛ увеличение давления в легочной артерии приводит к гипертрофии и дилатации правых

отделов сердца. С течением времени у больного прогрессирует снижение сократимости правого желудочка, формируется так называемое хроническое легочное сердце, развивается застой крови в большом круге кровообращения (увеличение печени, отеки, асцит).

Для ХОБЛ характерно постепенное прогрессирование заболевания. Для этих больных характерны обострения, связанные с инфекцией нижних дыхательных путей. При этом увеличивается количество мокроты, которая приобретает гнойный характер, повышается температура тела, нарастают одышка и кашель.

При аускультации характерны ослабление дыхания и сухие хрипы.

Диагноз и методы обследования

При *спирометрии* отмечается снижение ОФВ₁ и увеличение остаточного объема легких. *Тест с бронходилататорами* у большинства больных отрицательный.

Клинико-фармакологические подходы к лечению

Немедикаментозное лечение заключается в отказе от курения. Это позволяет существенно затормозить прогрессирование заболевания.

Медикаментозное лечение. В настоящее время не существует препаратов, способных воздействовать на механизмы необратимой бронхообструкции. Таким образом, целью лечения становится уменьшение тяжести симптомов заболевания и скорости его прогрессирования.

При лечении ХОБЛ для уменьшения одышки применяют β_2 -адреномиметики, м-холиноблокаторы (или комбинированные препараты β_2 -адреномиметик + м-холиноблокатор), препараты теофиллина пролонгированного действия. При обострениях ХОБЛ β_2 -адреномиметики и м-холиноблокаторы назначают в ингаляциях через небулайзер, а эуфиллин — в виде инфузий. В последнее время для длительного лечения ХОБЛ применяют ингаляции β_2 -адреномиметиков длительного действия. В ряде случаев положительного эффекта можно достигнуть назначением ингаляционных глюкокортикоидов (особенно в комбинации с β_2 -адреномиметиками длительного действия). Однако положительное действие этих препаратов наблюдается лишь у небольшого числа больных и носит кратковременный характер. Кислородотерапию назначают больным с тяжелой бронхообструк-

шей и дыхательной недостаточностью. При наличии у больного бронхоэктазов к лечению можно добавить муколитики. При обострениях ХОБЛ, связанных с инфекцией нижних дыхательных путей, показано назначение антибактериальных препаратов (амоксциллин/клавулановую кислоту, фторхинолоны).

20.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ β -АДРЕНОМИМЕТИКОВ

β_2 -Адренорецепторы представляют собой трансмембранные рецепторы, связанные с регуляторными G-протеинами. Структура, отвечающая за взаимодействие с агонистом, расположена на наружной поверхности клетки. Внутри клетки рецепторы связаны с регуляторным G-протеинами различных типов. G-протеины взаимодействуют с аденилатциклазой, которая отвечает за синтез вторичного передатчика — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Ряд ферментов, обозначаемых как цАМФ-зависимые протеинкиназы, активирует цАМФ. Каскад передачи сигнала в итоге приводит к активации различных генов, кроме того, одна из активированных под воздействием цАМФ протеинкиназ вызывает расслабление мускулатуры бронхов. Активация β_2 -адренорецепторов препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина, снижает проницаемость кровеносных сосудов и тормозит секрецию слизи в бронхах.

Интенсивная стимуляция β -адренорецепторов приводит к торможению передачи сигнала (десенситизация рецептора), а затем и к прекращению синтеза новых рецепторов («down»-регуляция). Таким образом, при частом приеме этих препаратов фармакологический эффект ослабевает. Назначение глюкокортикоидов позволяет быстрее (в течение 1 ч) восстановить активность β -адренорецепторов.

Фармакокинетика

При ингаляциях с использованием дозированного аэрозоля непосредственно в легкие поступает от 7 до 50% дозы β_2 -адреностимулятора. Еще 3–6% оказывается в альвеолах, а от 10 до 77% дозы оказывается в ротофарингеальной области. Таким образом, учитывая высокую биодоступность β_2 -адреномиметиков, значительная часть дозы поступает в системный кровоток и может вызвать нежелательные эффекты.

Фармакодинамика

Общая характеристика основных β_2 -адреномиметиков приведена в табл. 20-1. Формотерол — полный агонист β_2 -адренорецепторов: после его назначения концентрация цАМФ в клетках увеличивается более чем в 4 раза. Частичные агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, салметерол) увеличивают концентрацию цАМФ только в 2–2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта. Последнее обстоятельство, впрочем, не имеет существенного клинического значения. Однако в ходе клинических исследований было определено, что полный агонист β_2 -адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальбутамолом.

Таблица 20-1. Сравнительная характеристика основных β -адреномиметиков

Свойства препаратов	β_2 -адреномиметики		
	сальбутамол	формотерол	салметерол
Липофильность (Кр ₀ , моль ⁻¹)	11×5	420×40	12 450×200
Свойства агониста	Частичный	Полный	Частичный
Внутренняя активность в % (активность адреналина принята за 100%)	4,9	20	<2
Интервал между на значением и началом бронхорасширяющего действия, мин	1–3	1–3	30
Продолжительность бронхорасширяющего действия, ч	3–5	12	12

β_2 -адреномиметики с быстрым началом действия (сальбутамол, фенотерол) обладают сравнительно небольшой липофильностью, благодаря чему активно распределяются в интерстициальной жидкости и очень быстро стимулируют рецепторы. Формотерол — препарат с промежуточной липофильностью. Он также хорошо распределяется в интерстициальной жидкости, но при этом значительная часть препарата накапливается между слоями клеточных мембран, образуя депо, которое расходуется по мере уменьшения концентрации внеклеточного формотерола. Это обеспечивает более длительное (12 ч) действие препарата, в отличие от сальбутамола и фенотерола, эффект которых сохраняется на протяжении 3–5 ч.

Наиболее липофильный β_2 -адреномиметик — салметерол, практически отсутствует в интерстициальной жидкости. Поступая в кле-

точные мембраны и распределяясь вдоль них, салметерол активирует β_2 -адренорецепторы, не выходя за пределы клеток. При этом начало действия препарата замедляется примерно на 30 мин.

Салметерол связывается с β_2 -адренорецептором примерно на 12 ч. Это объясняется тем, что достаточно протяженная молекула препарата прикрепляется к неактивной области рецептора. Будучи плотно связанной с рецептором, молекула салметерола подвижна, благодаря чему она многократно активирует рецептор в те моменты, когда активная салигениновая часть молекулы салметерола оказывается в активной области рецептора.

Нежелательные лекарственные реакции

Большинство нежелательных эффектов β_2 -адреностимуляторов определяются взаимодействием β_2 -адренорецепторов миокарда (на долю этих рецепторов приходится до 30%, а у больных с ХСН — до 50% от общего количества β -адренорецепторов) и кровеносных сосудов. Воздействие препаратов этой группы на сердечно-сосудистую систему заключается в развитии тахикардии и аритмий. Препараты этой группы вызывают удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ и снижают концентрации ионов калия и магния в крови. В условиях гипоксии риск развития нежелательных эффектов при использовании β_2 -адреномиметиков короткого действия существенно увеличивается.

20.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Рецепторы к глюкокортикоидам циркулируют в цитоплазме клеток. Взаимодействие между препаратом и его рецептором в этом случае выглядит сложнее, а реализация эффекта занимает больше времени, чем при взаимодействии с поверхностно расположенными трансмембранными рецепторами. Считают, что глюкокортикоиды контролируют (напрямую или благодаря взаимодействию с другими факторами транскрипции) от 10 до 100 различных генов. Кроме того, имеются данные о том, что глюкокортикоиды, взаимодействуя с факторами транскрипции, способны подавлять экспрессию генов целого ряда белков, участвующих в процессах воспаления в дыхательных путях. Опосредованная глюкокортикоидами транскрипция некоторых биологически активных белков вызывает изменения функ-

ционального состояния клеток респираторного тракта, обеспечивая тем самым противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

Доля легочной депозиции ингаляционных глюкокортикоидов в значительной степени зависит от средства доставки. Однако в любом случае значительная часть препарата осаждается в орофарингеальной области, проглатывается со слюной или покидает дыхательные пути на выдохе. Часть препарата, попадающая в ЖКТ, не вызывает опасений относительно нежелательных явлений благодаря эффекту первого прохождения через печень (при этом пути введения, биодоступность современных ингаляционных глюкокортикоидов очень низкая). С другой стороны, эти препараты могут поступать в кровь, минуя печень, путем абсорбции в дыхательных путях.

Активные метаболиты имеются только у двух современных глюкокортикоидов — беклометазона (образует три активных метаболита, из которых наибольшее значение имеет беклометазон-17-монопропионат) и циклезонида[®].

Метаболизм циклезонида[®] происходит непосредственно в дыхательных путях. Практически не обладающий активностью циклезонид[®] путем гидролиза превращается в активный метаболит десциклезонид, аффинность которого в 100 раз выше, чем у исходного препарата. Благодаря тому, что метаболизм (и, как следствие, активация) циклезонида[®] происходит исключительно в легочной ткани, препарат не вызывает нежелательных системных эффектов.

Обратимая эстерификация (образование эфиров) некоторых глюкокортикоидов (будесонид, циклезонид[®]) позволяет накапливать в клетках депо препарата, благодаря чему увеличивается их продолжительность действия.

Фармакодинамика

При назначении большим БА глюкокортикоидов в виде ингаляций начинают действовать уже через несколько десятков минут. При этом эффект ингаляционных глюкокортикоидов (их влияние на показатели спирометрии и снижение риска госпитализации в стационар) достоверно выше, чем у плацебо и глюкокортикоидов, назначаемых в виде инъекций. Однако о полном эффекте регулярного приема ингаляционных глюкокортикоидов можно судить только спустя 3–4 мес лечения.

У препаратов, способных накапливаться в клетках в эстерифицированном виде (будесонид, циклезонид[®], мометазон) была доказана хорошая эффективность при приеме 1 раз в сутки, но более частое назначение ингаляционных глюкокортикоидов (4 раза в сутки) позволяет добиться лучшего ответа на лечение, чем использование такой же суточной дозы, разделенной на 2 приема.

Соотношение доза — эффект для глюкокортикоидов носит нелинейный характер. В частности, в опытах на биологических моделях определено, что десятикратное увеличение дозы препаратов сопровождается увеличением максимальной выраженности эффекта только на 50% и удвоением продолжительности действия препарата. Больные БА, получающие будесонид в дозе 200–400 мкг, имеют 80%, а получающие 400–600 мкг, — 90% эффекта препарата в дозе 1600 мкг. Аналогичные данные были получены для флутиказона. Степень ответа на назначение глюкокортикоидов может существенно варьировать, а у ряда больных ответ на действие этих препаратов может полностью отсутствовать (резистентность к глюкокортикоидам).

Нежелательные лекарственные реакции

Риск появления и выраженность НЛР увеличиваются пропорционально дозе глюкокортикоидов и продолжительности лечения. К числу нежелательных эффектов относят: орофарингеальный кандидоз, изменение тембра голоса (дисфония), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, различные проявления синдрома Кушинга, снижение костной плотности у взрослых, развитие катаракты (у пожилых) и глаукомы, появление капилляротатий и истончения кожи.

Дисфония (охриплость голоса) встречается в той или иной степени почти у половины больных, принимающих ингаляционные глюкокортикоиды в виде дозированных аэрозолей. Причина дисфонии заключается в миопатии мышц гортани. Применение спейсера не уменьшает риск развития этого нежелательного явления, но после отмены глюкокортикоидов дисфония исчезает. Другим частым нежелательным эффектом этих препаратов считают развитие системного кандидоза (риск кандидоза имеет дозозависимый характер). Ингаляции через спейсер и полоскание полости рта после ингаляции достоверно снижают риск этой инфекции. Все остальные нежелательные явления при приеме глюкокортикоидов встречаются существенно реже.

Особенно остро встает вопрос о безопасности ингаляционных глюкокортикоидов у детей. В частности, предметом постоянной дискуссии является задержка роста у детей, принимавших эти пре-

параты. По данным ряда исследований, влияние ингаляционных глюкокортикоидов на рост может колебаться от слабого замедления роста в течение первого года лечения до отсутствия долгосрочного влияния на рост во взрослом состоянии.

20.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕОФИЛЛИНА

Фармакокинетика

Достоинства препарата существенно ограничены узким диапазоном терапевтической концентрации (от 10 до 15–20 мкг/мл), кроме того, на фармакокинетику теофиллина оказывает разнонаправленное влияние большое число различных факторов. Таким образом, безопасное применение теофиллина возможно лишь при индивидуальном подборе дозы и требует проведения терапевтического мониторинга концентрации препарата в крови.

Теофиллин при приеме внутрь относительно быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ, при этом достигая приблизительно таких же концентраций в плазме, что и при внутривенном введении. Метаболизм препарата происходит в печени путем окисления и метилирования. $T_{1/2}$ теофиллина у взрослых составляет около 8–9 ч, но эта величина индивидуальна.

Некоторые параметры фармакокинетики теофиллина также зависят от времени суток. Так, при приеме препарата внутрь в утренние часы максимальная концентрация в плазме наблюдается уже через 2 ч. Вечером для достижения пиковой концентрации может потребоваться в 2–3 раза больший промежуток времени.

Фармакодинамика

Препарат обладает выраженным бронхолитическим действием, механизм которого заключается в неселективном ингибировании всех подтипов фосфодиэстеразы.

Теофиллин в терапевтических дозах снижает активность фосфодиэстеразы только на 15%, но это достаточно для выраженного бронхолитического действия. Кроме того, теофиллин стимулирует высвобождение катехоламинов в нервных окончаниях и обладает слабой противовоспалительной активностью.

Бронхолитический эффект теофиллина зависит от дозы. В терапевтических концентрациях максимально возможный эффект не достигается.

Нежелательные лекарственные реакции

К нежелательным эффектам теофиллина относят беспокойство, головную боль, тремор, расстройства ЖКТ, проявляющиеся тошнотой, рвотой, болями в животе, диареей, кроме того, возможен выраженный диуретический эффект. Развитие тяжелого синдрома передозировки вплоть до возникновения угрожающих жизни больного аритмий отмечается при концентрации теофиллина крови 20–25 мкг/мл.

Назначение лекарственных форм теофиллина с длительным высвобождением активного вещества позволяет несколько снизить колебания концентрации препарата в крови, характерные для обычных лекарственных форм.

Взаимодействие с другими ЛС

Многие ЛС, влияющие на активность изоферментов цитохрома Р-450, оказывают существенное влияние на клиренс теофиллина, модифицируя его метаболизм в печени. Например, аллопуринол в дозе 600 мг/сут снижает клиренс теофиллина на 25%, эритромицин к 5 сут приема уменьшает величину клиренса теофиллина на 25%, олеандомицин — на 50%, гормональные контрацептивы — в среднем на 30%, а циметидин — на 40%. Эффект циметидина проявляется через 24 ч после начала приема и исчезает только через 3 сут после его отмены. Рифампицин и фенитоин способны увеличить клиренс креатинина на 50–75%.

20.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цистеиниловые лейкотриены (C_4 , D_4 и E_4) — биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. По своей химической природе лейкотриены — жирные кислоты, за синтез которых из арахидоновой кислоты отвечает фермент 5-липоксигеназа. Из числа эффектов лейкотриенов в дыхательных путях следует упомянуть стойкий бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости мелких сосудов. Лейкотриены способствуют таким процессам, как инфильтрация стенок бронхов клетками воспаления и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов. Взаимодействие лейкотриенов с клетками дыхательных путей происходит через цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы. Существуют антилейкотриеновые препараты с различным механизмом действия: зафирлукаст и монтелукаст — антагонисты цистеини-

ловых лейкотриеновых рецепторов I типа (ЦЛТ₁-рецепторы), а zileuton[®] ингибирует активность 5-липоксигеназы.

Фармакокинетика

Все антилейкотриеновые препараты назначают внутрь. Монтелукаст, зафирлукаст и zileuton[®] всасываются из ЖКТ быстро и достаточно полно. Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы, zileuton[®] — на 93%. Все эти препараты подвергаются биотрансформации в печени и имеют средний период полувыведения, а их экскреция происходит преимущественно с желчью.

Фармакодинамика

Конкурентные селективные антагонисты ЦЛТ₁-рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) ингибируют эффекты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов C₄, D₄ и E₄, но не воздействуют на рецепторы 2 типа, отвечающие за взаимодействие с простагландинами и тромбоксанами. Блокаторы ЦЛТ₁ способны устранять спазм гладкой мускулатуры бронхов, они также уменьшают проницаемость сосудов и гиперсекрецию слизи, оказывают положительное влияние на мукоцилиарный клиренс и уменьшают хемотаксис эозинофилов. Для этих препаратов доказана способность предупреждать приступы БА, вызванные ацетилсалициловой кислотой, контактом с антигенами, физической нагрузкой и холодным воздухом.

Терапевтический эффект монтелукаста достигается после приема первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Терапевтический эффект зафирлукаста развивается в течение первых недель или дней приема этого препарата.

В настоящее время продемонстрирована клиническая эффективность применения монтелукаста, зафирлукаста и других антилейкотриеновых препаратов для лечения различных форм БА, в том числе у детей: атопической, аспириновой, астмы физического усилия. Антилейкотриеновые препараты успешно применяют в качестве основного средства базисной терапии при БА легкого течения и в сочетании с глюкокортикоидами при тяжелом течении БА.

Часть своих эффектов лейкотриены реализуют через цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы 2 типа. Несмотря на то что ингибитор синтеза лейкотриенов zileuton[®] нарушает действие лейкотриенов неза-

висимо от типа рецептора, клинически этот препарат не имеет преимуществ перед антагонистами лейкотриеновых рецепторов I типа.

Нежелательные лекарственные реакции

Антилейкотриеновые средства, как правило, хорошо переносятся. В крупных клинических исследованиях зафирлукаст и монтелукаст не отличались от плацебо по частоте нежелательных явлений. Встречались единичные случаи эозинофилии и васкулита, это осложнение часто совпадало с уменьшением дозы глюкокортикоидов, что позволяет заподозрить заболевание, начавшееся еще до приема антилейкотриеновых средств. Зилеутон[®] практически столь же безопасен, но у 4–5% больных отмечалось повышение активности печеночных ферментов в первые 2 мес лечения.

Взаимодействие с другими ЛС

Зафирлукаст — ингибитор активности изоферментов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP3A4; таким образом, при одновременном назначении с субстратами этого изофермента возможен целый ряд нежелательных взаимодействий. В частности, при его назначении с теофиллином происходят повышение концентрации теофиллина в плазме крови и увеличение риска развития побочных эффектов. Теофиллин, в свою очередь, вызывает снижение концентрации зафирлукаста на 30%. Подавляя активность CYP2C9, зафирлукаст также способен увеличивать концентрацию варфарина, что приводит к удлинению протромбинового времени в среднем на 35%.

Зилеутон[®] ингибирует изофермент CYP3A4 и может увеличивать концентрацию препаратов, подвергающихся биотрансформации с участием этого изофермента.

20.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ M-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

M-холиноблокаторы — одни из первых средств, которые стали применять для лечения бронхообструктивного синдрома. Из пяти известных в настоящее время подтипов m-холинорецепторов для регуляции тонуса бронхов наибольшее значение имеют:

- M_1 -подтип — рецепторы парасимпатических ганглиев, их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса;
- M_2 -подтип — расположен в парасимпатических постганглионарных волокнах, при активации рецепторов этого подтипа прекращается высвобождение ацетилхолина, таким образом, эти рецепторы осуществляют торможение в парасимпатических нервных волокнах; селективная активация этого подвида холинорецепторов *in vivo* вызывает уменьшение выраженности бронхоспазма, индуцированного повышенной активностью блуждающего нерва на 80%, в то же время блокада M_2 -рецепторов приводит к увеличению бронхоконстрикции в 5–10 раз;
- M_3 -подтип — расположен на поверхности мышечных клеток бронхов, при активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя.

Атропин и ипратропия бромид неселективно блокируют все три подтипа м-холинорецепторов в бронхах. При этом путем блокады M_2 -рецепторов эффективность этих средств ниже, чем могла бы быть. Более новый тиотропия бромид отчасти лишен этого недостатка. Он так же, как ипратропия бромид, имеет свойства антагониста всех трех подтипов холинорецепторов. Однако если период полувыведения для связи с M_1 - и M_3 -рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 ч и 34,7 ч соответственно, то для M_2 -рецепторов эта величина равна всего лишь 3,6 ч. Таким образом, тиотропия бромид обладает временной селективностью по отношению к M_1 - и M_3 -подвидам холинорецепторов. Кроме того, большая продолжительность связи этого препарата с холинорецепторами позволяет принимать его один раз в сутки, что существенно удобнее, чем назначение ипратропия бромида 3–4 раза в день.

По эффективности бронхолитики этой группы существенно уступают β_2 -адреномиметикам. Ответ на применение м-холиноблокаторов зависит от состояния парасимпатического тонуса. У больных с тяжелыми обострениями БА, которые сопровождаются десенситизацией β_2 -адренорецепторов, назначение м-холиноблокаторов дает более выраженный эффект, по сравнению с более легкими больными.

Препараты этой группы можно назвать одними из самых безопасных бронхолитиков. При их приеме больные изредка отмечают сухость во рту, приступы кашля и парадоксальный бронхоспазм.

20.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IgE

IgE — ключевая молекула в патогенезе гиперчувствительности немедленного типа. У большей части больных БА отмечается генетически обусловленная гиперпродукция IgE. Первым из препаратов, влияющих на циркулирующие IgE, стал омализумаб. Он относится к числу гуманизированных моноклональных антител, производимых путем слияния фрагментов мышиных и человеческих антител. Таким образом, аминокислотная последовательность препарата на 95% гомологична человеческим антителам. Препарат избирательно блокирует IgE, образуя различные по строению биологически неактивные комплексы.

Уже в первых клинических исследованиях было установлено, что препарат позволяет снизить концентрацию сывороточного IgE в среднем на 90%. Результаты дальнейших исследований свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты обострений БА (приблизительно на 50%) и снижении потребности в ингаляционных глюкокортикоидах у больных, принимавших омализумаб. Существуют положительные результаты применения омализумаба при атопическом рините.

Омализумаб назначают для лечения аллергической астмы от среднетяжелой до тяжелой степени у пациентов, невосприимчивых к действию ингаляционных глюкокортикоидов. Препарат доказал свою эффективность при тяжелой БА в целом ряде крупных клинических исследований (в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами). Рекомендуют применение этого препарата в тех случаях, когда контроль над атопической БА не достигается применением высоких доз ингаляционных или таблетированных глюкокортикоидов.

Препарат назначают в виде инъекций, исходя из массы тела больного и концентрации циркулирующего IgE (омализумаб блокирует только циркулирующий в плазме иммуноглобулин).

В ходе клинических исследований препарат хорошо переносился больными. Существуют данные метаанализа по безопасности омализумаба у 1763 пациентов, получавших его от 24 до 52 нед в ходе II и III фаз клинических исследований. Серьезные нежелательные явления при приеме омализумаба отмечали только 2,6% больных.

20.9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена C_4 , простагландина D_2 и других биологически активных веществ из различных клеток, находящихся в просвете бронхиального дерева и в слизистой оболочке бронхов. Благодаря этому они обладают умеренным (по сравнению с глюкокортикоидами) противовоспалительным действием. Длительное непрерывное применение этих средств уменьшает гиперреактивность бронхов, интенсивность и частоту возникновения приступов БА, улучшает бронхиальную проходимость. Препараты этой группы обладают эффективностью только при легких формах БА. При их приеме снижается потребность в назначении бронхорасширяющих препаратов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели приема.

Кромоглициевая кислота и недокромил имеют разную химическую структуру, но обладают примерно одинаковой эффективностью. При длительном применении 4 раза в сутки они улучшают течение атопической БА и астмы физического усилия. Эффективность этих препаратов существенно ниже, чем у ингаляционных глюкокортикоидов. Поскольку они плохо проникают через слизистые оболочки, в системном кровотоке их высокие концентрации не создаются, а уровень нежелательных реакций минимален. С другой стороны, терапевтическая ценность этих средств также невелика.

20.10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МУКОЛИТИКОВ И ОТХАРКИВАЮЩИХ СРЕДСТВ

Препараты этой группы утратили свое положение в фармакотерапии респираторных заболеваний, но остаются незаменимы при ряде заболеваний, таких, как муковисцидоз и бронхоэктатическая болезнь.

Ацетилцистеин. Эффект препарата связан с наличием в его молекуле свободной сульфгидрильной группы, которая расщепляет дисульфидные связи гликопротеинов слизи. В результате образуются дисульфиды М-ацетилцистеина, имеющие значительно меньшую молекулярную массу, и снижается вязкость мокроты. Длительное применение ацетилцистеина нецелесообразно, так как в целом он подавляет мукоцилиарный транспорт и продукцию секреторного IgA. При назначении ацетилцистеина необходимо обеспечить условия

для адекватного удаления мокроты: постуральный дренаж, вибромассаж. При приеме внутрь препарат быстро и хорошо всасывается, в печени расщепляется до своего активного метаболита — цистеина. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–3 ч, период полувыведения препарата короткий — около 1 ч.

Эффект другого муколитика — карбоцистена связан с активацией сиаловой трансферазы — фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов и уменьшается вязкость мокроты.

Рекомбинантная α -ДНКаза. Вязкий гнойный секрет в дыхательных путях больных муковисцидозом содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК, которая высвобождается из разрушающихся лейкоцитов. α -ДНКаза специфически расщепляет высокомолекулярные нуклеиновые кислоты и нуклеопротеиды до небольших и растворимых молекул, что способствует уменьшению вязкости мокроты, а также оказывает противовоспалительное действие. α -ДНКаза — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК. В норме ДНКаза присутствует в сыворотке человека. В терапевтических дозах ингаляции α -ДНКазы не вызывают повышения активности фермента в крови, что свидетельствует о малом системном всасывании или малой кумуляции. Препарат достаточно безопасен.

Бромгексин оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты, кроме того, препарат обладает незначительным противокашлевым действием. Активный метаболит бромгексина — амброксол существенно превосходит его по клинической эффективности. После приема внутрь амброксол быстро и полностью всасывается, но 20–30% препарата подвергается быстрому метаболизму в печени вследствие феномена «первого прохождения» через печень. Продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6–12 ч. Препарат подвергается биотрансформации в печени: образуются дибромантраниловая кислота и глюкуроновые конъюгаты.

20.11. СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ

Ингаляционный путь введения ЛС при лечении заболеваний дыхательных путей имеет ряд дополнительных преимуществ:

- быстрое начало действия (ЛС поступает непосредственно в область рецепторов);
- высокая эффективность;
- высокий уровень безопасности (системные концентрации ЛС и, как следствие, выраженность НЛР — невелики).

В виде ингаляций наиболее часто назначают бронхолитики (β_2 -адреномиметики и м-холиноблокаторы) и глюкокортикоиды для лечения бронхообструктивных заболеваний — БА, ХОБЛ; муколитики и антибактериальные препараты (например, фузафунгин® или гентамицин) для лечения хронических легочных инфекций.

История применения различных устройств для ингаляций ЛС насчитывает уже около 100 лет. Основным требованием к подобным устройствам считают оптимальный размер частиц аэрозоля, вдыхаемого больным. Диаметр таких частиц должен составлять 2–5 мкм, что обеспечивает их проникновение в область крупных и средних бронхов. Очень крупные (>5 мкм) частицы аэрозоля практически не поступают в бронхи, а их адсорбция в полости рта и глотки создает условия для всасывания ЛС в кровоток и появления системных эффектов. С другой стороны, очень мелкие частицы (<2 мкм) способны проникать в самые мелкие бронхи, что также сопровождается уменьшением клинического эффекта и увеличением системной концентрации ЛС. Кроме того, ингалятор должен быть прост в употреблении и по возможности быть более компактен.

Современный арсенал средств доставки ингаляционных ЛС можно разделить на несколько основных типов ингаляторов:

- аэрозольный дозированный ингалятор (АДИ);
- порошковый ингалятор (ПИ);
- небулайзер.

Аэрозольный дозированный ингалятор

Наиболее распространенная в настоящее время форма ингалятора. Позволяет распылять в виде аэрозоля различные ЛС. Его можно применять для доставки препаратов в легкие, носоглотку или полость носа (глюкокортикоиды). Основным недостатком АДИ считают необходимость координировать дыхательный маневр (интенсивный и равномерный вдох) с активацией ингалятора (нажатие пальцами на баллончик). Больного следует проинструктировать о том, что:

- ингаляции с помощью АДИ следует проводить сидя или стоя (но не лежа);

- перед использованием необходимо встряхнуть ингалятор;
- при вдохе губы больного должны плотно обхватить ингалятор;
- после завершения вдоха следует задержать дыхание на 5–10 с для обеспечения лучшей адсорбции аэрозоля.

Правильная техника ингаляций обеспечивает проникновение в бронхи около 15–20% (до 50% при использовании новых пропеллеров, не содержащих фреон) дозы препарата, если же возникают ошибки в использовании этого АДИ, доля препарата, попавшего в бронхи, становится еще меньше.

Некоторые пациенты (дети, пожилые, лица со сниженным интеллектом или неврологическими нарушениями) испытывают проблемы при использовании АДИ, разрешить которые можно применяя спейсер или ингалятор «легкое дыхание». Последний представляет собой АДИ, который автоматически активируется при вдохе больного.

Спейсер

Спейсер (рис. 20-1) представляет собой емкость различного объема. Его применение позволяет, во-первых, аккумулировать ЛС перед его приемом. При этом нет необходимости в координации между вдохом и активизацией ингалятора, во-вторых, очень крупные частицы аэрозоля адсорбируются на поверхности спейсера, благодаря чему не попадают в полость рта и не всасываются в системный кровоток. ЛС с выраженными НЛР (например, глюкокортикоиды) лучше назначать через спейсер.

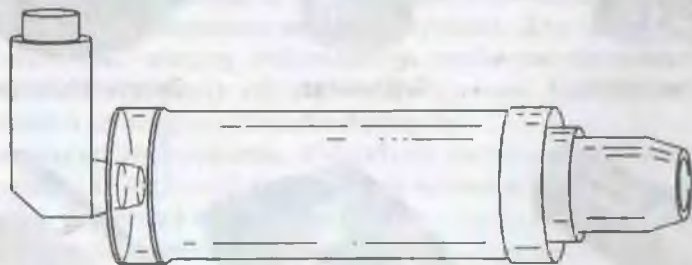


Рис. 20-1. Спейсер

Применение спейсера позволяет проводить ингаляции у больных с резким ограничением скорости воздушного потока (например, при приступе БА). В последнем случае клиническая эффективность бронхорасширяющих ЛС значительно выше, чем при использовании АДИ. Спейсер с лицевой маской используют для ингаляций у детей.

Для лечения больных с тяжелой бронхообструкцией применяют спейсеры большого (>0,75 л) объема. Некоторые ингаляторы выпускают с небольшими спейсерами, основная функция которых заключается в адсорбции крупных частиц аэрозоля.

Порошковые ингаляторы

Первые порошковые ингаляторы (рис. 20-2) появились в начале 1970-х годов. Преимуществом этих средств доставки считают: простоту использования (ингалятор не нуждается в активации в процессе вдоха — ЛС в виде порошка пассивно поступает в бронхи с потоком воздуха), отсутствие эффекта «охлаждения» дыхательных путей (связанное с использованием фреона в АДИ). С другой стороны, для активации большинства ПИ необходима высокая скорость вдоха, при низкой скорости уменьшается доля препарата, поступающего в легкие. Тем не менее клинические исследования у больных с БА свидетельствуют



Рис. 20-2. Основные виды порошковых ингаляторов

о том, что эффективность препаратов, назначаемых с помощью ПИ, примерно равна их эффективности при использовании АДИ.

Ряд ПИ представляют собой устройства многоразового использования (спинхалер, ротахалер, аэролайзер), при их применении большие имеют возможность дополнительно приобретать капсулы с препаратом, что снижает стоимость ингаляций, но требует ухода и «перезарядки» ингалятора. Устройства для одоразового применения проще в использовании, но обходятся дороже (дискус, турбухалер).

Эффективность лечения ПИ зависит от условий хранения ЛС (низкая влажность воздуха), из-за этого ПИ часто снабжены поглотителями дополнительной влаги. Из дополнительных конструктивных особенностей ПИ следует упомянуть микротурбину (турбухалер), благодаря которой препарат распространяется по спиральной траектории, что увеличивает долю ЛС, поступающего в легкие (20–30% при использовании турбухалера, по сравнению с 11–15% при применении других ПИ).

Небулайзер

Небулайзер представляет собой стационарное устройство для ингаляций. Ограничение, связанное с применением небулайзера, заключается в первую очередь в необходимости источника электроэнергии (ряд моделей небулайзеров способны работать от автомобильного аккумулятора).

Образование аэрозоля в небулайзере происходит непрерывно и во время выдоха больного часть ЛС теряется. Для предотвращения этого некоторые модели небулайзеров снабжены прерывателем — больной сам регулирует образование аэрозоля. Некоторые модели небулайзеров способны согревать аэрозоль.

Существуют небулайзеры, способные выполнять ингаляции ЛС за небольшие (10–12 мин) промежутки времени, и приборы для длительных (1 ч и более) ингаляций.

Основные достоинства небулайзеров:

- независимость качества ингаляций от дыхательного маневра больного и скорости воздушного потока;
- возможность применения у детей, пожилых, лиц с неврологическими проблемами;
- проведение ингаляций не требует контроля со стороны больного и медицинского персонала;
- возможность введения очень больших доз ЛС;

– возможность применения различных ЛС через одно ингаляционное устройство.

Вместе с тем небулайзеры нуждаются в уходе и периодической дезинфекции. Среди областей применения небулайзеров следует назвать: ингаляционную терапию у детей (до 5 лет), пожилых, лечение тяжелых приступов БА, доставка в легкие антибиотиков и муколитиков.

Выбор средства доставки

Выбор средства доставки ЛС зависит от способности больного адекватно применять ингалятор. Большинство больных с хроническими заболеваниями легких могут успешно применять наиболее простой и сравнительно дешевый вид ингалятора — АДИ. У детей до 5 лет можно использовать только небулайзер или АДИ со спейсером. Небулайзеры также можно применять у пожилых и лиц с выраженным ограничением воздушного потока.

20.12. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

Пневмония

Пневмония — острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией¹, выявляемое при объективном и рентгенологическом обследовании и протекающее с выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

Этиология и патогенез. Наиболее часто возбудителями внебольничной пневмонии становятся пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), который может вызывать как нетяжелые, так и тяжелые пневмонии с высокой летальностью, а также «атипичные» возбудители — *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae*. «Атипичные» возбудители чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста, вызывают нетяжелое течение заболевания, возможны вспышки инфекции в организованных коллективах (воинских подразделениях, школах). Реже пневмонии вызывают

¹ При пневмонии воспаление нижних отделов дыхательных путей приводит к повышению проницаемости капилляров и накоплению экссудата (воспалительной жидкости) в конечных отделах дыхательных путей (альвеолах). В обычных условиях в альвеолах происходит газообмен.

Legionella pneumophila (при этом характерно тяжелое течение заболевания с высокой летальностью), *Haemophilus influenzae* (обычно у курильщиков и/или на фоне хронического бронхита), представители семейства *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* (у пациентов пожилого возраста, с факторами риска — СД, декомпенсацией ХСН), *Staphylococcus aureus* (у пожилых пациентов, после перенесенного гриппа).

В этиологии нозокомиальной пневмонии основное значение имеют грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus* (в том числе метициллинорезистентные штаммы — *MRSA*).

Симптомокомплекс. Для клинической картины пневмонии характерно наличие как общих симптомов: повышение температуры тела, озноб, тахикардия, недомогание, слабость, потливость, потеря аппетита, так и специфических симптомов: боль в грудной клетке, усиливающаяся при глубоком вдохе и кашле; кашель; появление или усиление продукции гнойной мокроты, иногда «ржавой» или с прожилками крови; появление или усиление одышки. При объективном исследовании выявляют признаки инфильтрации легочной ткани¹: усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука, при аускультации — ослабление везикулярного дыхания, крепитация. Наличие мокроты в бронхах приводит к появлению влажных хрипов. При вовлечении в процесс листков плевры выслушивается шум трения плевры.

Следует подчеркнуть, что по особенностям клинической и рентгенологической картины невозможно достоверно судить о возбудителе, вызвавшем пневмонию, тем более что во многих случаях заболевания вызывают ассоциации возбудителей (например, *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae* + *H. influenzae*).

Течение и тяжесть заболевания. Тяжесть пневмонии может быть различной и во многом определяется характером возбудителя. Наиболее тяжелое течение (с высокой частотой осложнений

¹ Развитие пневмонии приводит к уплотнению легочной ткани и снижению ее воздушности (место воздуха в альвеолах занимает экссудат). Над пораженным участком лучше передается вибрация, возникающая при произношении отдельных слов (усиление голосового дрожания), при постукивании (перкуссия) выслушивается притупление звука, а при выслушивании (аускультация) — ослабление нормального (везикулярного) дыхания. Причина появления крепитации и влажных хрипов заключается в перемещении экссудата в нижних дыхательных путях. Воспаление листков плевры вызывает отложение на их поверхности фибрина, в результате при трении листков плевры друг о друга выслушивается посторонний шум трения.

и летальных исходов) отмечается у больных с пневмонией, вызванной *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*. С другой стороны, тяжесть течения зависит от своевременного начала антибактериального лечения. По данным клинических исследований, раннее назначение антибактериальных ЛС — наиболее важный фактор, уменьшающий смертность больных. Наконец, более тяжелое течение пневмонии наблюдается у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: СД, тяжелой ХСН, почечной и печеночной недостаточностью, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. Смертность от пневмонии у больных старше 75 лет в 10–15 раз выше, чем в целом по популяции.

Применение антибактериальных препаратов привело к значительному снижению смертности, например, в Италии в 1900–1936 гг. показатели смертности от пневмонии составляли 200–250 случаев на 100 000 населения, а с началом широкого применения антибактериальных средств к 1951–1961 гг. этот показатель уменьшился до 40–70 случаев на 100 000. Однако и сегодня пневмония занимает 6-е место в общем перечне причин смерти и 1-е место в структуре смертности от внутрибольничных инфекций.

От 0,5 до 1,0% больных, поступающих в стационары, заболевают госпитальными (нозокомиальными) пневмониями. В РФ заболеваемость нозокомиальными пневмониями оценивают как 1,1% от общего числа госпитализированных пациентов. Примерно 2/3 случаев госпитальных пневмоний приходится на долю пациентов отделений интенсивной терапии, а смертность среди этой категории больных колеблется от 50 до 70%.

К осложнениям пневмонии относят парапневмонический плеврит, эмпиему плевры, абсцедирование.

При своевременном начале адекватной эмпирической¹ терапии у большинства больных уже на 2–3-е сут отмечаются снижение температуры и уменьшение выраженности симптомов заболевания, но полное выздоровление даже при эффективном лечении наступает спустя 2–3 нед.

Диагноз и методы обследования. Помимо неспецифических изменений в крови (нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, увеличения СОЭ, концентрации С-реактивного белка, гиперглобулинемии) для пневмонии характерно изменение кислотно-основного равновесия и газового состава крови.

¹ Эмпирическая терапия — лечение до выявления возбудителя.

Основным рентгенологическим признаком пневмонии считают инфильтраты в легких. При появлении очагов деструкции участки инфильтрации становятся неоднородными, с участками просветления.

Заподозрить у больного пневмонию можно на основании клинической картины и данных объективного осмотра, но диагноз подтверждается только при наличии рентгенологических изменений.

Этиологическая диагностика¹. Для определения этиологии пневмонии используют бактериологическое исследование крови и клинического материала, полученного из дыхательных путей (мокроты, транстрахеального аспирата, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже). Серологические методы позволяют определять этиологию пневмонии ретроспективно, и обычно их используют только при проведении научных и эпидемиологических исследований.

Наиболее распространенный метод этиологической диагностики — бактериологическое исследование мокроты. Бактериоскопия окрашенных по Грамму мазков мокроты позволяет отличить мокроту хорошего качества, из которой вероятно выделение возбудителя пневмонии (большое количество лейкоцитов, нет или мало клеток плоского эпителия), от образца, контаминированного слюной (мало или нет лейкоцитов, клетки плоского эпителия в большом количестве). Мокрота плохого качества не пригодна для дальнейшего бактериологического исследования.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Чаще всего лечение пневмонии остается эмпирическим, из-за того, что от начала лечения до получения данных из лаборатории проходит 2–3 сут, кроме того, примерно в 50% случаев выявить возбудителя не удается. На практике обычно доля выявленных возбудителей не превышает 20–25%. Таким образом, в реальных условиях антибактериальная терапия практически всегда становится эмпирической, но крайней мере, в первые дни болезни.

При амбулаторном лечении и нетяжелых формах заболевания следует отдавать предпочтение антибактериальным ЛС для приема внутрь (амокксициллин, макролиды, фторхинолоны). Больные с тяжелым течением пневмонии должны получать антибиотики внутривенно (цефалоспорины третьего поколения в сочетании с макролидами и респираторными фторхинолонами). При улучшении состояния возможен переход с внутривенной формы ЛС на таблетированную (ступенчатая терапия). Общая продолжитель-

¹ Диагностика, направленная на выявление возбудителя заболевания.

ность лечения, как правило, составляет 7–10 сут (препарат отменяют через несколько дней после нормализации температуры тела), но при наличии микоплазменной или легионеллезной пневмонии продолжительность лечения составляет 2–3 нед. Более длительно-го лечения требуют больные, у которых развились осложнения — абсцедирование или плеврит.

Помимо антибактериальных ЛС при лечении пневмонии применяют инфузионную терапию (восполнение дефицита жидкости) и симптоматические средства (НПВС).

Контроль эффективности лечения. Универсальных критериев эффективности антибактериальной терапии при пневмонии не существует. Принято считать, что оценку эффективности следует проводить через 48 ч после начала лечения. При этом снижение температуры тела и уменьшение выраженности симптомов заболевания позволяют считать лечение эффективным. Спустя 10–14 сут от начала лечения следует оценить эффективность по данным рентгенологического исследования (уменьшение инфильтрации или восстановление прозрачности легочных полей).

Дополнительно оценить эффективность лечения можно, опираясь на результаты повторного бактериологического исследования, динамику лабораторных показателей.

Абсцесс легких

Абсцесс легких представляет собой ограниченную полость в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Наиболее часто абсцессы легких возникают при пневмонии или после аспирации содержимого ротоглотки (в бессознательном состоянии при алкогольном опьянении, при заболеваниях ЦНС, передозировке седативных ЛС).

Этиология. Заболевание наиболее часто вызывает золотистый стафилококк, грамотрицательные палочки из семейства энтеробактерий или анаэробные бактерии (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.* и др.), часто отмечают сочетание с энтеробактериями.

Симптомокомплекс. Из-за того, что абсцесс легких обычно формируется на фоне пневмонии, специфических клинических признаков у абсцедирования нет. Характерны отсутствие динамики течения заболевания или ухудшение состояния пациента, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, постоянная лихорадка и обильное выделение гнойной мокроты. Признаком анаэробной инфекции

считают зловонный запах мокроты. При физикальном¹ исследовании обычно определяют только симптомы пневмонии.

Диагноз и методы обследования. Диагноз абсцесса устанавливают на основании рентгенологического исследования или компьютерной томографии легких. При рентгенографии обнаруживают участки просветления на фоне пневмонической инфильтрации (в стадии формирования абсцесса) либо сформировавшуюся полость в легких с уровнем жидкости.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Препаратами выбора при лечении абсцесса легких считают амоксициллин/клавулановую кислоту, β-лактамы антибиотики в сочетании с респираторными фторхинолонами.

Эмпиема плевры

Эмпиема плевры (гнойный плеврит, пиоторакс) характеризуется скоплением гноя в плевральной полости. Выпот при эмпиеме содержит большое количество лейкоцитов — $>10 \times 10^9/\text{л}$, причем $>75\%$ составляют нейтрофилы. Основными возбудителями эмпиемы плевры на фоне пневмонии (с абсцессом легкого или без него) становятся анаэробы, при гнойном плеврите, развившемся в результате травмы или оперативного вмешательства, — грамотрицательные аэробные бактерии или *Staphylococcus aureus*. Лечение эмпиемы плевры включает в себя дренирование плевральной полости с помощью дренажной трубки и назначение антибактериальных препаратов.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение при эмпиеме плевры — хирургическое: удаление выпота из плевральной полости и создание условий для ее дренирования. Выбор ЛС должен основываться на данных микробиологического исследования.

Туберкулез

Туберкулез — хроническая системная бактериальная инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis* и характеризующаяся образованием специфических гранулем в пораженных тканях и выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью. Заболевание, как правило, поражает легкие, но в процесс могут вовлекаться и другие органы (лимфатические узлы, кости, суставы, органы

¹ Общий осмотр больного, перкуссия, аускультация.

мочеполовой системы, оболочки мозга, перикард). При отсутствии эффективного лечения обычно отмечается постепенное хроническое прогрессирование болезни, которое в большинстве случаев приводит к смертельному исходу.

Этиология и патогенез. Возбудитель инфекции передается от человека к человеку аэрогенным путем, другие пути передачи существенного значения не имеют. Обычно туберкулез развивается у ослабленных лиц, у пациентов с нарушениями иммунитета, при длительном контакте с бактериовыделителем, чаще болезнь поражает молодых людей.

Первоначальное внедрение возбудителя туберкулеза в легкие ранее не инфицированного человека вызывает ответную острую неспецифическую реакцию, которая редко носит выраженный характер и обычно протекает бессимптомно. Для инфицирования достаточно попадания в альвеолы 1–3 клеток *M. tuberculosis*. Микобактерии захватываются макрофагами и переносятся в регионарные лимфатические узлы. Если распространение микобактерий не ограничивается регионарными лимфоузлами, возбудитель проникает в системный кровоток и возможна диссеминация инфекции.

В участках заражения происходит формирование специфических гранулем¹. Микобактерии могут персистировать в гранулемах, но их дальнейшее размножение и распространение ограничены. Затем большинство первичных очагов туберкулеза заживает, часто с последующей кальцификацией гранулем, хотя они остаются потенциальными источниками более поздней реактивации. Сочетание кальцифицированного периферического очага в легких и кальцифицированного лимфатического узла в корне легкого иногда видно на рентгенограмме органов грудной клетки и известно как очаг Гона.

У большинства пациентов первичные туберкулезные очаги подвергаются полному заживлению без развития заболевания в дальнейшем. У другой части больных полного заживления первичного очага не происходит. Туберкулез как клинически выраженное заболевание развивается у лиц, которые не в состоянии справиться с первичной инфекцией. У некоторых больных туберкулез развивается в течение нескольких недель с момента внедрения первичной инфекции. У большинства пациентов возбудитель на протяжении многих лет сохраняется в латентном состоянии, до тех пор, пока активное размножение микобактерий не приведет к возникновению болезни. Таким образом, выделяют три стадии туберкулеза:

¹ Воспалительное разрастание ткани, имеющее вид узелка или бугорка.

- первичное инфицирование;
- латентную или скрытую инфекцию;
- рецидивирующий туберкулез.

Первичная туберкулезная инфекция обычно бессимптомна. В нижних и средних долях легких в типичных случаях развивается неспецифический пневмонит. Обычно увеличиваются лимфатические узлы в корнях легких, у детей иногда настолько сильно, что вызывают обструкцию бронхов. Иногда первичная инфекция может непосредственно приводить к развитию клинически выраженного заболевания с симптомами, характерными для реактивации.

Туберкулезная реактивация — хроническое заболевание, клинические проявления которого у пациентов с туберкулезом легких включают в себя общие симптомы (похудение, невысокую лихорадку, обильное потоотделение в ночное время) и симптомы поражения легких (кашель с прогрессирующим увеличением количества мокроты, одышку, кровохарканье).

Наиболее частая локализация туберкулезных очагов в легких — апикальные (верхушечные) задние сегменты верхних долей и верхние сегменты нижних долей легких. Тяжесть заболевания может варьировать от минимальной (небольшие инфильтраты, не вызывающие клинических проявлений болезни) до выраженной (массивное вовлечение легких с образованием каверн¹). При отсутствии эффективного лечения туберкулез легких приобретает хроническое и прогрессирующее течение. Периоды длительной стабилизации состояния сменяются периодами прогрессирования с вовлечением в процесс все больших участков легких.

По мере прогрессирования туберкулеза патологические очаги в легких подвергаются центральному некрозу с признаками казеоза². Некротизированная ткань может удаляться через бронхи, приводя к образованию полостей (каверн) на месте бывших узлов. Каверны могут становиться источником массивного кровохарканья. Трансбронхиально обсеменяются другие участки легких с образованием в них инфильтративных очагов.

Диагноз и методы обследования. Важнейший метод исследования при туберкулезе — рентгенография органов грудной клетки. Типичным рентгенологическим признаком активного туберкулеза легких считают

¹ Каверна — полость распала легочной ткани.

² То есть содержат беловатые, творожистые массы (специфический признак туберкулезной инфекции).

множественные узловые инфильтраты в апикальных задних сегментах верхних долей легких и верхних сегментах нижних долей легких. Часто обнаруживают каверны на фоне инфильтративных теней. Иногда выявляют плевральный выпот. Когда туберкулезный процесс становится неактивным или излечивается, на рентгенограммах появляются фиброзные рубцы, пораженные верхние доли легких уменьшаются в объеме. Фиброзные очаги кальцифицируются.

Для диагностики туберкулеза все клинические лабораторные исследования, за исключением бактериологических, малоинформативны.

Бактериологическое исследование — единственный метод, позволяющий достоверно установить диагноз туберкулеза. При туберкулезе легких наиболее информативным считают исследование мокроты. При бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных специальными методами (например, по Цилю—Нильсену), можно обнаружить кислотоустойчивые бактерии. Культуральное исследование позволяет провести специфическую идентификацию кислотоустойчивых бактерий и определить их чувствительность к противотуберкулезным препаратам. *M. tuberculosis* — медленно растущий микроорганизм, и первичное выделение возбудителя из клинического материала на классических питательных средах требует от 4 до 8 нед.

Надежным способом распознавания первичной туберкулезной инфекции считают постановку **внутрикожной туберкулиновой пробы** (проба Манту). Туберкулиновая гиперчувствительность проявляется большим размером образующейся папулы и свидетельствует об инфицировании или о заболевании туберкулезом. Однако при нарушениях иммунного статуса у некоторых больных туберкулезом в стадии активного процесса, милиарным туберкулезом и туберкулезным плевритом отмечается парадоксальное отсутствие кожной туберкулиновой реактивности — анергия.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. В настоящее время для лечения туберкулеза используют стандартные режимы, рекомендованные ВОЗ, включающие в себя сочетания 2–5 противотуберкулезных препаратов и длительностью от 6 до 9 мес. Пациенты должны принимать препараты под наблюдением медицинского персонала. Эти режимы лечения подтвердили свою высокую эффективность и предупреждают распространение лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis*.

Контроль эффективности и безопасности лечения туберкулеза проводят на основании клинических и инструментальных данных, среди которых центральное место отводят рентгенологическим исследованиям.

БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

21.1. ФАКТОРЫ АГРЕССИИ И ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Наличие факторов агрессии не вызывает воспаления и повреждения слизистой оболочки желудка без недостаточности факторов защиты.

Факторы агрессии

Соляная кислота, продуцируемая париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Основной этап ее образования — перенос протонов из цитоплазмы в просвет клеточных секреторных канальцев в обмен на ионы калия с помощью фермента $H^+ / K^+ - ATФазы$ (протонной помпы; рис. 21-1). Фермент активируется после воздействия на H_2 - и m -холиновые или гастриновые рецепторы соответствующими медиаторами.

Соляная кислота образуется в основном в области дна и тела желудка, там, где она необходима для обработки пищи, поступающей из пищевода. В антральном отделе количество образуемой соляной кислоты минимальное, а кислота, поступающая сюда с пищевым комком, в норме полностью нейтрализуется бикарбонатами (рис. 21-2).

Пепсин — протеолитический фермент, образующийся при активации пепсиногена под действием соляной кислоты.

Гастрин — гормон, образующийся в антральном отделе желудка и в тонкой кишке, стимулирующий образование HCl .

Бактерия *Helicobacter pylori* — грамотрицательная анаэробная палочка, имеющая на одном конце жгутики. Бактерия персистирует в антральном отделе с наибольшим рН и защищает себя от HCl с помощью «аммиачного облака», которое образуется путем функционирования фермента уреазы. Микроорганизм обнаруживают и в других отделах желудка, если у больного снижена кислотопродукция при патологии слизистой оболочки или применении некоторых ЛС. Иногда *Helicobacter pylori* выявляют в двенадцатиперстной кишке, но только на участках, где ее эпителий замещен эпителием желудка (желудочная метаплазия). Микроорганизм не повреждает

поверхностные клетки слизистой оболочки, но продукты его жизнедеятельности активируют воспаление.

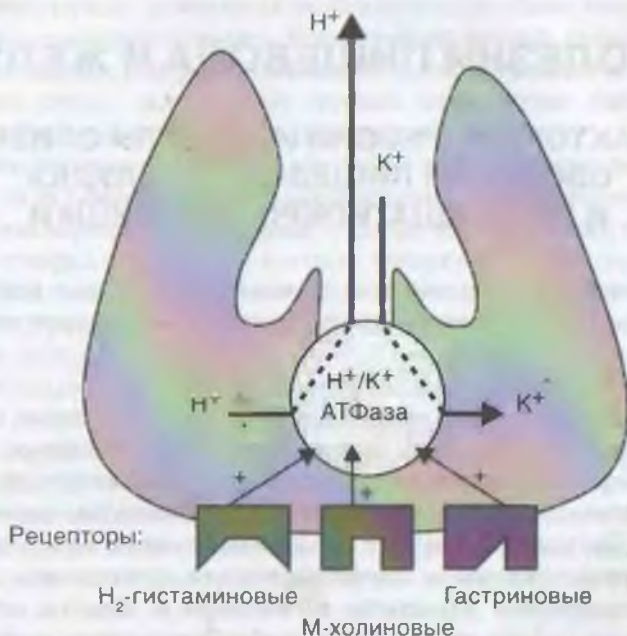


Рис. 21-1. Функционирование протонной помпы париетальной клетки желудка

Желчные кислоты и ферменты поджелудочной железы. Повреждают слизистую оболочку желудка и пищевода, куда поступают при ретроградном забросе содержимого двенадцатиперстной кишки (дуоденогастральный и гастродуоденальный рефлюкс).

Факторы защиты

К факторам защиты относят следующие.

Бикарбонаты. Слизистая оболочка пищевода не способна образовывать бикарбонаты в должном количестве. В области тела и дна желудка они образуются в минимальных количествах, достаточных для защиты только самой слизистой оболочки. Объем образующихся в антральном отделе желудка бикарбонатов в норме достаточен для нейтрализации всей соляной кислоты, содержащейся в пищевом комке. При декомпенсации ощелачивающей функции антрального



Рис. 21-2. Пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка

отдела желудка соляная кислота частично нейтрализуется бикарбонатами, образующимися в поджелудочной железе и поступающими в желудок в результате дуоденогастрального рефлюкса.

Таким образом, при дуоденогастральном рефлюксе в желудок поступают как факторы агрессии, так и факторы защиты слизистых оболочек. Однако ощелачивание пищевого комка бикарбонатами панкреатического происхождения нефизиологично: химические соединения, содержащиеся в рефлюктате, перераздражают хеморецепторы слизистой оболочки антрального отдела желудка, результатом чего становится усиление продукции соляной кислоты париетальными клетками.

«Антродуоденальный тормоз» — физиологический механизм, препятствующий проникновению пищевого комка с низкими (кислыми) значениями pH в двенадцатиперстную кишку. Он обеспечивается закрытием «привратника» (круговой мышцы, разделяющей просвет желудка и двенадцатиперстной кишки) и отсутствием перистальтических движений, продвигающих пищевой комок.

Запирательная функция «Нижнего пищеводного сфинктера» (кардии) — круговой мышцы, разделяющей просвет пищевода и желудка и расслабляющейся только в момент прохождения пищи из пищевода в желудок, представлена на рис. 21-3.

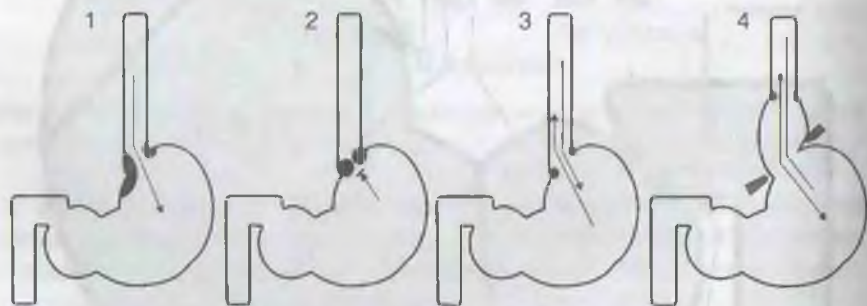


Рис. 21-3. Основные варианты функционирования пищеводно-желудочного перехода в норме и патологии: 1 — норма (кардиальный сфинктер расслаблен); 2 — норма (кардиальный сфинктер закрыт); 3 — недостаточность кардии; 4 — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

Защитная слизь. Покрывает всю слизистую оболочку пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, защищая от механических повреждений и частично от химических агентов.

Защитные простагландины. Увеличивают резистентность слизистых оболочек к повреждающим факторам (синтез защитных проста-

гландинов может нарушаться при применении нестероидных и стероидных противовоспалительных средств).

Регенерация слизистых оболочек.

Кровоток в слизистых оболочках обеспечивает поступление биологически активных соединений, обеспечивающих защиту и регенерацию.

21.2. ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс).

Эпидемиология. Распространенность этого заболевания по данным профилактических эндоскопических исследований составляет 6–12%.

Этиология и патогенез. Причинами ГЭРБ считают нарушение моторики пищевода и желудка, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, повышенную агрессивность компонентов желудочного сока (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты), снижение резистентности к ним слизистой оболочки пищевода, структурные изменения в области перехода пищевода в желудок. Симптомы ГЭРБ могут усиливаться при приеме ЛС, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, БМКК, эуфиллин, м-холиноблокаторы).

Симптомокомплекс. Наиболее характерный симптом ГЭРБ — изжога, возникающая при контакте кислого желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Изжога усиливается при приеме алкоголя и газированных напитков, наклонах туловища вперед и нахождении в горизонтальном положении. Часто отмечается отрыжка и срыгивание. Для ГЭРБ характерны боли в эпигастральной области, возникающие вскоре после еды и усиливающиеся при наклонах.

Течение и тяжесть заболевания. Для ГЭРБ предполагается хроническое, рецидивирующее течение. Если больного беспокоят жалобы, возникающие при этом заболевании, при отсутствии признаков воспаления слизистой оболочки пищевода (эзофагита), говорят об эндоскопически-негативной форме. Если присутствуют признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности (покраснение, отек, эрозии, язвы), говорят об эндоскопически-позитивной ГЭРБ. Наиболее серьезными осложнениями считают стриктуру (сужение) пищевода, обусловленную

деформацией рубцовой ткани, пищевод Баррета (очаговое замещение плоскоклеточного эпителия пищевода цилиндрическим — патология, опасная злокачественным перерождением), аденокарциному (злокачественное перерождение слизистой оболочки пищевода).

Диагноз и методы обследования. Стандарт диагностики ГЭРБ — эндоскопическое исследование. С его помощью можно выявить признаки эзофагита и осложнения. Рентгенологическое исследование позволяет получить дополнительную информацию о недостаточности нижнего пищеводного сфинктера (кардии) и наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (фиксированное или скользящее перемещение в грудную полость части желудка).

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС. Лечение больных ГЭРБ направлено на предотвращение рефлюкса и уменьшение повреждающего действия содержимого желудка, попадающего в пищевод. Больным рекомендуют изменить образ жизни (прекращение курения, употребления спиртных и газированных напитков). Необходимо отказаться от острой, горячей или очень холодной пищи, употребления продуктов, усиливающих газообразование, а также от чеснока, перца, жиров и шоколада. Больные должны избегать переедания. При наличии ожирения необходима нормализация массы тела (способствует снижению внутрибрюшного давления).

Частота возникновения гастроэзофагеального рефлюкса уменьшается при подъеме головного конца кровати (на 15–20 см).

В качестве симптоматических средств, для купирования болей и изжоги назначают антациды, частота приема которых определяется выраженностью симптомов.

Для коррекции нарушений моторики пищевода и желудка назначают прокинетики. Для снижения кислотности содержимого желудка применяются H_2 -блокаторы (менее эффективны) и блокаторы протонной помпы.

Предложен ступенчатый подход к лечению ГЭРБ: при эндоскопически негативной ГЭРБ можно применять антациды. Если симптомы ГЭРБ появляются часто, но эндоскопических признаков воспаления и повреждения слизистой оболочки пищевода нет, рекомендуют назначение ингибиторов протонной помпы «по требованию» (прием препарата при возникновении симптомов заболевания). При эндоскопически-позитивной форме ГЭРБ рекомендуются ингибиторы протонной помпы в сочетании с прокинетиками.

Контроль эффективности лечения ГЭРБ проводят на основании данных эндоскопического исследования.

21.3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Функциональная диспепсия — симптомокомплекс, включающий в себя: боли, ощущение дискомфорта, переполнения, тяжести в эпигастриальной области, усиливающиеся после приема пищи, раннее насыщение, отрыжку, иногда тошноту, рвоту, изжогу. При обследовании больных, страдающих функциональной диспепсией, не находят какой-либо патологии, способной вызвать вышеуказанные жалобы («диспепсия без причины»).

Этиология и патогенез. Причиной этого патологического состояния считают нарушения моторики желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей.

Диагноз и методы обследования. Диагностика функциональной диспепсии основана на исключении органических заболеваний, протекающих с аналогичными симптомами.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС. При установлении диагноза «функциональная диспепсия» больным назначают прокинетики (повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, улучшают моторику желудка и двенадцатиперстной кишки, повышают сократительную способность желчного пузыря).

Контроль эффективности лечения основан на оценке динамики субъективных признаков диспепсии (можно использовать специальные опросники).

21.4. ГАСТРИТ

Гастрит — воспаление слизистой оболочки желудка, клинически проявляющееся диспепсией или протекающее бессимптомно.

Принято различать:

- острый гастрит — остро возникшее повреждение слизистой оболочки желудка, часто сопровождающееся образованием эрозий (эрозивный гастрит), иногда кровооччивостью, эрозивно-геморрагический гастрит;
- хронический гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, сопровождающееся нарушением физиологической регенерации (восстановления) эпителиального слоя желудка, атрофией, расстройством моторной и кислотообразующей функции желудка и способности продуцировать желудочный сок.

Этиология и патогенез. Гастрит считают полиэтиологическим заболеванием. В частности, причинами гастрита могут быть: прием ЛС (нестероидных и стероидных противовоспалительных препаратов), стрессе (тяжелые заболевания, обширные ожоги, сепсис, ИМ), употребление с пищей некоторых веществ (кислоты, перец), аутоиммунное воспаление, повышение интенсивности желудочной кислотопродукции, *Helicobacter pylori*.

Симптомокомплекс. Острый гастрит чаще сопровождается болями в эпигастральной области. При хроническом гастрите не существует специфического комплекса симптомов, наличие которых позволяет четко диагностировать заболевание: жалобы могут отсутствовать, такие же жалобы отмечают у больных язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и т.д. Наиболее часто беспокоят боли, тяжесть в эпигастральной области, нарушение аппетита, отрыжка, изжога.

Течение заболевания. Острый гастрит возникает через 2–5 сут после перенесенного стресса, его симптомы быстро исчезают на фоне лечения. Клиникой острого гастрита могут манифестировать острые кишечные инфекции (гастрит развивается через несколько часов после инфицирования). Для хронического гастрита свойственно длительное (многолетнее) течение.

Диагноз и методы обследования. Диагноз «гастрит» обычно устанавливают при эндоскопическом исследовании (характерна гиперемия слизистой оболочки, могут быть эрозии, геморрагические явления), но его необходимо подтвердить морфологически (необходимо проведение биопсии слизистой оболочки из 5 различных участков желудка). Большое значение для диагностики хронического гастрита имеет выявление *Helicobacter pylori* [исследование специально окрашенных гистологических препаратов слизистой оболочки желудка, уреазные тесты (определение наличия в биопсийном материале или в выдыхаемом воздухе аммиака, образующегося под действием уреазы бактерии), выявление в сыворотке крови иммуноглобулинов класса M, G, A].

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения острого гастрита. При остром гастрите особое внимание уделяют лечению патологии, вызвавшей воспаление слизистой оболочки желудка. При необходимости применяют ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -рецепторов и антациды.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС. Лечение хронического гастрита заключается в устранении повреждающих факторов (прием НПВС, алкоголя) и назначении диетического (щадящего)

питания. При повышенной кислотопродукции в желудке применяют ингибиторы протонной помпы или блокаторы H_2 -рецепторов. В качестве симптоматических средств лечения диспепсии применяют антациды (курсами не более 2 нед).

Наличие инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori*, требует проведения эрадикационной терапии. Согласно стандартам эрадикации (уничтожения) инфекции *Helicobacter pylori*, принятым III Маастрихтским консенсусом (2005), лечение первой линии включает ингибитор протонной помпы в стандартной дозе (20 мг омепразола, или 30 мг лансопразола, или 40 мг пантопразола, или 20 мг эзомепразола, или 20 мг рабепразола) 2 раза в сутки + кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин по 1 г 2 раза в сутки (или метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки). При неэффективности лечения назначают препараты второй линии: ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки + висмута субсалицилат® по 120 мг 4 раза в сутки + метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки. Продолжительность эрадикационной терапии составляет 7–14 сут.

Контроль эффективности проводимого лечения проводят по результатам повторных эндоскопических исследований и обнаружения *Helicobacter pylori*.

21.5. ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Язвенная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся нарушением целостности участка слизистой оболочки ЖКТ с образованием язвенного дефекта. Образование язв происходит в тех участках ЖКТ, которые омываются активным желудочным соком (в желудке и двенадцатиперстной кишке). Язвенная болезнь — заболевание, склонное к прогрессированию, развитию осложнений, угрожающих жизни больного.

Этиология и патогенез. Существует ряд факторов, способствующих развитию заболевания и его рецидивированию:

- генетическая предрасположенность;
- хронический гастрит;
- хронический дуоденит (хроническое воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки);
- нарушение режима питания;
- курение;
- злоупотребление кофе и крепкими алкогольными напитками;

- применение некоторых лекарственных препаратов (НПВС, глюкокортикоиды);
- психоэмоциональные нагрузки.

Выделяют три основных фактора патогенеза язв в желудке и двенадцатиперстной кишке:

- гиперсекреция соляной кислоты;
- снижение резистентности слизистой оболочки;
- инфицирование стенки желудка микроорганизмом *Helicobacter pylori*.

Сущность патогенеза язвенной болезни можно сформулировать как дисбаланс активности факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эпидемиология. Язвенная болезнь широко распространена в большинстве стран. В последние годы первичная заболеваемость, особенно среди молодых людей, неуклонно растет, и данная патология во всем мире занимает значительное место в ряду заболеваний пищеварительного тракта. Например, в США ежегодно регистрируют 350 000 новых случаев заболевания, а 100 тыс. человек подвергается хирургическому лечению по поводу его осложнений.

Мужчины болеют язвенной болезнью в 4–7 раз чаще, чем женщины. Язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки страдают в основном молодые люди (до 30–40 лет), язвы желудка отмечаются в более позднем возрасте (50–60 лет).

Морфологическим субстратом заболевания в фазе обострения считают язвенный дефект — локальный некроз слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки (язвы отличаются от эрозий вовлечением в патологический процесс мышечной пластинки слизистой оболочки) и сопряженный с ним активный гастродуоденит. Язвы обычно имеют размеры от нескольких миллиметров до 5–6 см. Они чаще бывают одиночными, реже — множественными. При заживлении язвы утраченные ткани не восстанавливаются, а замещаются рубцовой тканью, состоящей из коллагеновых волокон, вследствие чего развивается рубцовая деформация стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, которая может нарушать нормальную эвакуацию пищи (стеноз).

Симптомокомплекс. Основным симптомом считают боль в эпигастриальной области. Если она возникает после еды, более вероятен диагноз язвенной болезни желудка. Боли, возникающие на «высоте» секреции соляной кислоты: через 1,5–2 ч после приема пищи, ночные или «голодные» боли, характерны для язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Встречаются случаи безболевого течения язвенной болезни.

При распространении процесса на соседние органы (пенетрирующая язва) боль может иррадиировать в правое подреберье, под лопатку справа, в околопупочную область и т.д.

Другие симптомы имеют меньшее диагностическое значение. Среди них выделяют:

- рвоту, возникающую на высоте боли и приносящую облегчение;
- тошноту, отрыжку кислым;
- изжогу (в ряде случаев становится эквивалентом болей);
- запор.

Течение заболевания хроническое, рецидивирующее. Характерна сезонность обострений (обычно весна, осень). Частота обострений индивидуальна.

Осложнения.

- Кровотечение — при отсутствии болей может быть единственным внешним признаком обострения язвенной болезни. Возможные признаки кровотечения:
 - кровавая рвота наблюдается редко — при массивном кровотечении, чаще рвотные массы окрашены в черный цвет солянокислым гематином (напоминают цвет «кофейной гущи»);
 - мелена — кашицеобразный, черный, как деготь, кал; при массивном (более 200 мл) кровотечении рвоты может не быть, но кровь, попадающая в тонкую кишку, подвергается действию протеолитических ферментов, что в итоге придает каловым массам черную окраску;
 - острая постгеморрагическая анемия — бледность, тахикардия, слабость, головокружение, тошнота, потливость, шум в ушах, обморочное состояние, холодный липкий пот, снижение АД;
 - при значительной кровопотере может развиваться геморрагический шок.
- Пенетрация язвы — распространение за пределы стенки желудка или двенадцатиперстной кишки в окружающие ткани и органы (в головку и тело поджелудочной железы, желчные пути, печень, печеночно-желудочную и дуоденальную связку, толстую кишку и ее брыжейку, малый сальник). При этом возникают симптомы, свойственные поражению органов, вовлеченных в пенетрацию. Например, при пенетрации язвы желудка в поджелудочную железу появляются симптомы острого панкреатита.
- Перфорация язвы в брюшную полость — сначала возникает резкая, ограниченная, «кинжальная» боль в эпигастриальной области, затем она распространяется по всему животу, при развивающемся перитоните быстро присоединяются симптомы раздражения брюшины (можно

заползреть при резком напряжении мышц передней брюшной стенки, болях в животе, резко усиливающихся при кашле, движениях).

- Малигнизация (озлокачествление) — это осложнение развивается только при язвенной болезни желудка и никогда при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.
- Рубцовая деформация — нарушение проходимости выходного отдела желудка или начального отдела двенадцатиперстной кишки (рубцовый стеноз). Деформация возникает при рубцевании любой язвы, но на участках наибольшего физиологического сужения, особенно при частых рецидивах, просвет может значительно сужаться, и эвакуация желудочного содержимого нарушается. Стеноз прогрессирует постепенно, его симптомы связаны с застоем пищи в желудке: тяжесть, давление в эпигастральной области после еды, потеря аппетита, рвота, приносящая облегчение.

Диагноз и методы обследования. Диагностика основана на данных анамнеза заболевания, объективных, инструментальных и лабораторных методах исследования.

При сборе анамнеза выявляют характерные жалобы (особое внимание обращают на боли в эпигастральной области, их связь с приемом пищи) и особенности клинической картины заболевания.

При пальпации живота можно выявить болезненность в области желудка и напряжение мышц передней стенки живота.

Основным стандартом диагностики язвенной болезни считают эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Это исследование позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз язвенной болезни, наличие осложнений. При ЭГДС получают материал для гистологического исследования, при проведении манипуляции можно остановить кровотечение. Рентгенологическое исследование с применением рентгеноконтрастного вещества (бария сульфат) также позволяет выявить язву в желудке или двенадцатиперстной кишке. На снимке она похожа на «нишу», заполненную рентгеноконтрастным препаратом. По сравнению с ЭГДС рентгеноскопия желудка имеет меньшую специфичность. Недостатками метода считают относительно небольшую разрешающую способность (40% случаев — ложноположительные результаты), отсутствие возможности диагностировать кровотечение, взять материал для гистологического исследования. С другой стороны, преимуществами рентгенологической диагностики являются хорошая переносимость, что позволяет проводить исследование у больных с высоким эндоскопическим риском (например, при ИМ, ОНМК). Кроме того, метод имеет большую

ценность для диагностики стеноза. При подозрении на перфорацию язвы делают обзорный снимок брюшной полости без применения контрастирующего вещества в вертикальном положении больного: рентгеноконтрастный газ, проникающий при перфорации в свободную брюшную полость, будет скапливаться между печенью и куполом диафрагмы (на рентгеновском снимке в виде «серпа»).

(Диагностику *Helicobacter pylori* — см. «Гастрит»).

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС при лечении язвенной болезни. В качестве средств быстрого купирования боли и изжоги применяют антациды, но эти ЛС оказывают только симптоматическое действие и неприемлемы в качестве монотерапии. Обязательным компонентом большинства лечебных схем при язвенной болезни считают блокаторы протонной помпы, H_2 -блокаторы или препараты висмута.

Препараты коллоидного висмута назначают при наличии дефектов слизистой оболочки (кроме пищевода — в щелочной среде защитная пленка не образуется), особенно если выявлен *Helicobacter pylori*.

Антихеликобактерная терапия. Антихеликобактерные препараты рекомендуют назначать при язвенной болезни, как в фазе обострения, так и в ремиссии, при язвенном кровотечении, хроническом гастрите и в раннем периоде после хирургического лечения рака желудка. Выбор ЛС для антихеликобактерной терапии представлен в главе 21 (см. раздел 21.4).

Контроль эффективности проводимого лечения. При оценке эффективности необходимо учитывать динамику болевого синдрома (купирование или ослабление болей) и других симптомов заболевания (тошнота, изжога, болезненность при пальпации живота).

Контрольную ЭГДС (или рентгенологическое исследование) при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки проводят через 2 нед, при необходимости и через 4 нед после начала лечения. Сроки контрольной ЭГДС при язвенной болезни желудка — 4 и 8 нед.

Клиническая фармакология препаратов, снижающих активность кислотно-пептического фактора

Для препаратов этой группы характерны антацидный эффект (связывание свободной соляной кислоты в просвете пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки) или блокада секреции соляной кислоты.

Классификация

- Препараты, нейтрализующие соляную кислоту, находящуюся в просвете желудка, — антациды:
 - системного действия — натрия гидрокарбонат, натрия цитрат;
 - местного действия — магнезия гидроксид, магнезия карбонат, магнезия трисиликат, алюминия гидроксид.
- Препараты, предотвращающие образование соляной кислоты в желудке, — блокаторы рецепторов на поверхности париетальных клеток:
 - M_1 -холиноблокаторы;
 - блокаторы H_2 -рецепторов;
 - блокаторы гастриновых рецепторов (в клинической практике пока не применяются);
 - блокаторы H^+ / K^+ -АТФазы (протонной помпы) париетальных клеток.
- Препараты, усиливающие резистентность слизистых оболочек к механическому и химическому повреждению (гастропротекторы):
 - пленкообразующие препараты;
 - цитопротекторы.
- Альгинаты — препараты, защищающие слизистую оболочку пищевода от действия соляной кислоты.

21.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТАЦИДОВ

Антациды — группа препаратов, снижающих кислотность содержимого желудка путем химического взаимодействия с соляной кислотой. Требования, предъявляемые к антацидам, сводятся к быстрому взаимодействию с кислотой, симптоматическому эффекту (купирование боли, изжоги), способности связывать большой объем кислоты для подавления протеазной активности желудочного сока и снижения сброса кислоты в двенадцатиперстную кишку.

Наиболее распространенной классификацией антацидных ЛС считают деление на препараты системного и местного действия:

- к препаратам системного действия относят всасывающиеся гидрокарбонат натрия, натрия цитрат;
- к препаратам местного действия — невсасывающиеся соединения алюминия, магнезия (оптимизируют антацидный эффект соединений алюминия, снижают их констипационный

эффект) — магния гидроксид, магния карбонат, трисиликат магния[®], алюминия гидроксид.

Действие антацидов начинается очень быстро, но продолжительность их эффекта невелика: около 30 мин для наиболее распространенных алюминийсодержащих препаратов.

Натрия гидрокарбонат. Под действием этого препарата в желудке происходит реакция нейтрализации с образованием углекислоты. Достоинство препарата — мгновенная нейтрализация кислоты, но быстрое увеличение $\text{pH} \geq 7$ в сочетании с раздражающим действием углекислоты может вызвать вторичное повышение секреции по механизму секреторной отдачи. К тому же натрия гидрокарбонат реагирует с кислотой не полностью, и его оставшаяся часть всасывается и увеличивает щелочной резерв плазмы, что становится причиной системного действия этого антацида. Продолжительность защелачивания при применении натрия гидрокарбоната зависит от резервов кислотопродукции (времени восстановления исходного количества соляной кислоты после ее нейтрализации).

Алюминия гидроксид, алюминия фосфат. Выпускаются в виде гелеобразных лекарственных форм, обладают нейтрализующими обволакивающими и адсорбирующими свойствами.

Гидроталцит — вещество, имеющее кристаллическую слоистосетчатую структуру с низким содержанием алюминия, магния и высокой буферной емкостью. Высвобождение ионов алюминия и магния медленное, благодаря чему снижен риск их абсорбции и возникновения системных эффектов.

НЛР. Препараты кальция и алюминия вызывают запор, а препараты магния обладают послабляющим эффектом.

При длительном приеме алюминийсодержащих антацидов существует опасность их кумуляции (соединения алюминия при длительном применении в небольших количествах всасываются; может возникнуть алюминиевая интоксикация с нарушением функций паращитовидных желез, минерализации костной ткани вследствие гибели фибробластов, нефропатией). Кроме того, алюминий- и магнийсодержащие антациды нарушают всасывание фосфора в ЖКТ, при этом в качестве компенсаторной реакции увеличивается резорбция кальция и фосфора из костной ткани. Могут развиваться анорексия, слабость, парестезии, судороги. Именно поэтому алюминийсодержащие антациды рекомендовано применять не более 2 нед.

При назначении кальция карбоната всасывается около 10%, что может приводить к гиперкальциемии. В ответ на гиперкальцие-

мию снижается продукция паратгормона, задерживается экскреция фосфора, повышается растворимость фосфата кальция и возникает угроза кальцификации тканей и нефролитиаза (камней в почках).

При назначении активных нейтрализаторов (гидрокарбонат натрия) наблюдают «секреторную отдачу»: увеличение рН в антральном отделе ведет к реактивной секреции НСІ и пепсина.

Взаимодействие с другими ЛС. Антациды снижают всасывание некоторых препаратов: диазепама, препаратов дигиталиса, глюкокортикоидов и т.д.

21.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ M₁-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

В настоящее время неселективные m-холиноблокаторы при лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ применяют только в хирургической практике, что обусловлено высокой частотой НЛР. В терапевтической практике применяют препараты с селективным действием на m₁-подтип мускариновых рецепторов (m₁-холинорецепторы) (пирензепин), которые расположены в нервных сплетениях желудка.

Фармакокинетика. При приеме внутрь всасывается 20–30% принятой дозы препарата. Связь с белками плазмы составляет 10–12%. Максимальная концентрация достигается приблизительно через 2 ч. T_{1/2} — 11 ч. Метаболизм пирензепина незначительный, около 10% выводится в неизменном виде с мочой, остальное с калом.

Фармакодинамика. M₁-холиноблокаторы, блокируя холинорецепторы париетальных и гастринпродуцирующих клеток слизистой оболочки желудка, устраняют вагусные холинергические влияния как на базальную¹, так и на стимулированную секрецию. Продукция желудочного сока снижается как по объему, так и по общему содержанию соляной кислоты, но кислотность сока изменяется меньше. Заметно изменяется и моторная функция ЖКТ: снижаются тонус, амплитуда и частота перистальтических сокращений, расслабляются сфинктеры. При совместном назначении усиливается действие антацидов и увеличивается продолжительность их действия. Объем и активность панкреатического сока также снижаются. Уменьшается секреция слизи и бикарбонатов.

¹ Базальная секреция — секреция соляной кислоты в желудке, происходящая при отсутствии пищи, в отличие от стимулированной кислотопродукции.

НЛР. При длительном назначении в высоких дозах могут появляться некоторые признаки холинергической блокады (сухость во рту, нарушения аккомодации). Препарат хорошо растворим в воде, но не в липидах, и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, НЛР, связанные с его воздействием на ЦНС, встречаются редко.

21.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЛОКАТОРОВ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ

Выделяют три поколения H_2 -блокаторов, которые различаются по своей активности:

- I поколение — циметидин (в настоящее время в клинической практике не используется);
- II поколение — ранитидин;
- III поколение — фамотидин, низатидин[®], роксатидин[®].

Фармакокинетика. При приеме внутрь блокаторы H_2 -рецепторов полностью всасываются, активно трансформируются при первом прохождении через печень, из-за чего их биодоступность не достигает 100% (табл. 21-1).

Таблица 21-1. Некоторые фармакокинетические параметры блокаторов H_2 -рецепторов

Параметры	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин	Низатидин [®]
Биодоступность, %	60–70	40–60	40–45	75–100
T_{\max} , ч	1–2	1–3	1–3,5	1–3
$T_{1/2}$, ч	1,7–2,5	2–3	2–3	1,2

Связь с белками плазмы крови составляет: циметидина — 20%, ранитидина — 15%, фамотидина — 15%.

Препараты выводятся преимущественно почками в неизменном виде. Суточную дозу циметидина делят на 1–4 приема. После однократного приема эффект наступает через 20 мин и сохраняется на протяжении 4–6 ч. Продолжительность фармакодинамического эффекта ранитидина больше примерно в 2 раза, чем циметидина. Суточную дозу принимают однократно, или делят на 2 приема. Продолжительность антисекреторного эффекта фамотидина зависит от принятой дозы (например, при приеме 20, 40, 80 мг фамотидина антисекреторный эффект продолжается 12, 18 и 24 ч соответственно).

Препарат принимают 1 раз в сутки. Продолжительность антисекреторного действия низатидина® соответствует таковой фамогидина.

Фармакодинамика. H_2 -блокаторы не допускают эндогенный гистамин к местам связывания его со своими рецепторами. В результате подавляется базальная кислотная продукция, ночная секреция HCl, секреция, стимулированная пищей, гистамином, инсулином.

Клиническое применение. Основные показания к назначению H_2 -гистаминоблокаторов — различные кислотозависимые заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, H_2 -блокаторы применяют для профилактики поражения слизистой оболочки, обусловленного приемом НПВС, глюкокортикоидов и цитостатиков. Курсовое применение препаратов этой группы повышает образование простагландина E_2 , обладающего цитопротективным эффектом, в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, снижает продукцию пепсина, но мало влияет на секрецию бикарбонатов. H_2 -блокаторы мало влияют на моторику гастродуоденальной области и панкреатическую секрецию.

НЛР. Диарея, боли в мышцах, аллергические реакции (кожные высыпания), головная боль, головокружение, депрессия. Все H_2 -блокаторы способны проникать через гематоэнцефалический барьер (иногда приводит к дезориентации, спутанности сознания). Препараты этой группы могут вызывать диспепсические расстройства, повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови, ниметидин — внутрипеченочный холестаз, желтуху, гепатит. Этот препарат также нарушает всасывание витамина B_{12} . H_2 -рецепторы представлены и в других органах и тканях, это объясняет внежелудочное действие этих ЛС. Блокаторы H_2 -рецепторов вытесняют тестостерон из мест его связывания и увеличивают его концентрацию в сыворотке (антиандрогенный эффект), способствуют уменьшению массы семенников и предстательной железы. При длительном применении в больших дозах наблюдаются нарушения либидо, потенции. Препараты могут изменять уровень пролактина, вызывая гинекомастию. В больших дозах препараты блокируют H_2 -рецепторы предсердий и могут провоцировать аритмии, при их применении могут возникать лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

При длительном приеме H_2 -блокаторов развиваются адаптивные реакции в виде изменения плотности рецепторов и их средства к гистамину, следовательно, резкая отмена препаратов ведет к секреторной отдаче (синдрому отмены, «рикошету»), что может привести

к рецидиву заболевания. Таким образом, перед отменой препаратов нужно постепенно снижать их дозу.

Взаимодействие с другими ЛС. Циметидин в гепатоцитах способен связываться с ферментами, содержащими цитохром Р-450, и угнетать микросомальную окислительную систему (ингибирует цитохромы СYP1A2, СYP2C9, СYP2D6, СYP3A4), нарушая первую фазу биотрансформации некоторых ЛС в печени. В результате могут проявиться токсические эффекты непрямых антикоагулянтов, теофиллина, фенитоина, БАБ. Нельзя сочетать циметидин с диазепамом, хлозепидом[®] (он удлиняет период их полувыведения). Также циметидин не сочетается с цитостатиками и другими препаратами, вызывающими нейтропению. Ранитидин в меньшей степени влияет на функциональное состояние системы микросомального окисления, чем циметидин (ингибирует изоферменты СYP2D6 и СYP3A4 системы цитохрома Р-450), не оказывает значительного влияния на фармакокинетические параметры других ЛС. Фамотидин практически не влияет на функциональное состояние системы микросомального окисления.

21.9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

К этой фармакологической группе относят омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол (нексиум[®]) и рабепразол (париет[®]).

Ингибиторы протонной помпы неустойчивы в кислой среде желудка, и эти препараты выпускают в виде кишечнорастворимых лекарственных форм: гранулы, заключенные в желатиновую капсулу (омепразол, лансопразол), или спрессованные в виде таблетки (эзомепразол), или таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (пантопразол, рабепразол). При попадании в просвет тонкой кишки с высокими значениями рН препараты высвобождаются из лекарственной формы и всасываются. При прохождении через печень образуются неактивные метаболиты, а неизмененные молекулы проникают с системным кровотоком в различные органы и ткани и попадают в «ловушку» в секреторных каналах париетальных клеток, имеющих наиболее низкие значения рН. Здесь ингибиторы протонной помпы протонируются, образуют катионные сульфенамиды, ковалентно и практически необратимо связывающиеся с SH-группами на внеклеточной части H⁺/K⁺-АТФазы.

Кислотопродукция восстанавливается, когда в мембрану секреторных канальцев встраиваются новые молекулы фермента, следовательно, несмотря на достаточно быстрое исчезновение ингибиторов протонной помпы из плазмы крови, блокада образования HCl продолжается более 24 ч. Таким образом, продолжительность фармакодинамического эффекта этих препаратов значительно превышает время их нахождения в кровотоке.

Фармакокинетика. Омепразол, лансопризол, пантопризол и рабепразол различаются по химическому строению и биодоступности (табл. 21-2). Их метаболизм происходит с помощью в основном CYP2C19 и в меньшей степени CYP3A4; для рабепразола доказано преимущество неэнзиматических механизмов биотрансформации. Так как при метаболизме образуются неактивные продукты, биодоступность будет тем выше, чем меньше метаболитов образуется. Эзомепразол — препарат, содержащий только S-изомер омепразола, который, в отличие от R-изомера, образует меньше неактивных метаболитов. Таким образом, биодоступность эзомепразола выше, чем рацемической смеси омепразола.

Таблица 21-2. Фармакокинетические параметры ингибиторов протонной помпы

Показатель	Омепразол	Эзомепразол	Лансопризол	Пантопризол	Рабепразол
Биодоступность, %	30–40	89–90	80–85	77	52
Связывание с белками плазмы, %	95	97	97	98	96
C_{max} , ммоль/л	0,7	2,4	2,25	5,73	0,48
T_{max} , ч	1–3	1–3,5	1,2–2,1	2–4	3–5
$T_{1/2}$, ч	0,5–1	1,2–1,5	1,5–1,7	1–1,9	1–2
Экскреция почками	77	80	33	71	90

Фармакодинамика. Ингибиторы протонной помпы блокируют конечное звено механизма желудочной кислотопродукции, — фермент $H^+ / K^+ - ATФазу$. Таким образом, эффект препаратов не зависит от индивидуальной чувствительности H_2 -, м-холиновых и других рецепторов на поверхности париетальных клеток.

Ингибиторы протонной помпы обладают выраженным угнетающим действием в отношении секреции соляной кислоты, как базаль-

ной, так и ночной, стимулированной пищей, гистамином, холиномиметиками.

Все препараты этой группы обладают эрадикационной активностью в отношении *Helicobacter pylori*, благодаря своему бактериостатическому и антиуреазному действию. Монотерапия ингибиторами протонной помпы приводит к супрессии, но не к уничтожению инфекционного агента. Блокаторы протонной помпы считают обязательными компонентами большинства схем антихеликобактерной терапии хотя бы потому, что в кислой среде большинство антибактериальных препаратов неактивно.

Сведения о сравнении клинической эффективности ингибиторов протонной помпы противоречивы. Однако, по данным большинства источников, при применении препаратов в стандартных дозах омепразол (20 мг/сут), лансопразол (30 мг/сут) и пантопразол (40 мг/сут) обладают сопоставимой клинической эффективностью. Клиническую эффективность оценивают по времени, на протяжении которого удерживается внутрижелудочный pH >4, и по влиянию на репаративные процессы слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В то же время эффективность эзомепразола (20 мг/сут) и рабепразола (20 мг/сут) выше, чем эффективность омепразола, пантопразола и лансопразола.

НПР. Обычно препараты этой группы хорошо переносятся. Наиболее частые жалобы пациентов, длительно получающих ингибиторы протонной помпы, — головная боль, головокружение, сухость во рту, тошнота, диарея или запор, аллергические реакции, различные варианты кожной сыпи. Могут появляться периферические отеки, увеличиваться активность печеночных трансаминаз, очень редко возникает лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, артралгия, миастения, миалгия, неврологические расстройства (галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, депрессия у ослабленных пациентов), токсический эпидермальный некролиз, интерстициальный нефрит, гинекомастия.

Взаимодействие с другими ЛС. Ингибиторы протонной помпы изменяют биодоступность препаратов, всасывание которых зависит от pH (например, солей железа).

Возможные лекарственные взаимодействия ингибиторов протонной помпы связаны с тем, что в метаболизме омепразола, эзомепразола, лансопразола, пантопразола участвуют изоферменты цитохрома P-450 CYP2C19 и CYP3A4. Ингибитором CYP2C19 считают флувоксамин, индуктором — рифампицин. К ингибиторам CYP3A4 также

относят кларитромицин, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, грейпфрутовый сок, к индукторам — карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин. В то же время известно, что омепразол ингибирует CYP2C19. Доказано, что омепразол, эзомепразол и лансопразол снижают биодоступность кетоконазола, итраконазола, пролонгируют элиминацию варфарина, диазепам, фенитоина. Лансопразол снижает клиренс теофиллина. Клинически значимые взаимодействия с рабепразолом не описаны.

Антациды снижают абсорбцию лансопразола, для других ингибиторов протонной помпы этот вид взаимодействия не доказан.

21.10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под *гастропротекцией* понимают повышение устойчивости клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к агрессивным факторам, увеличение секреции защитной слизи, улучшение ее качественных характеристик, усиление секреции бикарбонатов, а также усиление микроциркуляции слизистой оболочки.

К гастропротективным средствам относят:

- пленкообразующие ЛС — препараты коллоидного висмута, сукральфат;
- цитопротекторы — препараты простагландинов, нестероидные стимуляторы метаболических процессов (солкосерил), биогенные стимуляторы (экстракт алоэ жидкий, каланхоэ побегов сок, маточное молочко, прополис).

Препараты коллоидного висмута

В клинической практике применяют висмута субнитрат, висмута трикалия дицитрат.

Фармакокинетика. Биодоступность препаратов коллоидного висмута низкая. Всосавшаяся часть вещества медленно выводится с мочой (при интоксикациях $T_{1/2}$ висмута составляет 4–5 сут). Невсосавшаяся часть выводится с калом в форме сульфида.

В течение 30 мин до и после приема висмутсодержащих препаратов нельзя принимать антацидные средства и молоко.

Фармакодинамика. Препараты коллоидного висмута, растворяясь в желудочном соке, образуют коллоидный раствор, который реаги-

рует с продуктами распада тканей в области язвы, в результате чего при $\text{pH} < 5$ образуется прочная пленка, защищающая дефект от воздействия соляной кислоты и пепсина. Кроме того, они стимулируют продукцию простагландинов, секрецию слизи и бикарбонатов. Обладают бактерицидным эффектом в отношении *Helicobacter pylori*, хорошо санируют слизистые оболочки.

НЛР. Препараты обычно хорошо переносятся, это обусловлено преимущественно местным действием. Из-за образования в кишечнике сульфида висмута стул может темнеть. Изредка отмечаются головная боль, головокружение, диарея. При длительном лечении в высоких дозах возможны резорбтивные эффекты (висмутовая энцефалопатия).

Взаимодействия с другими ЛС. Препараты коллоидного висмута уменьшают всасывание тетрациклина, препаратов железа. Эти ЛС с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противоподагрические средства, сахароснижающие препараты.

Сукральфат — комплексный алюминийсодержащий сульфатированный дисахарид.

Фармакокинетика. Препарат обладает в основном местным действием и практически не всасывается (биодоступность составляет примерно 2%).

Фармакодинамика. Сукральфат в кислой среде (при $\text{pH} < 4$) образует пастообразный полимер, обладающий очень высокой вязкостью. При его реакции с кислотой постепенно расходуется оксид алюминия, до тех пор, пока остатки октасульфата сахарозы полностью не освобождаются от Al^{3+} . Образующийся полианион формирует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (особенно в некротизированных участках), создавая прочный защитный слой.

НЛР. При приеме препарата возможен запор.

Взаимодействия с другими ЛС. При необходимости можно сочетать сукральфат с антацидами, но следует помнить, что при связывании большего количества соляной кислоты сукральфат не образует защитной пленки. Не следует назначать этот препарат совместно с тетрациклинами (нарушается их всасывание).

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E_1 .

Фармакокинетика. Препарат всасывается в ЖКТ (биодоступность более 80%). Связывание с белками плазмы крови — 85%. Подвергается

биотрансформации в печени с образованием фармакологически активной формы — мизопростоловой кислоты. Выводится почками (80%) и с желчью (15%).

Фармакодинамика. Мизопростол повышает устойчивость к повреждению слизистой оболочки, предупреждая ее некроз, что связано с увеличением продукции слизи в желудке; усиливает секрецию бикарбонатов, способствует стабилизации слизистого барьера, улучшает микроциркуляцию, обладает незначительным антисекреторным эффектом (подавляет базальную, ночную и стимулированную секрецию). Мизопростол иногда применяют как защитное средство при приеме препаратов, обладающих ulcerогенным эффектом (НПВС).

НЛР. Диарея, тошнота, рвота, метеоризм, боли в желудке, редко — кожная сыпь, отеки, сонливость, гипо- или гипертензия, кровотечения из половых путей.

Взаимодействия с другими ЛС. Антациды снижают биодоступность мизопростола, а магнийсодержащие антациды увеличивают риск развития диареи.

21.11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЛЬГИНАТОВ

Альгинаты — препараты, основным компонентом которых являются соли альгиновой кислоты. Альгиновая кислота и ее соли представляют собой полисахариды морских водорослей — молекулы D-маннуроновой и L-гулуруновой кислот, способных перекрестно сшиваться между собой и связывать ионы металлов.

Фармакодинамика. Альгинат натрия (Гевискон[®]) — активный компонент препаратов группы альгинатов, в кислой среде желудка быстро образует вязкий, невсасывающийся альгинатный гель. Путем образования углекислого газа из бикарбоната натрия, также входящего в состав препарата, альгинатный гель поднимается и удерживается на поверхности желудочного содержимого, образуя «альгинатный плот», имеющий нейтральные значения pH. Во время дуоденогастрального рефлюкса вязкость «альгинатного плота» ограничивает продвижение содержимого желудка в пищевод и предотвращает контакт его эпителия с соляной кислотой. Таким образом, показанием к применению препаратов, содержащих альгинат натрия, можно считать ГЭРБ. Структура «плота»

остается в желудке до 4 ч, в случае, если препарат принят через 30 мин после еды.

Н.П.Р. Не зарегистрировано.

Взаимодействие с другими ЛС. Не зарегистрировано.

21.12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОРВОТНЫХ И ПРОКИНЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

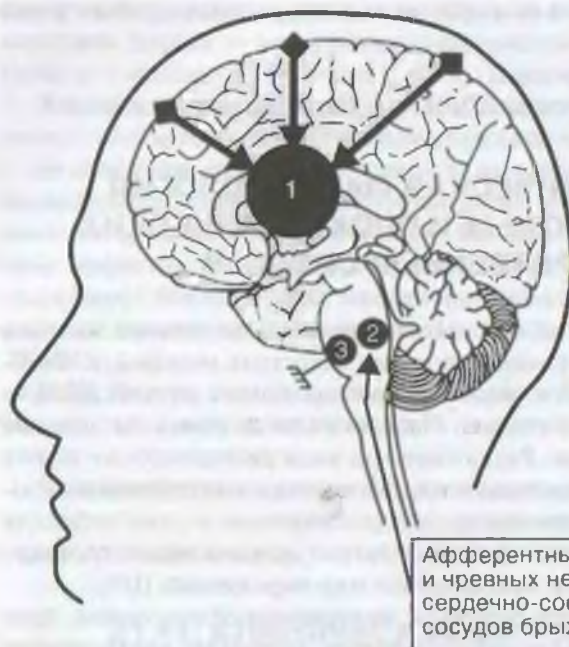
Рвота — рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот. В норме это физиологическая защитная реакция, с помощью которой происходит освобождение организма от токсических веществ, попавших в желудок. Патологическая рвота не связана с защитным механизмом. Различают три вида рвоты:

- токсического происхождения, связанная с накоплением экзогенных ядов или токсинов;
- рефлекторная, связанная с патологией органов пищеварения;
- центральная — при заболеваниях или поражениях ЦНС.

В реализации рвотного рефлекса, независимо от его генеза, принимают участие нейромедиаторы дофамин, гистамин, ацетилхолин, эндогенные опиаты, серотонин, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), субстанция P (рис. 21-4).

Противорвотные препараты (антиэметики) относятся к различным фармакологическим группам. Общее их свойство — блокада рвотного рефлекса воздействием на рвотный центр, рецепторы триггерной зоны или периферические рецепторы. Антиэметики применяют при патологических видах рвоты, а наиболее мощные из них — для ее профилактики и лечения при проведении химиотерапии и лучевой терапии злокачественных новообразований различной локализации, а также в послеоперационном периоде. Все препараты, рассматриваемые в данном разделе, обладают противорвотным эффектом.

Прокинетиками называют представителей различных фармакологических групп (чаще эти ЛС относятся к противорвотным препаратам) с различным механизмом действия, изменяющие пропульсивную активность ЖКТ и ускоряющие по нему пищевого комка. Препараты, обладающие прокинетическими свойствами (метоклопрамид, домперидон, итоприд), назначают при лечении ГЭРБ, функциональной диспепсии.



1. Высшие центры регуляции (кора, таламус, гипоталамус)

2. Рвотный центр (координирует афферентные сигналы, вызывает рвотный рефлекс; реагирует на нервные импульсы, но не на химические агенты)

3. Хеморецепторная триггерная зона (расположена снаружи гематоэнцефалического барьера; реагирует на химические агенты)

Афферентные сигналы блуждающих и чревных нервов (из ЖКТ, глотки, сердечно-сосудистой системы, сосудов брюжейки)

Рис. 21-4. Функциональные зоны центральной нервной системы, участвующие в развитии рвотного рефлекса

Классификация противорвотных и прокинетических препаратов

Средства, преимущественно блокирующие D_2 -допаминовые рецепторы, — метоклопрамид, домперидон, итоприд, галоперидол, лореперидол, тиэтилперазин.

Средства, преимущественно блокирующие $5HT_3$ -рецепторы, — ондансетрон, трописетрон, гранисетрон.

Средства, преимущественно блокирующие рецепторы нейрокинина-I субстанции P, — апрепитант.

Препараты, блокирующие H_1 -рецепторы и обладающие м-холинэргической активностью, — дименгидринат, гидроксизин, дифенгидрамин, прометазин и др.

Метоклопрамид

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро всасывается, время достижения C_{\max} в плазме крови составляет 30–120 мин.

Биодоступность — 60–80%. $T_{1/2}$ — 3–5 ч. Препарат проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выводится с грудным молоком, почками в течение первых 24 ч в неизмененном виде и в виде метаболитов (около 80% от однократно принятой дозы). Подвергается метаболизму в печени.

Фармакодинамика. Метоклопрамид обладает центральным действием, блокирующим D_2 -допаминовые рецепторы (ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру). Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела ЖКТ (в том числе тонус нижнего пищеварительного сфинктера). Повышает мышечный тонус желудка и кишечника, ускоряет опорожнение желудка, уменьшает гиперацидный стаз, препятствует дуоденогастральному и гастроэзофагеальному рефлюксу. Стимулирует перистальтику кишечника.

ПЛР. Со стороны ЦНС: усталость, головные боли, головокружение, ощущение страха, беспокойство, депрессия, сонливость, шум в ушах; в отдельных случаях (главным образом у детей) могут развиваться непроизвольные тикообразные подергивания мышц лица, шеи или плеч; возможно появление неврологических расстройств. Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия или гипертензия. Со стороны пищеварительной системы: запор, диарея, сухость во рту. Со стороны эндокринной системы: при длительном применении препарата могут возникать гинекомастия, галакторея или нарушения менструального цикла.

Взаимодействие с другими ЛС. Метоклопрамид уменьшает всасывание циметидина и дигоксина, увеличивает всасывание некоторых антибиотиков (тетрациклина, ампициллина), циклоспорина, препаратов лития, парацетамола, леводопы, бромокрипгина, снижает эффективность антихолинэстеразных препаратов, блокаторов H_2 -рецепторов, перголида[®], леводопы. Препарат может изменять фармакодинамический эффект трициклических антидепрессантов и усиливать действие этанола и лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС. При смешивании растворов метоклопрамида и витамина B_1 происходит разрушение витамина.

Домперидон

Фармакокинетика. После приема препарата внутрь домперидон быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность — около 15%. Пониженная кис-

лотность желудочного содержимого уменьшает абсорбцию домперидона. C_{max} достигается через 1 ч. Связывание с белками плазмы составляет 91–93%. Домперидон широко распределяется в тканях организма. В тканях мозга концентрация препарата небольшая. Домперидон подвергается интенсивному метаболизму в стенке кишечника и печени. $T_{1/2}$ составляет 7–9 ч. Препарат выводится через кишечник (66%) и почками (33%), в том числе в неизменном виде — 10 и 1% соответственно. При выраженной почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается.

Фармакодинамика. Домперидон блокирует периферические D_2 -допаминовые рецепторы, находящиеся в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, в результате чего усиливаются тонус и перистальтическая активность верхних отделов ЖКТ, возрастает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряется опорожнение желудка, улучшается антропододевальная координация.

НПР. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, и его применение редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых. Однако препарат стимулирует секрецию пролактина гипофизом, который находится вне гематоэнцефалического барьера, вызывая галакторею, гинекомастию, дисменорею. Могут возникать преходящие спазмы кишечника, сыпь, крапивница, головная боль, утомляемость. В настоящее время нет данных о повышении риска пороков развития у человека при применении домперидона. Препарат проникает в грудное молоко, но значение этого фактора для новорожденных неизвестно, и в период лактации применение домперидона не рекомендовано.

Взаимодействия с другими ЛС. При одновременном применении антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие домперидона. Антациды и ингибиторы желудочной секреции снижают биодоступность препарата. Предполагают, что при одновременном применении с домперидоном лекарственных препаратов, ингибирующих изофермент CYP3A4 (противогрибковые препараты группы азолов, антибиотики из группы макролидов, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон[®]), может увеличиваться концентрация домперидона в плазме. Возможно, что домперидон может влиять на всасывание препаратов с замедленным высвобождением или покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Итоприда гидрохлорид

Фармакокинетика. Итоприда гидрохлорид быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Относительная биодоступность

составляет 60%, что связано с эффектом «первого прохождения» через печень. Пища не оказывает влияния на биодоступность. После приема препарата внутрь C_{\max} достигается через 0,5–0,75 ч. $T_{1/2}$ составляет около 6 ч. Препарат связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) на 96%. Активно распределяется в тканях и обнаруживается в высоких концентрациях в почках, тонкой кишке, печени, надпочечниках и желудке. Проникает через гематоэнцефалический барьер в минимальных количествах. Выделяется с грудным молоком.

Подвергается активной биотрансформации в печени, по имеющимся данным, не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на изоферменты цитохрома P-450.

Фармакодинамика. Итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику ЖКТ путем антагонизма с допаминовыми D_2 -рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы; активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение. Препарат оказывает специфическое действие на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение; оказывает также противорвотный эффект путем взаимодействия с D_2 -рецепторами, расположенными в триггерной зоне.

НПР. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения. Со стороны эндокринной системы: повышение концентрации пролактина, гипекомастия. Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, тремор. Со стороны пищеварительной системы: диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха, повышение активности АСТ и АЛТ, гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина. Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия. С осторожностью препарат следует применять у пациентов, для которых появление холинергических побочных реакций (связанных с усилением действия ацетилхолина под влиянием итоприда гидрохлорида) может усугубить течение основного заболевания. Применение итоприда гидрохлорида при беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а ожидаемая польза для матери перевешивает возможный риск для плода или ребенка.

Взаимодействие с другими ЛС. Метаболическое взаимодействие с ними итоприда гидрохлорида вряд ли возможно, так как препарат не биотрансформируется с помощью изоферментов системы цитохрома P-450. При одновременном применении итоприда гидрохлорида с варфарином, диазепамом, диклофенаком, тиклопидином, нифедипином и нитроглицерином[®] изменений связывания итоприда гидрохло-

рида с белками не наблюдалось. Препарат усиливает моторику желудка и может влиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Антихолинергические средства могут ослабить эффект итоприда.

Ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон

Ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон (китрил*) — наиболее мощные противорвотные препараты, применяющиеся для профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении цитостатической химио- и лучевой терапии, а также послеоперационной тошноты и рвоты.

Фармакокинетика. Препараты хорошо всасываются из ЖКТ. Биотрансформируются в печени, подвергаются выраженному эффекту «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы крови — 65–76%. $T_{1/2}$ препаратов обычно составляет 4 ч (ондансетрон), 6 ч (тропisetрон и гранisetрон).

Фармакодинамика. Препараты тормозят развитие рвотного эффекта, селективно блокируя серотониновые 5-HT_3 -рецепторы, расположенные в ЦНС и слизистой оболочке ЖКТ.

Н.ПР. Со стороны ЦНС: головные боли, иногда бессонница, тревога, беспокойство, сонливость, слабость, преходящие нарушения зрения.

Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, редко — анафилактические реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, боль в груди, повышение или снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: запор, диарея, боли в животе, изжога, изменение вкусовых ощущений, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови.

Взаимодействия с другими ЛС. Из-за того, что перечисленные препараты подвергаются биотрансформации в печени с участием изоферментов цитохрома P-450, лекарственные взаимодействия возможны, но в настоящее время эта проблема изучена недостаточно.

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

22.1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Хронический гепатит — воспалительное заболевание печени различной этиологии продолжительностью более 6 мес, сопровождающееся некрозом гепатоцитов.

Эпидемиология, этиология и патогенез. Хронический вирусный гепатит обычно развивается как осложнение острого вирусного гепатита (см. гл. 30). Переходу острого гепатита в хронический способствуют: несвоевременная диагностика, неэффективное лечение, нарушение питания, злоупотребление алкоголем, раннее начало физической деятельности после перенесенного заболевания. Однако даже при исключении всех вышеперечисленных факторов вирусный гепатит в 5% случаев переходит в хронический.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом в разных странах составляет от 0,1 до 8%. Возбудителями заболевания становятся вирусы гепатита разных типов (А, В, С, Е, D), чаще вирусы гепатита В и С. Однако вызывать гепатит могут и другие виды вирусов [арбовирусы, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса, Коксаки].

Другим важным фактором развития хронического гепатита считают воздействие на печень токсичных веществ, в том числе алкоголя и некоторых ЛС. На фоне злоупотребления алкоголем хронический гепатит развивается в 50–80% случаев.

Наиболее тяжелые формы лекарственных гепатитов, с некрозами печеночной паренхимы, могут возникать в результате применения метилдопы, изониазида, рифампицина, парацетамола, изафенина, ниламида, метотрексата, галотана, нитрофурантоина и фениитоина. Менее тяжелые формы острых лекарственных гепатитов вызывают антибиотики (левомецетин, тетрациклин, гентамицин, цепорин®), другие антибактериальные средства (сульфасалазин, ко-тримоксазол),

препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (непрямые антикоагулянты, индерал[®], хинидин), салуретики (дихлотиазид, этакриновая кислота), психотропные средства (имизин, amitриптилин, клозепид[®], диазепам, карбамазепин), НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон), противоязвенные препараты (циметидин, ранитидин), а также триамазол, йодсодержащие контрастные вещества и другие ЛС.

Классификация хронического гепатита отражает активность его течения (персистирующей, активной), этиологию (вирусный, лекарственный, аутоиммунный, алкогольный) и особенности патогенеза (при холестатическом гепатите преобладают симптомы холестаза).

Симптомокомплекс. В половине случаев хронический гепатит остается бессимптомным или протекает с минимальными проявлениями. Наиболее типичными симптомами хронического гепатита считают:

- астеновегетативный синдром (связан с нарушением дезинтоксикационной функции печени) — общая слабость, повышенная утомляемость, тахикардия, снижение памяти и интереса к окружающему;
- диспепсический синдром — снижение аппетита, изменение вкуса, горечь во рту, отрыжка, рвота, метеоризм, тупая ноющая боль в правом подреберье, диарея; при хроническом алкоголизме — снижение толерантности к алкоголю;
- холестатический синдром — кожный зуд, желтуха, окрашивание мочи в темный цвет, обесцвечивание кала;
- гепатомегалию, спленомегалию¹ (чаще при активной форме гепатита);
- изменения кожи: желтушность, зуд, угри, крапивница, сосудистые звездочки (телеангиэктазии), красноватые, так называемые «печеночные» ладони;
- цитолитический² синдром и печеночно-клеточная недостаточность с изменением лабораторных показателей.

Течение и тяжесть заболевания. Хронический гепатит может быть персистирующим, непрерывно рецидивирующим, активным и приводить к тяжелым нарушениям функции печени.

¹ Гепатомегалия — увеличение размеров печени, спленомегалия — увеличение размеров селезенки.

² Связанный с гибелью клеток печени.

- У больных с хроническим гепатитом В всегда обнаруживается австралийский антиген¹. Вне обострения клинических проявлений может и не быть, кроме увеличения печени. Это доброкачественная форма заболевания, но больных считают вирусоносителями. Печеночные пробы (табл. 22-1) изменены незначительно, на поздних стадиях изменяются белковые фракции крови.
- Активный гепатит может быть не связан с вирусным гепатитом, сопровождается яркой клинической картиной: лихорадкой, желтушностью, спленомегалией, тромбоцитопенией, повышением активности печеночных трансаминаз (см. табл. 22-1), повышением титра иммуноглобулинов.

Диагноз и методы обследования. Диагностическим стандартом хронического гепатита считают данные морфологического исследования пункционной биопсии печени. Получить биоптат можно под местной анестезией, при помощи иглы. Первоначальная диагностика хронического гепатита основана на данных анамнеза заболевания, объективного обследования, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования.

При сборе анамнеза выявляют характерные жалобы, особое внимание уделяют этиологическим факторам (перенесенному ранее вирусному гепатиту, злоупотреблению алкоголем) и фармакологическому анамнезу.

Данные объективного обследования зависят от преобладающего симптомокомплекса, вида и тяжести хронического гепатита.

При осмотре отмечают наличие печеночных знаков: «печеночные» ладони, желтушность кожи и слизистых оболочек, телеангиэктазии (сосудистые звездочки), увеличение печени.

Лабораторные методы исследования включают в себя общий анализ крови (увеличение СОЭ, лейкопения, тромбоцитопения, иногда анемия), биохимический анализ крови (см. табл. 22-1).

Печеночно-клеточная недостаточность развивается на фоне цирроза печени и проявляется снижением концентрации альбумина и других белков плазмы крови (трансферрина, факторов свертывания крови, фибриногена), а также ряда веществ, синтезирующихся в печени. У больных нарушаются процессы свертывания крови, транспорт и метаболизм ряда ЛС.

¹ Обозначается как HbS-Ag — лабораторный маркер вирусного гепатита В.

Таблица 22-1. Лабораторные маркёры при заболеваниях печени

Название	Локализация и функция	Клиническое значение
Аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа	Локализуются в цитоплазме гепатоцитов. Активно поступают в кровь при их гибели	Неспецифические маркёры повреждения гепатоцитов (цитоллиза). Значительное увеличение активности этих ферментов в крови отмечается при остром гепатите и травмах печени, умеренное — при хроническом гепатите и циррозе печени, незначительное — при раке печени
Глутаматдегидрогеназа	Локализуется в митохондриях гепатоцитов. Появляется в крови при повреждении митохондрий, например при интоксикации алкоголем	Маркёр алкогольного хронического гепатита
γ -Глутаматтранспептидаза, щелочная фосфатаза	Локализуются на поверхности мембран гепатоцитов	Маркёры холестаза и рака печени
Иммуноглобулин G	Фактор гуморального иммунитета	Увеличение концентрации IgG отмечается при аутоиммунном хроническом гепатите
Билирубин	Продукт метаболизма гема (железосодержащая часть молекулы гемоглобина)	Концентрация билирубина повышается при нарушении метаболизма в гепатоцитах, холестазах, а также при некоторых формах анемии

Большое значение для диагностики имеет иммунологическое исследование сывороточных маркёров вирусного гепатита, например австралийского антигена (HbsAg), анти-HCV, РНС HCV и др.

Дополнительную информацию дают инструментальные методы исследования.

- УЗИ печени (при хроническом гепатите выявляют изменения размеров и плотности органа).
- Сцинтиграфия печени: отчетливые изменения (увеличение размеров печени, снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата, неравномерность его распределения в печени) регистрируют у 80% больных хроническим гепатитом.
- ЭГДС или рентгеноскопия пищевода: у 15% пациентов обнаруживают признаки язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Необходимо устранить повреждающий этиологический фактор — алкоголь, гепатотоксичные ЛС и обеспечить адекватную диету. При обострении показана госпитализация, постельный режим.

Патогенетическое лечение зависит от стадии и активности болезни и включает в себя применение глюкокортикоидов и цитостатиков. Курс занимает несколько месяцев, дозы ЛС снижают постепенно и через 2–3 мес переходят на поддерживающие дозы.

Больным с хроническим гепатитом вирусной этиологии показано противовирусное лечение (см. гл. 30); основной препарат — α -интерферон, который оказывает иммуномодулирующий и противовирусный эффекты, а также аналоги нуклеозидов и нуклеотидов. Показания к назначению противовирусных препаратов:

- признаки репликации вирусов гепатита В, С, D;
- высокий уровень АЛТ;
- впервые выявленное заболевание;
- заболевание в зрелом возрасте;
- отсутствие цирроза печени.

Дозы и схемы лечения зависят от активности процесса и типа вируса. Наилучший эффект отмечают у женщин и больных с коротким анамнезом болезни.

Холестатический синдром купируют назначением адсорбентов желчных кислот (колестирамин[®], алипиодон), других адсорбентов (лигнин гидролизный), а также препаратов желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота, хенофальк[®]); гемо- и плазмосорбцией¹.

¹ Экстракорпоральные (т.е. вне организма больного) методы очистки крови от токсинов.

Симптоматическое лечение при развитии печеночной недостаточности включает в себя введение белковых препаратов (альбумин человека), факторов свертывания крови (свежезамороженная плазма, криопреципитат*), экстракорпоральную детоксикацию.

Лечение заболеваний печени также включает в себя назначение гепатопротекторов. Однако о клинической эффективности ЛС этой группы существуют различные мнения.

22.2. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени — хроническое заболевание с дистрофией и некрозом печеночной паренхимы, развитием усиленной регенерации с диффузным преобладанием стромы, прогрессирующим развитием соединительной ткани, полной перестройкой дольковой структуры, с нарушением микроциркуляции и постепенным развитием портальной гипертензии.

Этиология и патогенез. Цирроз печени — распространенное заболевание, в подавляющем большинстве случаев развивается после хронического гепатита.

Причинами развития циррозов могут быть: вирусный гепатит, хроническая алкогольная и лекарственная интоксикация, холестаз, хронические инфекции (туберкулез, сифилис, бруцеллез). Происхождение заболевания связано с длительным воздействием этиологического фактора на печень и нарушениями кровообращения. Разрастание соединительной ткани в виде тяжей и рубцов изменяет нормальную архитектонику печени, что ведет к сдавлению ее сосудов, нарушению нормального кровоснабжения печеночных клеток; гипоксия способствует дальнейшим нарушениям нормального протекания окислительно-восстановительных ферментных реакций в печеночной ткани, усиливает дистрофические изменения и, способствуя прогрессированию процесса, создает порочный круг.

Классификация.

- По клинической картине (с учетом этиологии):
 - вирусный;
 - алкогольный;
 - токсический (лекарственный);
 - холестатический;
 - алиментарный.
- По морфологическим признакам:
 - мелкоузловой (в основном соответствует портальному циррозу),

- крупноузловой (соответствует постнекротическому циррозу);
- смешанный;
- билиарный (первичный и вторичный).

Течение и тяжесть заболевания. Циррозы печени обычно имеют тенденцию к прогрессированию. Однако в одних случаях прогрессирование болезни происходит быстро и на протяжении нескольких лет приводит к гибели больного — активный прогрессирующий процесс. Чаще всего он характеризуется чередованием периодов обострения (с большей выраженностью морфологических и биохимических изменений) и периодов ремиссий, когда самочувствие больного и многие лабораторные показатели значительно улучшаются. В других случаях отмечается замедленное течение болезни (десятки лет) с резко выраженными признаками активности — неактивный цирроз. В этом случае ремиссии могут быть очень длительными (несколько лет), периоды обострения болезни четко не дифференцируются или возникают редко (после значительных нарушений в диете, на фоне тяжелых инфекционных заболеваний).

По наличию и выраженности клинических проявлений различают декомпенсированные и компенсированные циррозы. При компенсированном циррозе печени жалобы могут отсутствовать или он может протекать с незначительными симптомами и быть выявлен случайно при обследовании. При декомпенсированном циррозе отмечают быстрое нарастание симптомов и изменение лабораторных показателей.

Симптомокомплекс. Клинические проявления зависят от вида цирроза, стадии болезни (компенсированная или декомпенсированная) и степени активности патологического процесса.

Основными клиническими признаками цирроза печени, позволяющими отличить его от гепатитов и других поражений этого органа, считают наличие увеличенной плотной печени и селезенки (в запущенных случаях размеры печени могут быть меньше нормы), асцит¹ и другие признаки портальной гипертензии.

¹ Асцит — накопление жидкости в брюшной полости. В организме человека вся кровь, поступающая от желудка и кишечника через портальную вену, поступает в печень, а затем через печеночную вену — в центральный кровоток. При заболеваниях печени и главным образом при циррозе давление в портальной вене повышается (портальная гипертензия). Это состояние сопровождается увеличением размеров селезенки, скоплением жидкости в брюшной (реже и в плевральной) полости, расширением вен пищевода (венозное сплетение пищевода объединено как с системной портальной веной, так и с верхней полой веной, и через него может осуществляться «сброс» крови из портальной системы в общий кровоток при нарушениях оттока по портальной вене).

Синдром портальной гипертензии — симптомокомплекс, характеризующийся повышением давления в бассейне воротной вены, асцитом, спленомегалией. Затруднение кровотока в воротной вене приводит к расширению ее анастомозов, возникает варикозное расширение вен пищевода и желудка, геморроидального сплетения, расширяются поверхностные вены, расходящиеся в разные стороны от пупка (симптом головы медузы). Вследствие застоя крови, повышения давления в воротной вене, а также гипоальбуминемии образуется асцит, увеличивается селезенка.

Характерно появление боли в области печени, причиной которой становится увеличение печени и растяжение ее капсулы. Развитие цирроза сопровождается явлениями диспепсического, астеновегетативного, геморрагического и холестатического синдрома.

Осложнения цирроза печени: печеночная энцефалопатия с развитием печеночной комы, желудочно-кишечные кровотечения, развитие рака печени (цирроз — рак).

Диагноз и методы обследования. Диагностическим стандартом при циррозе печени считают данные морфологического исследования пункционной биопсии печени. Кроме этого, первоначальная диагностика основана на данных анамнеза заболевания, объективных, инструментальных и лабораторных методах исследования.

При осмотре на коже выявляют сосудистые «звездочки» до 0,5–1 см в диаметре (телеангиэктазии — участки локального расширения сосудов), эритему ладоней, для мужчин характерно исчезновение волосяного покрова на туловище. У больных с синдромом портальной гипертензии осмотр выявляет увеличение размеров живота (асцит) и расширение подкожных вен на поверхности передней брюшной стенки.

Дополнительную информацию предоставляют *инструментальные методы исследования*.

УЗИ печени (изменения размеров структуры и плотности органа, а также расширение портальной вены), радионуклидное исследование печени позволяют выявить накопления радиофармпрепарата, при ЭГДС или рентгеноскопии пищевода у больных выявляют расширение вен пищевода, компьютерная томография дает информацию о плотности, гомогенности печени, характеристике ее кривой, размерах селезенки, диаметре воротной вены, наличии асцита.

Лабораторные исследования: при клиническом исследовании крови у больных обычно выявляют анемию, лейкопению, тромбоцитопению и увеличение СОЭ, биохимический анализ крови позволяет

выявить повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТФ), щелочной фосфатазы, гипербилирубинемии, снижение концентрации альбуминов. В общем анализе мочи в больших количествах обнаруживают уробилин, билирубин.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Тактика лечения при циррозе печени определяется следующими факторами:

- этиологией;
- стадией заболевания (степень компенсации);
- степенью воспалительной активности (неактивный, с умеренной или выраженной степенью активности);
- наличием и характером сопутствующих осложнений.

В настоящее время не существует ЛС, способных существенно влиять на исход цирроза печени. Лечение больных с различными формами циррозов печени в стадии компенсации состоит в предупреждении дальнейших повреждений печени, калорийном, полноценном диетическом питании с достаточным содержанием в пище белка и витаминов, установлении режима питания в течение дня (4–5 раз). Запрещены алкогольные напитки.

В период декомпенсации лечение проводят в стационаре. Назначают диетотерапию, глюкокортикоиды, витамины группы В. Глюкокортикоиды противопоказаны при циррозах печени, осложненных расширением вен пищевода, и сочетании цирроза с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагитом.

Для профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных с портальной гипертензией широко распространено хирургическое лечение — наложение дополнительных портокавальных анастомозов, способствующих снижению давления в воротной, следовательно, и в пищеводных венах.

Возникновение острого пищеводного кровотечения при циррозе печени требует неотложной госпитализации больного в хирургический стационар и проведения экстренных мероприятий для остановки кровотечения.

При неактивном циррозе с признаками печеночной недостаточности назначают гепатопротекторы. При активном циррозе препарат не назначают из-за того, что он может повысить сенсibilизацию к печеночной ткани и способствовать еще большей активизации процесса.

Одним из симптоматических средств считают лактулозу.

Контроль безопасности лечения. При длительном приеме лактулозы (более 6 мес) необходим контроль концентрации K^+ , Cl^- и CO_2 в плазме крови. При появлении диареи лечение отменяют. Применение

диуретиков у больных циррозом печени требует периодического мониторингования электролитного состава крови.

22.3. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени (АБП) — группа заболеваний (стеатоз печени, острый и хронический алкогольный гепатит и алкогольный цирроз печени), объединенных общей этиологической причиной — повреждающим действием алкоголя.

Эпидемиология. АБП, так же как и вирусный гепатит, относят к числу наиболее широко распространенных заболеваний печени. Только в США ежегодно регистрируют более 13 000 смертей, обусловленных повреждающим действием алкоголя на печень, а общее число больных, по эпидемиологическим оценкам, превышает несколько миллионов.

Этиология и патогенез. Повреждающее влияние алкоголя на клетки печени было доказано еще в конце XVIII века. Риск поражения печени имеет дозозависимый характер и зависит от степени «напряжения» ферментных систем печени, метаболизирующих алкоголь (см. гл. 4). Риск развития АБП значительно увеличивается при употреблении более 80 г чистого этанола в сутки (вид алкогольного напитка значения не имеет) на протяжении не менее 5 лет. Однако среди людей, злоупотребляющих алкоголем, окончательная стадия АБП — цирроз развивается только в 10–15% случаев, а примерно у 1/3 лиц, регулярно принимающих алкоголь, изменения печени отсутствуют, что отражает существенный генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя (см. гл. 9). Женщины и представители некоторых национальностей (например, народности Крайнего Севера), у которых активность алкогольдегидрогеназы в целом ниже, более чувствительны к токсическому действию алкоголя. Развитие АБП вовсе не однозначно алкоголизму, обычно существует не столько зависимость, сколько определенный стиль жизни, связанный с регулярным употреблением алкогольных напитков.

Основным механизмом повреждения печени считают токсическое действие ацетальдегида (усиление перекисного окисления липидов, нарушение окислительных процессов в митохондриях; подавление репарации ДНК; стимуляция синтеза коллагена).

АБП протекает в несколько стадий, каждая из которых имеет специфическую морфологическую картину.

- Жировая дистрофия (стеатоз печени). Сопровождается появлением жировых включений и повреждением митохондрий гепатоцитов.
 - Алкогольный гепатит. Сопровождается дистрофическими и воспалительными изменениями ткани печени. Появляются участки некроза печеночной ткани и признаки фиброза. Морфологическим маркёром алкогольного гепатита считают обнаружение в клетках печени телец Мэллори.
 - Цирроз (при АБП характерен мелкоузловой цирроз) отражает регенеративные процессы: образующиеся при этом узлы призваны заменить поврежденную ткань. Формирование узлов происходит относительно медленно (часто в течение многих лет). Процесс сопровождается холестазом и нарушением внутрипеченочной циркуляции (портальная гипертензия; см. выше).
- Симптомокомплекс.** АБП не имеет собственных симптомов, например цирроз печени у больного АБП клинически очень трудно отличить от цирроза вирусной природы.

Стеатоз печени у большинства больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании. Возможны симптомы диспепсии или тупая боль в правом подреберье. При пальпации печень несколько увеличена, гладкая. На этой стадии заболевания не отмечается значимых отклонений биохимических показателей и данных дополнительных исследований. Изменения в печени лучше всего выявляют при УЗИ.

Острый алкогольный гепатит обычно развивается после эпизода злоупотребления алкоголем или запоя. Заболевание может сопровождаться быстрым развитием желтухи, болями в правом подреберье. Острый гепатит может приобрести фульминантное течение и привести к смерти больного на фоне печеночной недостаточности.

Развитие острого гепатита сопровождается повышением активности печеночных трансаминаз в крови, увеличением печени (поверхность печени при пальпации гладкая или бугристая, если острый гепатит возник у больного циррозом).

Для хронического алкогольного гепатита характерны менее выраженные симптомы с изменениями биохимических показателей.

Цирроз сопровождается гепатоспленомегалией, при его декомпенсации возможно развитие асцита, гидроторакса, отеков, кровотечений. Асцит у больных алкогольным циррозом появляется обычно раньше, чем при циррозе вирусной этиологии.

Течение и тяжесть заболевания. Больные обычно обращаются с жалобами только после появления признаков острого алкогольного

гепатита (желтуха) или цирроза (желтуха, асцит). Течение заболевания во многом зависит от того, продолжает ли больной злоупотреблять алкоголем. В последнем случае АБП быстро прогрессирует.

Диагноз и методы обследования. Стандартом диагностики АБП считают биопсию печени, которая позволяет подтвердить наличие поражения и алкогольную этиологию патологического процесса. Кроме того, используют неинвазивные методы: УЗИ, сцинтиграфию печени, биохимические исследования крови.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. В первую очередь больному необходимо полностью прекратить употребление алкоголя. При алкогольной зависимости пациенту может потребоваться помощь нарколога. Во многих случаях отказ от алкоголя приводит к обратному развитию патологических изменений в печени (стеатоза и гепатита).

Необходимо полноценное питание с достаточным количеством витаминов.

Больным с тяжелым алкогольным гепатитом показаны глюкокортикоиды (короткий курс лечения метилпреднизолоном), что позволяет снизить смертность почти в 2 раза. Влияние глюкокортикоидов на выживаемость сохраняется в течение года, но на фоне прогрессирования цирроза печени эффективность препаратов уменьшается.

Для лечения хронических форм АБП применяют фосфолипиды. При развитии цирроза единственным эффективным методом лечения считают трансплантацию печени. Симптоматическое лечение включает в себя диету, прием лактулозы и гепатопротекторов.

22.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Хронический холецистит — воспалительное заболевание стенки желчного пузыря с нарушением циркуляции желчи или наличием в нем камней.

Эпидемиология. Частота заболевания составляет 6–7 случаев на 1000 населения; женщины болеют в 3–4 раза чаще мужчин.

Этиология и патогенез. Основной причиной холецистита считают условно-патогенную флору, чаще грамотрицательную: кишечную палочку (40%), стафилококки (15%), энтерококки (15%), стрептококки (10%), протей (2%), дрожжевые грибы (2%), синегнойную палочку, шигеллы, протозойную инфекцию, смешанную инфекцию (2%). Пути попадания микрофлоры в желчный пузырь различны: гематогенный (с током крови), лимфогенный (через систему лимфатических

сосудов) или контактный (из общего желчного или внутрипеченочных протоков).

Предрасполагающие факторы заболевания — застой желчи и повреждение стенок желчного пузыря.

Хронический холецистит часто связан с паразитарной инфекцией (описторхоз, фасциолез, лямблиоз, аскаридоз).

Симптомокомплекс. Основным симптомом считают боль в правом подреберье, возможна иррадиация в правую лопатку, правую половину грудной клетки, ключицу, поясницу.

Боли провоцируются обильной, жирной, острой пищей, газированными напитками, психоэмоциональным напряжением.

Диспепсический синдром проявляется тошнотой, рвотой, отрыжкой, горечью во рту по утрам, изменением аппетита, плохой переносимостью некоторых видов пищи (жиров, алкоголя, уксуса). Рвота не приносит облегчения.

При обострении хронического холецистита возникает гипертермия, нарушение функций кишечника (вздутие живота, запор).

При закупорке желчных протоков возникает холестатический синдром, развивается механическая желтуха.

При прогрессировании холецистита и неадекватном лечении возможно развитие осложнений: холангита¹, перфорации желчного пузыря, водянки и эмпиемы желчного пузыря, образования камней.

Диагноз и методы обследования. Для постановки диагноза важны характерные жалобы, болезненность при пальпации живота в проекции желчного пузыря (симптом Ортнера).

УЗИ считают наиболее информативным и доступным методом выявления патологии желчного пузыря. Кроме того, используют холецистографию, ретроградную панкреатохолангиографию. С помощью этих методов можно выявить неравномерность, извитость, изменения пузырного протока, перегибы, расширения желчного пузыря, оценить моторику желчевыводящих путей. Компьютерную томографию и лапароскопию применяют в диагностически неясных случаях.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. При обострении показана госпитализация, в период ремиссии возможно амбулаторное лечение.

Рекомендуется диета с исключением жареных, копченых продуктов, газированных напитков, специй, холодных закусок. Питание должно быть дробным.

Назначают антибактериальные препараты (см. гл. 29).

¹ Холангит — воспаление желчных протоков.

При обострении, сопровождающемся болями, назначают спазмолитики (платифиллин, атропин, баралгин, пинаверия бромид, мебеверин).

Холецистэктомия показана при длительном неэффективном консервативном лечении, «отключенном» желчном пузыре или его резкой деформации, присоединении панкреатита и холангита.

22.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

В группу гепатопротекторных средств включены препараты, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов, усиливающие их детоксицирующие функции, а также способствующие восстановлению функций печени после воздействия повреждающих факторов (например, алкогольной интоксикации).

К гепатопротекторам (избирательно влияют на печень) относят препараты расторопши пятнистой (легалон[▲], силибор[▲]), адеметионин (гептрал[▲]), урсодезоксихолевую кислоту, эссенциальные фосфолипиды (эссенциале Н[▲]), комплексные препараты: комплекс фосфолипидов и глицирризиновой кислоты (фосфоглив[▲]).

Действующее начало препаратов расторопши пятнистой — флавоноиды, обладающие антиоксидантной активностью (связывают свободные радикалы, подавляют перекисное окисление липидов), стимулирующие синтез рибосомальной РНК и белка, стабилизирующие клеточные мембраны.

Показания к применению. Токсические повреждения печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени) и их профилактика. Хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексного лечения). Состояния после инфекционного и токсического гепатита.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Силибинин

Фармакокинетика. Абсорбция препарата низкая и медленная (период полужизни — 2,2 ч), подвергается биотрансформации в печени путем конъюгации. $T_{1/2}$ — 6 ч. Выводится преимущественно с желчью, в форме глюкуронидов и сульфатов. Не кумулирует в организме. Для препарата характерна энтеропеченочная циркуляция.

Фармакодинамика и механизм действия. Силибинин[▲] взаимодействует со свободными радикалами в печени и переводит их в менее

токсичные соединения, прерывая процесс перекисного окисления липидов; препятствует дальнейшему разрушению клеточных структур, стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию клеток печени. Тормозит проникновение в клетку некоторых гепатотоксических веществ (яды гриба бледной поганки). Клинически действие проявляется улучшением общего состояния больных с заболеваниями печени, уменьшением субъективных жалоб, улучшением лабораторных показателей (снижение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, концентрации билирубина).

Длительное применение силибинина* достоверно увеличивает выживаемость больных циррозом печени.

НПР. Аллергические реакции, редко — послабляющее действие.

Адеметионин (гептрал*)

Адеметионин относится к донорам метильных групп в реакциях трансметилирования.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 5%, при внутримышечном введении — 95%, время достижения максимальной концентрации — 2–6 ч. Связь с белками плазмы незначительная, препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Независимо от пути введения отмечено значительное увеличение концентрации в спинномозговой жидкости. Подвергается биотрансформации в печени. $T_{1/2}$ — 1,5 ч. Выводится почками.

Фармакодинамика. Адеметионин активизирует реакции транссульфурирования, например, при синтезе цистеина, таурина, глутатиона. Обладает гепатопротекторной активностью, что проявляется у больных циррозом повышением содержания глутамина в печени, увеличением концентрации цистеина и таурина в плазме крови.

При назначении препарата необходим систематический контроль концентрации остаточного азота в крови. В связи с тонизирующим эффектом препарат не рекомендуют принимать перед сном.

НПР. Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции.

Урсодезоксихолевая кислота

Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое действия.

Фармакокинетика. Абсорбция из тонкой кишки высокая (около 90%). Проникает через плацентарный барьер. C_{max} при приеме внутрь 50 мг через 30, 60, 90 мин составляет 3,8; 5,5 и 3,7 ммоль/л соответственно. T_{max} — 1–3 ч. Связь с белками плазмы высокая. Подвергается био-

трансформации в печени (клиренс при «первичном прохождении» через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Выводится на 50–70% через кишечник.

Фармакодинамика. Встраивается и стабилизирует мембрану гепатоцита, защищая от повреждающего действия солей желчных кислот, снижая их цитотоксический эффект. При холестазах активизирует Ca^{2+} -зависимую альфа-протеазу, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой), конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, стимулирует образование и выделение желчи.

Показания к применению. Первичный билиарный цирроз (симптоматическая терапия), растворение мелких и средних холестериновых камней при функционирующем желчном пузыре.

НЛР. Кальцинирование желчных камней, повышение активности «печеночных» трансаминаз, аллергические реакции (крапивница), диарея, тошнота; преходящая декомпенсация билиарного цирроза печени, исчезающая после отмены препарата.

Эссенциале Н^а

Содержит эссенциальные фосфолипиды (основные элементы в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл печени) в комплексе с витаминами группы В, никотиновой и пантотеновой кислотами.

Фармакодинамика и механизм действия. Эссенциале Н^а улучшает функциональное состояние гепатоцитов путем нормализации липидного и белкового обменов, повышения детоксицирующей функции печени, восстановления структуры клеточной мембраны, нормализации фосфолипидзависимых ферментных систем.

НЛР. Тошнота, гастралгия, аллергические реакции.

Фосфоглив^а

Включает два активных компонента: эссенциальные фосфолипиды и глицирризиновую кислоту.

Фармакодинамика. Фосфоглив^а оказывает мембраностабилизирующее, гепатопротекторное и противовирусное действия. Глицирризиновая кислота потенцирует действие фосфолипидов, эндогенных глюкокортикоидов, подавляет репродукцию вирусов путем стимуляции продукции интерферонов.

Показания к применению. Острый и хронический гепатит (вирусный гепатит В, С), цирроз печени, жировой гепатоз и другие дегенеративные поражения печени, лекарственные и алкогольные поражения печени.

НЛР. Аллергические реакции (кожная сыпь).

22.6. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Лактулоза

Фармакодинамика. Угнетает образование азотсодержащих токсинов в проксимальном отделе толстой кишки. Снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25–50% и уменьшает выраженность гепатогенной энцефалопатии, улучшает психическое состояние и нормализует электроэнцефалограмму.

НЛР. Метеоризм, тошнота, диарея, при длительном приеме — нарушение водно-электролитного баланса.

Спиронолактон

Фармакодинамика. При циррозе печени спиронолактон назначается для коррекции вторичного гиперальдостеронизма — состояния, возникающего при отечных состояниях (в данном случае, асците) и связанного с избыточной продукцией альдостерона в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы. Подробнее о препарате написано в главе 15.

Препараты альбумина

Фармакодинамика. Препараты альбумина применяются для коррекции нарушений белково-синтетической функции печени (гипоальбуминемия).

НЛР. Аллергические реакции, диспепсия, лихорадка, покраснение лица, одышка, снижение артериального давления, тахикардия, боли в поясничной области.

22.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛЧЕГОННЫХ СРЕДСТВ

Холеретики (стимулируют образование желчи).

• **Истинные** (увеличивают секрецию желчи и желчных кислот):

– содержащие желчные кислоты: холезим[▲], холагол[▲] и др.;

– синтетические: цикловалон, осальмид;

– растительного происхождения: мята перечная[▲], пижмы обыкновенной цветки, шиповника плоды.

• **Гидрохолеретики** (увеличивают водный компонент желчи): валериана[▲], натрия салицилат, минеральные воды.

Холекинетики (повышают тонус желчного пузыря и снижают тонус желчных путей): магния сульфат, сорбитол, ксилит[○], берберин[▲], холе-

цистокинини[®], облепихи масло и оливковое масло, м-холинолитики, эуфиллин.

Холеретики противопоказаны при выраженном воспалении желчного пузыря и желчных протоков, гепатитах, дуоденальной и билиарной гипертензии.

Холеретики лучше назначать в фазе ремиссии и в сочетании с ферментными препаратами, а при гипокинетической дискинезии лучше применять в сочетании с холекинетиками.

Холензим*

Фармакодинамика. Комбинированный препарат, оказывает желчегонное действие. Пищеварительные ферменты (трипсин, амилаза, липаза) и желчь облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что способствует их более полному всасыванию в тонкой кишке. Улучшает функциональное состояние ЖКТ, нормализует процесс пищеварения.

Показания к применению. В качестве желчегонного и пищеварительного ферментного средства при заболеваниях и функциональных расстройствах ЖКТ: хроническом гепатите, хроническом холецистите, панкреатите, метеоризме, диарее неинфекционного генеза. Для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальными функциями ЖКТ в случае погрешностей в питании (употребление жирной пищи, переедание, нерегулярное питание), при нарушениях жевания, малоподвижном образе жизни и длительной иммобилизации.

Противопоказания. Гиперчувствительность, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, обтурационная желтуха.

НПР. Аллергические реакции (чиханье, слезотечение, покраснение кожи, кожная сыпь).

Осальмид

Фармакодинамика. Желчегонное средство. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Усиливает образование и выделение желчи, снимает спазм гладких мышц желчных путей и сфинктера общего желчного протока, снижает концентрацию ХС и билирубина в крови.

Осальмид рекомендовано сочетать с антибактериальными препаратами при острых воспалительных процессах в желчных путях и желчном пузыре; при сильных спазмах и сопровождающих их болях целесообразно назначать одновременно холиноблокаторы и другие спазмолитические средства.

Показания к применению. Хронический холецистит, холангит, холелитиаз, холецистогепатит, для усиления желчеотделения перед дуоденальным зондированием.

Противопоказания. Острый гепатит, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, обтурационная желтуха.

НПР. Диарея, аллергические реакции.

22.8. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит — прогрессирующее заболевание поджелудочной железы с признаками острого воспалительного процесса во время обострения, постепенным замещением паренхимы соединительной тканью и развитием недостаточности экзо- и эндокринной функции органа.

Этиология и патогенез. Одним из основных этиологических факторов считают алкоголь (употребление алкогольных напитков ежедневно более 20 г в пересчете на этанол), прием ЛС (азатиоприн, гидрохлортиазид, фуросемид, сульфаниламиды, тетрациклины, сульфасалазин, аспарагиназа, глюкокортикоиды, метронидазол, нитрофураны, НПВС), наследственная предрасположенность, недоедание (потребление менее 30 г жира и 50 г белка в сутки).

Хронический панкреатит может быть следствием острого панкреатита и поражения других органов ЖКТ: холецистита, язвенной болезни, заболеваний кишечника, печени.

Классификация.

Выделяют три типа хронического панкреатита:

- хронический кальцифицирующий панкреатит (возникающий на фоне хронического алкоголизма);
- хронический обструктивный панкреатит (возникающий на фоне обструкции протока поджелудочной железы опухолью или камнем);
- хронический воспалительный панкреатит (этиология до конца неясна).

Симптомокомплекс. Основной симптом — приступообразная или постоянная опоясывающая боль в верхней половине живота, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, понижением аппетита, метеоризмом, неустойчивым стулом или диареей. Боль часто иррадирует в левую половину грудной клетки, область сердца, левое плечо, усиливается или провоцируется нарушением диеты, употреблением жирной пищи, перееданием и особенно употреблением алкоголя.

Течение и тяжесть заболевания. В ранних стадиях развития хронический панкреатит проявляется обострениями либо острый панкреатит осложняется развитием хронического. Острыми атаками определяется болевой синдром.

При прогрессировании хронического панкреатита возможны развитие синдрома мальдигестии¹ со стеатореей² и похудением, СД, витамин В₁₂-дефицитной анемии, формирование холестаза в результате сдавления общего желчного протока³.

Диагноз и методы обследования. Наиболее информативным методом считают УЗИ, его чувствительность при хроническом панкреатите достигает 85%. Другой чувствительный метод обнаружения изменений в поджелудочной железе — компьютерная томография.

При подозрении на обструкцию протоков проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. Основная цель этого исследования — уточнение состояния протоков поджелудочной железы и желчных протоков.

Для подтверждения диагноза хронического панкреатита и его обострения обычно определяют активность амилазы и липазы в крови. Эти ферменты при остром воспалении железы в большом количестве попадают в кровь. Активность амилазы быстро снижается при ослаблении остроты процесса, а повышенная активность липазы сохраняется значительно дольше. В крови возрастает концентрация кислой фосфатазы (маркера лизосомальных ферментов), повышается активность амилазы в моче.

Особый практический интерес представляет определение количества эластазы в кале. Данный метод основан на использовании высокоспецифичных моноклональных антител к панкреатической эластазе. Метод обладает высокой специфичностью и чувствительностью.

Клинико-фармакологические подходы к лечению. Лечение больных хроническим панкреатитом может быть консервативным или хирургическим. В начале заболевания при нерезко выраженных клинических проявлениях показано консервативное лечение. В запущенных случаях с мучительными болями, не поддающимися консервативному лечению, при развитии механической желтухи, обусловлен-

¹ Синдром мальдигестии — синдром нарушения переваривания. Возникает в связи с нарушением переваривания при дефиците ферментов на мембранах и в полости тонкой кишки.

² Стеаторея — выделение с калом большого количества жира (более 7–9 г при рационале, содержащем 100 г жира).

³ Общий желчный проток проходит через толщу поджелудочной железы, где и может подвергаться сдавлению.

ной обтурацией общего желчного протока, и осложнениях (киста, абсцесс) рекомендовано хирургическое лечение.

В основе лечения хронического панкреатита лежат три принципа:

- соблюдение диеты (ограничение продуктов, стимулирующих деятельность поджелудочной железы), отказ от алкоголя;
- купирование болевого синдрома и предупреждение осложнений;
- коррекция экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.

При хроническом панкреатите показано частое, дробное питание с низким содержанием жира (30–40 г/сут) и достаточным количеством белка (80–120 г/сут). В фазе обострения в 1–3 сут показан голод (по показаниям возможно парентеральное питание), прием антацидов, парентерально вводят H_2 -блокаторы, проводят дезинтоксикационную терапию.

Лечение обострений хронического панкреатита. Для купирования болевого синдрома парентерально вводят баралгин или синтетический аналог соматостатина — октреотид. При недостаточной эффективности можно назначить наркотические анальгетики — тримепридин (но не морфин).

При тяжелом обострении хронического панкреатита и высокой гиперферментемии традиционно применяют ингибиторы протеаз. Однако их назначение оправдано и эффективно лишь в первые 4–5 сут, пока не подавлена внешняя секреция поджелудочной железы. Антиферментные препараты (апротинин) нейтрализуют ферментемия, снижают активность калликреин-кининовой системы, ингибируют протеазы, нормализуют реологические свойства крови и улучшают микроциркуляцию. Однако эти препараты неэффективны при деструктивных формах панкреатита и не предупреждают их развитие, целесообразность их применения в настоящее время подвергается сомнению.

С первых суток обострения хронического панкреатита для профилактики септических осложнений рекомендуют вводить антибиотики (полусинтетические пенициллины или цефалоспорины в обычных суточных дозах).

Поддерживающее лечение (вне обострений хронического панкреатита) включает в себя заместительную терапию ферментами.

Контроль эффективности лечения. При оценке эффективности необходимо учитывать динамику болевого синдрома, массы тела, диспепсических расстройств (прекращаются диарея, метеоризм, рвота), отсутствие осложнений.

Об эффективности проводимого лечения свидетельствуют нормализация активности ферментов поджелудочной железы в крови и моче, исчезновение стеатореи и креатореи.

Контроль безопасности лечения направлен на прогнозирование, предотвращение и купирование НЛР, что подразумевает субъективную оценку больным своего состояния, динамику результатов объективных, функциональных и лабораторных методов исследования.

22.9. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Существует множество ферментных препаратов, различающихся по числу компонентов, энзимной активности, способу производства и формам выпуска. Подбор и дозы ферментных препаратов, а также их эффективность определяются тремя основными факторами.

Состав препарата и активность его компонентов. Все ферменты можно условно разделить на две группы: панкреатин в чистом виде и панкреатин + компоненты желчи + гемицеллюлаза. Все ферментные препараты, изготовленные из животного сырья (поджелудочной железы свиней), содержат панкреатин. Он состоит из липазы, протеазы и амилазы. Препарат считают эффективным, если в 1 г панкреатина содержится около 40 000 ЕД липазы (единицы предложены Международной фармацевтической федерацией). Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира в тонкой кишке. При поступлении в кишку активность липазы быстро падает и составляет менее 8% исходной. В панкреатине протеазы представлены преимущественно трипсином. Наряду с протеолитической активностью трипсин способен инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор, в результате чего снижаются концентрация холецистокинина в крови и панкреатическая секреция. Таким образом, трипсин можно считать основным компонентом панкреатина, участвующим в регуляции панкреатической секреции по принципу обратной связи. Амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген) и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки.

Препараты панкреатина не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но снижают панкреатическую секрецию. В состав ряда ферментных препаратов наряду с панкреатином входят желчные кислоты и гемицеллюлаза. Желчные кислоты существенно изменяют действие препарата в сторону увели-

чения панкреатической секреции, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Желчные кислоты повышают осмотическое давление кишечного содержимого и могут оказывать прямое повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ.

Форма выпуска препарата. Большинство ферментных препаратов выпускают в виде драже или таблеток диаметром 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания с пищевым химусом созданы высокоактивные ферментные препараты в виде микроtableт (панцитрат*) и микросфер (креон*), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты кишечнорастворимыми оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микрочастицы смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются и ферменты начинают действовать на большой поверхности. Микроtableтированные и микросферические препараты имеют существенные преимущества перед традиционными таблетками и драже.

Необходимо поддерживать pH желудка на уровне более 3,5 для предотвращения необратимой инактивации ферментов, входящих в состав ЛС.

Для повышения pH используют блокаторы H_2 -рецепторов (ранитидин, фамотидин), блокаторы протонной помпы или антацидные препараты.

Н.ЛР. Болезненные ощущения во рту, раздражение кожи перинальной области, дискомфорт в животе, гиперурикемия, аллергические реакции на свиной белок, фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки. Экстракты поджелудочной железы могут образовывать комплексы с фолиевой кислотой и нарушать ее всасывание.

Противопоказания к назначению. Основными противопоказаниями для назначения ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи, являются острый и хронический панкреатит, острые и хронические заболевания печени, диарея, язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника. Гемичеселлюлаза в ферментном препарате обеспечивает расщепление в кишечнике полисахаридов растительного происхождения (перевариваемой клетчатки). Препараты также различаются по активности компонентов, что следует учитывать при их подборе для конкретного больного (табл. 22-2).

Таблица 22-2. Характеристика основных ферментных препаратов

Препарат	Форма выпуска	Состав						другие компоненты
		амилаза, ЕД	липаза, ЕД	протеаза, ЕД	желчь, г	гемипанкреатин, г	—	
Мезим форте*	Таблетки	4200	3500	250	—	—	—	—
Панзинорм*	Драже	7500	6000	450 трипсин; 1500 хемотрипсин; 50 лецитин	0,135	—	—	Соляная кислота 100 экв. аминокислоты 0,1 г
Панкреатин	Драже	3500	4300	200	—	—	—	—
Панкреофлат*	Таблетки	5500	6500	400	—	—	—	Диметикон
Энзистал*	Драже	5000	6000	300	0,025	0,025	0,05	—
Фестал*	Драже	3000	4500	300	0,025	0,025	0,09	—
Фестал Н*	Драже	4500	6000	300	—	—	—	—
Креон*	Микро-сферы в капсулах	9000	8000	450	—	—	—	—
Панцитрат 10000*	Микротаблетки в капсулах	9000	10 000	500	—	—	—	—
Панцитрат 25 000*	Микротаблетки в капсулах	22 500	25 000	1250	—	—	—	—

БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА

23.1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

К функциональным заболеваниям кишечника относят расстройства его двигательной (моторной) и транспортной (всасывательной и секреторной) функций без необратимых структурных изменений. Международной рабочей группой по изучению функциональных расстройств ЖКТ («Римские критерии II», 1999) предложены следующие рубрики для описания этой группы заболеваний:

- синдром раздраженного кишечника;
- функциональный метеоризм;
- функциональный запор;
- функциональная диарея.

Эпидемиология. Согласно статистическим данным, функциональными расстройствами кишечника страдают от 30 до 50% взрослого населения.

Этиология и патогенез. Функциональные расстройства кишечника могут быть следствием психоэмоциональных нарушений с развитием повышенной чувствительности рецепторов кишечника, эндокринных нарушений (диарея при тиреотоксикозе, атония кишечника и запор при недостаточности щитовидной железы), гинекологических заболеваний, нарушения естественной микрофлоры кишечника. К нарушению функций кишечника предрасполагают также малоподвижный образ жизни, нерациональное питание с дефицитом пищевых волокон, а также кишечные инфекции и другие болезни органов пищеварения.

Чаще всего заболевание развивается у лиц в возрасте 30–40 лет.

Симптомокомплекс функциональных расстройств кишечника. Основными клиническими симптомами считают боль или дискомфорт в животе (уменьшающиеся после дефекации), запор (дефекация реже 3 раз в неделю) или диарея (жидкий или кашицеобразный стул чаще 3 раз в сутки), изменение консистенции кала, нарушение акта дефекации (ложные позывы, неполное опорожнение кишечника), метеоризм,

психозмоциональные нарушения (снижение работоспособности, нарушение сна, раздражительность).

Диагноз и методы обследования. Диагностика функциональных расстройств кишечника основана на жалобах больного, анамнезе заболевания, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования. В первую очередь исключают заболевания с органическими изменениями.

При пальпации живота часто определяют болезненность по ходу кишечника, утолщение или растяжение отдельных его петель; в проекции слепой кишки можно выявить «шум плеска» (признак Герца) и/или урчание (симптом Образцова).

К инструментальным методам обследования относят:

- ирригоскопию (рентгенологический метод с использованием рентгеноконтрастного вещества), позволяющую определить локализацию воспалительного процесса, характер изменений рельефа слизистой оболочки и дискинезии кишечника;
- ректороманоскопию и колоноскопию, которые позволяют выявить гиперемию, отек, кровоточивость, эрозивные изменения слизистой оболочки или ее истончение и бледность при атрофическом процессе.

К эндоскопическим исследованиям прибегают чаще всего для исключения опухолей, болезни Крона (один из видов язвенного колита) и других заболеваний органической природы.

Изменения в общем анализе крови и биохимических показателей отмечают редко. При тяжелом течении заболевания возможны гипоальбуминемия, повышение концентрации триглицеридов, уменьшение концентрации липидов, ХС, нарушения ионного обмена, изменения показателей обмена витаминов и гормонов.

Для диагностики дисбактериоза определяют микрофлору кала, но более информативно исследование микрофлоры кишечного содержимого.

Клинико-фармакологические подходы к лечению функциональных расстройств кишечника. Медикаментозное лечение зависит от типа функциональных расстройств.

Больным рекомендуют соблюдать режим труда и отдыха, а также придерживаться диеты. Эффективны психотерапия, назначение (при необходимости) психотропных препаратов и целенаправленная симптоматическая фармакотерапия, которая способствует нормали-

зации моторно-эвакуаторной функции кишечника и акта дефекации, процессов пищеварения и всасывания, восстановлению нормальной микрофлоры кишечника.

Если ведущим симптомом стал **запор**, то важно уделить внимание коррекции диеты. Советуют употреблять продукты, содержащие грубую волокнистую клетчатку (хлеб из муки грубого помола, отварную морковь, свеклу, яблоки, капусту) и достаточное количество жидкости. Основой медикаментозного лечения считают слабительные средства (раздражающие рецепторы или увеличивающие объем каловых масс), но эти препараты не следует применять длительно из-за возможности развития толерантности. Назначение ЛС считают дополнением к общегигиеническим мерам, диетотерапии, физической активности.

Если ведущим симптомом заболевания стала **диарея**, то в первую очередь назначают ЛС с обволакивающими, адсорбирующими, противовоспалительными свойствами: препараты висмута, смекту[®], лоперамид, настои и отвары из листьев и кожуры плодов граната, коры дуба, листьев и плодов ежевики, травы зверобоя, плодов черники и черемухи, листьев и кожуры грецкого ореха.

В случае преобладания **метеоризма** и **болевого ощущения** целесообразно назначение спазмолитических средств. Это обусловлено тем, что в основе боли лежит спазм гладких мышц кишечника. С этой целью применяют широкий спектр спазмолитиков, например антихолинэргические средства, папаверин, дрогаверин, мебеверин.

Оценка эффективности и безопасности лечения. Эффективность лечения определяют по субъективной оценке больным своего состояния, положительной динамике результатов функциональных и лабораторных методов исследования.

При оценке эффективности необходимо учитывать динамику диспепсических расстройств (прекращаются тошнота, метеоризм, рвота, повышается аппетит, исчезает горечь во рту, нормализуются частота и консистенция стула), уменьшение выраженности абдоминальных болей и болезненности живота при пальпации, а также отсутствие осложнений.

Контролируют общий и биохимический анализ крови, данные инструментальных методов исследования (ирригоскопия, ректоромано- и колоноскопия).

23.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МИОТРОПНЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ

Папаверин

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо абсорбируется, проникает через гистогематические барьеры. $T_{1/2}$ составляет 0,5–2 ч. Выводится почками (в виде метаболитов).

Фармакодинамика. Спазмолитическое средство, оказывает гипотензивное действие. Ингибирует фосфолиэстеразу, вызывает накопление в клетке циклического 3',5'-АМФ и снижение содержания кальция, уменьшает тонус и расслабляет гладкие мышцы внутренних органов (ЖКТ, дыхательной и мочеполовой системы) и сосудов. В больших дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.

НПР. Аллергические реакции, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, снижение АД, запор, сонливость, повышение активности печеночных трансаминаз, эозинофилия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, атриовентрикулярная блокада, тяжелая печеночная недостаточность. Препарат нельзя применять у детей до 6 мес.

Взаимодействие с другими ЛС. Папаверин снижает противопаркинсонический эффект леводопы и метилдопы. В сочетании с барбитуратами спазмолитическое действие папаверина усиливается. При совместном применении с трициклическими антидепрессантами, прокаиномидом, резерпином, хинидином возможно усиление гипотензивного эффекта. Вазодилатирующее действие снижается при табакокурении.

Дротаверин

Дротаверин — препарат, относящийся к донорам метильных групп в реакциях трансметилирования.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо всасывается. Биодоступность составляет примерно 100%. Равномерно распределяется по тканям, проникает в гладкомышечные клетки. Время достижения максимальной концентрации — 2 ч. Связь с белками плазмы — 95–98%. $T_{1/2}$ — 2,4 ч (после внутривенного введения). В основном выводится с мочой, в меньшей степени — с калом. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Фармакодинамика. Миотропный спазмолитик. По химической структуре и фармакологическим свойствам близок к папаверину.

но оказывает более сильное и продолжительное действие. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов и перистальтику кишечника, расширяет кровеносные сосуды. Не влияет на вегетативную нервную систему, не проникает в ЦНС. Непосредственное влияние на гладкую мускулатуру позволяет использовать препарат в качестве спазмолитика тогда, когда противопоказаны ЛС из группы м-холиноблокаторов (закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы).

Показания к применению. Спазм гладких мышц внутренних органов — почечная колика, желчная или кишечная колика, дискинезия желчных путей и желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, спастический запор и т.д.

НЛР. Головокружение, сердцебиение, потливость, снижение АД, аллергические кожные реакции. При внутривенном введении возможны коллапс, атриовентрикулярная блокада, аритмии, угнетение дыхательного центра.

Противопоказания. Гиперчувствительность; выраженная печеночная, почечная недостаточность и декомпенсация ХСН, атриовентрикулярная блокада II—III степени, кардиогенный шок, артериальная гипотензия.

Взаимодействие с другими ЛС. При одновременном применении дрогаверин может ослабить противопаркинсонический эффект леводопы. Усиливает действие папаверина, бендазола и других спазмолитиков (в том числе м-холиноблокаторов), артериальную гипотензию, вызванную трициклическими антидепрессантами, хицидином и прокаиномидом. Фенобарбитал повышает спазмолитическое действие дрогаверина. Препарат уменьшает спазмогенную активность морфина.

Мебеверин

Фармакокинетика. При приеме внутрь подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме. Подвергается биотрансформации в печени вератровой кислоты и мебеверинового спирта. Выводится главным образом почками в виде метаболитов, в небольших количествах с желчью (полностью — в течение 24 ч).

Фармакодинамика. Спазмолитик миотропного действия, блокирует натриевые каналы, препятствует вхождению Ca^{2+} в клетку, ингибирует фосфодиэстеразу IV типа, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ (главным образом толстой кишки). Избирательно влияет на различные отделы кишечника и желчных путей: устраняет спазм гладкой мускулатуры, но не оказывает влия-

ния на нормальную моторную функцию. Не обладает антихолинергическим действием. Не вызывает рефлекторной гипотонии мышц, их чрезмерной релаксации.

Показания к применению. Спазм гладкой мускулатуры, диспепсические расстройства при функциональных и органических заболеваниях органов ЖКТ: кишечная колика, желчная колика; синдром раздраженной толстой кишки, дискинезии желчных путей, дивертикулиты, энтериты, колиты и т.д.

Н.ПР. В редких случаях головокружение, головная боль, кожные аллергические реакции. При передозировке — повышение возбудимости ЦНС.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость препарата. С осторожностью назначают при беременности и лактации.

23.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Слабительные средства классифицируют (условно) по упрощенному механизму действия (на самом деле он более сложен, включает изменение транспорта ионов, функций нервных сплетений в кишечной стенке, выделение биологически активных веществ):

- средства, раздражающие рецепторы кишечника (препараты растений, содержащих антрагликозиды; фенолфталеин, изафенин[®], бисакодил, касторовое масло[♦]);
- средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (солевые слабительные, препараты морской капусты);
- средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, оливковое и другие растительные масла).

Средства, раздражающие рецепторы кишечника

Препараты растений, содержащих антрагликозиды, состоят из сахаров и производных антрацена, например эмодаина и хризофановой кислоты.

Фармакокинетика. После всасывания в тонкой кишке препараты подвергаются биотрансформации в печени с высвобождением эмодаина и хризофановой кислоты. Эмодин и хризофановая кислота выделяются с мочой, грудным молоком, потом, придавая им желтый (в кислой среде) или красный (в щелочной среде) цвет.

Фармакодинамика. Метаболиты антрагликозидов — эмодин и хризофановая кислота экскретируются в толстую кишку, раздражают рецепторы ее слизистой оболочки и рефлекторно усиливают перистальтику (преимущественно толстой кишки), что приводит к более быстрому опорожнению кишечника и восстанавливает его нормальное функционирование, не мешая пищеварению. Эффект наступает через 8–12 ч после приема.

НЛР. Коликообразные боли в животе, метеоризм, тошнота, рвота, утомляемость, кожная сыпь, диарея, нарушение водно-электролитного баланса, судороги.

Показания. Запор (гипо- и атония кишечника), вялая перистальтика толстой кишки (в том числе после операций, родов). Подготовка к рентгенологическим исследованиям.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кишечная непроходимость, ущемленная грыжа, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, кровотечения из ЖКТ, из половых путей, цистит, спастический запор, нарушение водно-электролитного баланса.

Ревеня дланевидного корень (ревеня таблетки*) принимают внутрь 1–2 раза в сутки.

Сеннозиды А и В принимают перед сном. При отсутствии эффекта через несколько дней увеличивают дозу. Сеннозиды А и В нарушают абсорбцию тетрациклинов.

Крушины ольховидной кору принимают внутрь в виде сиропа, отвара, жидкого или сухого экстракта.

Фенолфталеин и изафенин^р влияют на слизистую оболочку кишечника, замедляя всасывание электролитов и воды и усиливая его перистальтику.

Фармакокинетика. Препараты частично всасываются в кровь и выделяются почками, окрашивая мочу в красный цвет (в щелочной среде).

Фармакодинамика. Фенолфталеин и изафенин^р стимулируют преимущественно толстую кишку. Продвигаясь с каловыми массами по кишечнику, они угнетают Na^+ -, K^+ -АТФазу мембран клеток, блокируют всасывание ионов натрия и воды, стимулируя гладкомышечные клетки кишечника. Слабительный эффект развивается через 4–8 ч после приема. Кишечно-печеночная циркуляция пролонгирует их действие (эффект фенолфталеина длится 2–3 сут).

НЛР. Фенолфталеин не рекомендуют принимать длительное время в связи с его кумулятивными свойствами и раздражающим действием

на почки. Изафенин[®] по сравнению с фенолфталеином менее токсичен. Описаны случаи развития токсического гепатита при приеме этих препаратов.

Касторовое масло[▲] при приеме внутрь гидролизуется липазой в тонкой кишке с образованием рицинолевой кислоты, которая вызывает раздражение рецепторов кишечника (на всем его протяжении) и рефлекторное усиление перистальтики. Слабительный эффект наступает через 5–6 ч. Препарат также вызывает рефлекторное сокращение миометрия.

Противопоказания. Отравление жирорастворимыми веществами, беременность, острые воспалительные заболевания кишечника (аппендицит).

НЛР. Метеоризм, тошнота, рвота, диарея, коликообразные абдоминальные боли. При длительном применении и передозировке возможны развитие меланоза кишечника, нарушения водно-электролитного баланса, судороги.

Бисакодил повышает секрецию слизи в толстой кишке, ускоряет и усиливает его перистальтику. Действие обусловлено прямой стимуляцией нервных окончаний в слизистой оболочке кишечника.

Противопоказания. Ущемленная грыжа, кишечная непроходимость, боли в животе неясного генеза, кровотечения из ЖКТ.

НЛР. Возможны коликообразные боли по ходу кишечника, диарея, что может привести к чрезмерным потерям жидкости и электролитов.

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого

К этой группе относят солевые слабительные и гидрофильные коллоиды.

Солевые слабительные

Фармакодинамика. Солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат, карловарская соль искусственная[▲] и др.) практически не всасываются при приеме внутрь, создают высокое осмотическое давление и удерживают воду в кишечнике, вызывая его растяжение, усиление перистальтики и учащение дефекации. Кроме того, натрия сульфат оказывает прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Солевые слабительные также увеличивают секрецию холецистокинина клетками слизистой оболочки тонкой кишки, расслабляют сфин-

ктер Одди. Слабительный эффект препаратов развивается через 4–6 ч после приема, из-за этого их обычно назначают утром натощак.

Показания к применению. Для быстрого и сильного слабительного эффекта назначают однократно. Благодаря способности задерживать всасывание токсинов из кишечника солевые слабительные можно применять при отравлениях.

Макрогол. Высокомолекулярное вещество, представляющее собой длинные линейные полимеры, которые с помощью водородных связей способны удерживать молекулы воды. Увеличивает объем содержащейся в кишечнике жидкости, усиливая перистальтику. Восстанавливает рефлекс эвакуации, не изменяет pH химуса. Слабительное действие наступает через 24–48 ч после приема. Не абсорбируется в ЖКТ и не подвергается метаболизму.

Противопоказания. Гиперчувствительность, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки толстой кишки, кишечная непроходимость (частичная и полная), абдоминальные боли неясной этиологии, беременность, период лактации.

Лактулоза

Слабительный препарат с гиперосмотическим, гипоаммониемическим действием стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей кальция.

Лактулоза обладает высокой эффективностью у больных с печеночной прекомой и комой, печеночной энцефалопатией, хроническим запором и другими патологическими состояниями (подробно см. раздел 22.6).

Гидрофильные коллоиды

Гидрофильные коллоиды (препараты морской капусты) при поступлении в ЖКТ сильно набухают и, увеличиваясь в объеме, вызывают раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника, приводя к усилению перистальтики и умеренному слабительному эффекту через 8–10 ч. Противопоказаны при пиелонефрите, геморрагическом диатезе и других состояниях, при которых противопоказаны препараты йода.

Средства, размягчающие каловые массы

Препараты этой группы (вазелиновое масло*, миндальное масло, свечи с глицерином*) не всасываются, размягчают каловые массы и облегчают их продвижение. Эффект развивается через 8–10 ч.

Свечи с глицерином при введении в прямую кишку слегка раздражают ее слизистую оболочку и рефлекторно стимулируют дефекацию. Противопоказаны при геморрое в стадии обострения, трещинах заднего прохода, воспалительных заболеваниях и опухолях прямой кишки.

23.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ

Смекта[▲] содержит активное вещество — диоктаэдрический смектит, оказывающий выраженное обволакивающее и адсорбирующее действие. Стабилизирует слизисто-бикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятствует ее разрушению пищеварительными ферментами. Смекта[▲] защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного действия ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов, а также других раздражителей.

Лоперамид

Фармакокинетика. После приема внутрь хорошо всасывается, действие развивается быстро и продолжается 4–6 ч, связь с белками плазмы — 97%. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. $T_{1/2}$ составляет 9–14 ч. Полностью расщепляется в печени, выводится преимущественно с желчью (в виде конъюгированных метаболитов).

Фармакодинамика. Лоперамид снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника путем связывания с опиатными рецепторами кишечной стенки, уменьшая высвобождение ацетилхолина и простагландинов. Замедляет перистальтику и увеличивает время прохождения кишечного содержимого. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации.

НЛР. Запор, обусловленный фармакодинамическими эффектами препарата.

Противопоказания. Дивертикулез, кишечная непроходимость, острый язвенный колит, диарея на фоне псевдомембранозного энтероколита, дизентерии и других инфекций ЖКТ.

При диарее, связанной с нарушением состава микрофлоры кишечника, широко применяют бифидобактерии бифидум, колибактерии сухой[▲] (кишечные палочки), бактисубтил[▲], линекс[▲].

Пробиотики поддерживают и регулируют физиологическое равновесие кишечной микрофлоры, оказывает также иммуностимулирующее действие.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

К диффузным заболеваниям соединительной ткани относят ревматоидный артрит, ювенильный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, синдром Шегрена. Наиболее распространены ревматоидный артрит и системная красная волчанка, этиология которых неизвестна.

24.1. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит рассматривают как распространенный хронический полиартрит¹ с неспецифическим воспалением периферических суставов, обычно симметричным. Нередко наряду с суставным синдромом отмечают системные проявления.

Эпидемиология. Распространенность составляет около 1%. Женщины болеют в 2–3 раза чаще мужчин.

Патогенез. При ревматоидном артрите в суставах разворачиваются два взаимосвязанных процесса: активация и пролиферация² иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, макрофагов) с выработкой аутоантител и выделением медиаторов воспаления, а также пролиферация клеток синовиальной оболочки³, которые образуют агрессивную грануляционную ткань — паннус, разрастающуюся в суставе и разрушающую хрящ и субхондральную кость. Активацию иммунной системы считают первичным процессом, запускающим пролиферацию синовиоцитов.

При ревматоидном артрите капилляры врастают в хрящ, способствуя проникновению паннуса и деструкции. Клетки паннуса размножаются, несут на своей поверхности много молекул адгезии, выделяют протеолитические ферменты и разрушают близлежащие

¹ Артрит — воспаление сустава, полиартрит — воспаление нескольких суставов.

² Проллиферация — разрастание ткани путем образования новых клеток.

³ Синовиальная оболочка — соединительнотканная оболочка, покрывающая сустав снаружи.

ткани — хрящ и субхондральную кость. Разрушение хряща и субхондральной кости приводит к образованию эрозий суставных поверхностей, деформации суставов с подвывихами, а затем к анкилозированию¹ суставов.

Симптомокомплекс. Заболевание может начинаться остро, с одновременного поражения многих суставов, или (чаще) прогрессирует постепенно.

Воспалительный процесс в суставе вызывает боль, припухлость и ограничение движений. Скованность и боль в мелких суставах кистей и стоп усиливаются к утру, после длительного пребывания в одном положении и уменьшаются при движениях. Наряду с этим появляются нарушение сна, недомогание, дневная слабость, повышенная утомляемость, похудение.

Суставные проявления. Суставы деформируются, особенно заметна деформация межфаланговых суставов, они становятся веретенообразными. Типичным для ревматоидного артрита считают отклонение пальцев рук в локтевую сторону (ульнарная девиация) и одновременное соскальзывание сухожилий разгибателей с пястно-фаланговых суставов.

К системным проявлениям ревматоидного артрита относятся подкожные ревматоидные узелки (плотные подкожно расположенные узелки в области костных выступов, около суставов и на разгибательных поверхностях), васкулит², плевральный или перикардиальный выпот, синдром Шегрена (сухость слизистой оболочки рта, глаз и других слизистых оболочек).

Течение и тяжесть заболевания. Течение заболевания хроническое, ревматоидный артрит может начаться в любом возрасте (чаще в 25–50 лет). Заболевание может приводить к прогрессирующему разрушению как суставных, так и внесуставных структур.

Диагноз и методы обследования. Диагностика основана на жалобах больного (боли в суставах и утренняя скованность). Большое значение имеет осмотр пораженных суставов (симметричное поражение и ульнарная девиация).

Главным серологическим признаком ревматоидного артрита считают ревматоидный фактор, который выявляют у 80–90% больных (серопозитивный ревматоидный артрит) (табл. 24-1).

¹ Анкилоз — неподвижность сустава, обусловленная развитием фиброзной, хрящевой или костной спайки между суставными поверхностями сочленяющихся костей.

² Васкулит — воспаление сосудов.

Таблица 24-1. Лабораторные показатели при диффузных заболеваниях соединительной ткани

Показатель	Ревматоидный артрит	Ювенильный ревматоидный артрит	Системная красная волчанка
СОЭ (отражает активность заболевания)	Значительное и длительное повышение	Значительное и длительное повышение	Значительное и длительное повышение
Анемия (нарастающая)	Нормохромная, нормоцитарная	Гипохромная	Гемолитическая
Количество лейкоцитов	Редко нейтропения (2%)	Нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом	Лейкопения, лимфоцитопения
Ревматоидный фактор (латекс-тест)	Положительный (80—85%)	Не является маркером заболевания	Положительный (50%)
Антинуклеарные (антикератиновые) антитела	Высокий титр*	Высокий титр (98%)	Высокий титр (95%)
Антитела к типичной ДНК	Нет	Нет	Специфичный тест, положительный в 50% случаев
Синовиальная жидкость	Мутная, вязкость снижена, шитоз 3000—50 000 лейкоцитов в 1 мкл, нейтрофилов >50, стерильна	Мутная, вязкость снижена, шитоз 3000—50 000 лейкоцитов в 1 мкл, нейтрофилов >50, стерильна	Желтая, прозрачная, вязкость высокая, шитоз 200—20 000 в 1 мкл, нейтрофилов <25 и/или воспалительные изменения (см. «Ревматоидный артрит»)

* Титр — принятая в лабораторных исследованиях единица концентрации раствора

- Типичные рентгенологические признаки ревматоидного артрита
- симметричное увеличение объема околосуставных мягких тканей;
 - околосуставной остеопороз¹;
 - сужение суставной щели;
 - краевые эрозии суставов;
 - отсутствие выраженных костных разрастаний².

Американской ревматологической ассоциацией предложены четкие диагностические критерии ревматоидного артрита. Диагноз ревматоидного артрита считают корректным только тогда, когда у больного имеются не менее 4 критериев. Длительность существования 1–4 критериев должна быть не менее 6 нед.

Диагностические критерии ревматоидного артрита (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- утренняя скованность, продолжающаяся не менее 1 ч;
- артрит не менее чем трех суставов;
- артрит суставов кисти (лучезапястных, пястно-фаланговых или проксимальных межфаланговых);
- симметричность артрита;
- ревматоидные узелки;
- выявление ревматоидного фактора в сыворотке крови методом, дающим в контрольной группе не более 5% положительных результатов;
- рентгенологические изменения (изменения в кисти — эрозии или явный околосуставной остеопороз).

24.2. ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ювенильный ревматоидный артрит развивается в возрасте до 16 лет и во многих отношениях сходен с ревматоидным артритом взрослых. При ювенильном ревматоидном артрите поражение одного или нескольких суставов сохраняется в течение 3 мес и более. Чаще наблюдаются олигоартрит (50%) и полиартрит (40%). У детей младшего возраста заболевание протекает в тяжелой форме (синдром Стилла), преимущественно с системными проявлениями.

¹ Остеопороз — уменьшение минеральной плотности костной ткани.

² Краевые костные разрастания — остеофиты типичны для другого распространенного заболевания суставов — остеоартроза.

Эпидемиология. Распространенность составляет 1 случай на 1000 детей.

Симптомокомплекс ювенильного ревматоидного артрита. Основное проявление (70%) — суставной синдром. Однако в отличие от ревматоидного артрита взрослых в патологический процесс наиболее часто вовлекаются крупные суставы — коленные, тазобедренные, голеностопные, лучезапястные, локтевые. У детей в патологический процесс вовлекаются шейный отдел позвоночника и челюстно-височные суставы, в результате чего развивается патогномичная для детей микрогнатия — «птичья челюсть» с ограничением открывания рта. Вовлечение в процесс тазобедренных суставов отражается на осанке ребенка (усиливается лордоз), походка становится «утиной».

Одновременно с суставным синдромом развивается мышечная атрофия, преимущественно проксимальное пораженного сустава. У части детей с тяжелым течением заболевания (до 30%) могут возникать внесуставные проявления: длительная (недели, месяцы) фебрильная лихорадка, преимущественно в утренние часы, кожные высыпания, увеличение лимфатических узлов, сиденомегалия, поражение сердца (миокардит, перикардит), поражение легких (пневмонит), поражение глаз с прогрессирующим падением остроты зрения вплоть до полной слепоты.

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливают на основании критериев, перечисленных ниже.

Диагностические критерии ювенильного ревматоидного артрита (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- начало заболевания до 16 лет;
- поражение одного сустава или более с припухлостью/выпотом либо два следующих признака: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры;
- длительность суставных изменений не менее 6 нед;
- исключение всех других ревматических заболеваний.

24.3. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Системная красная волчанка — самое частое диффузное заболевание соединительной ткани у взрослых. Основные клинические проявления обусловлены васкулитом с преимущественным поражением мелких сосудов. До 90% больных системной красной волчанкой жалу-

ются на суставные проявления от преходящих артралгий до острого полиартрита, возникающие иногда за несколько лет до появления других симптомов.

Эпидемиология. Распространенность составляет 1 случай на 1000 населения. Заболевание чаще встречается у молодых женщин (90%) и детей.

Патогенез. Патологический процесс развивается главным образом в основной субстанции соединительной ткани с повреждением базальной мембраны клубочков почки, кожи, сосудов, плевры, перикарда и эндокарда.

Под воздействием ряда факторов (повышенная инсоляция, очаговая инфекция, ЛС, генетические факторы) возникают дефицит Т-супрессоров и компенсаторное увеличение количества В-лимфоцитов. В крови больного образуются аутоантигены к собственной ДНК. В результате реакции аутоантигена (собственная ДНК) с аутоантителами образуются циркулирующие иммунные комплексы, которые фиксируются на различных органах и тканях организма, вызывая иммунное воспаление (увеличение концентрации простагландинов, лейкотриенов, комплемента). Аутоиммунные механизмы способствуют самоподдержанию и непрерывному прогрессированию патологического процесса.

Образование иммунных комплексов, их осаждение на базальной мембране сосудов приводят к распространенным васкулитам и нарушению микроциркуляции в различных органах и системах. В результате отложения фибрина и микротромбирования капилляров, артериол и венул развивается ДВС-синдром, что приводит к ишемии и геморрагиям в органах. Морфологически это проявляется дезорганизацией соединительной ткани и васкулитами. Поражаются практически все органы и ткани.

Симптомокомплекс. Заболевание может начинаться неожиданно с лихорадки, имитирующей острую инфекцию, или постепенно на протяжении месяцев, лет с эпизодами повышения температуры и общего недомогания. Возможны изменения любых органов и систем.

Наиболее частый симптом системной красной волчанки — артрит (90%) с симметричным поражением мелких и средних суставов. Разрушения кости обычно не происходит. При длительном течении артрита возможны сухожильные контрактуры с вторичной деформацией суставов.

На коже в области скул появляется эритема в виде «бабочки».

Возможны также дискоидные изменения кожи и эритематозные¹, плотные макулопапулезные² высыпания на открытых участках шеи, верхней части грудной клетки и локтях, язвы на слизистых оболочках. Часто отмечают рецидивирующий плеврит (сухой или экссудативный), перикардит. Генерализованная лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов) чаще развивается у детей и молодых пациентов, возможна спленомегалия (увеличение селезенки) (10% случаев).

При преимущественном поражении ЦНС преобладают головные боли, изменения личности, психозы, эпилептические судороги. Поражение почек может быть незначительным или, наоборот, неизменно прогрессировать (волчаночный нефрит), приводя к смерти. Наиболее часто отмечается протеинурия.

Методы обследования и диагностика. Заподозрить системную красную волчанку можно на основании жалоб и данных общего осмотра. Для системной красной волчанки специфичны антитела к ДНК. Обнаружение в крови LE-клеток — менее специфичный признак заболевания (см. табл. 24-1). Большое значение имеют показатели крови, отражающие системную воспалительную реакцию — СОЭ и С-реактивный белок. Однако эти показатели неспецифические, они не входят в диагностические критерии, их показатели могут повышаться при любом воспалительном процессе.

При рентгенологическом исследовании у больных системной красной волчанкой признаки эрозии суставов не определяются.

В настоящее время в диагностике системной красной волчанки используют критерии, представленные ниже. Диагноз правомочен при наличии любых четырех критериев.

Диагностические критерии системной красной волчанки (Американская ревматологическая ассоциация, пересмотр 1987 г.):

- сыпь в области скуловых дуг;
- дискоидная сыпь;
- повышенная светочувствительность кожи;
- язвы в полости рта;
- артрит;
- серозит;
- поражение почек;
- лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$;

¹ Эритема — покраснение кожи.

² Папула — плотный узелок различной величины, возвышающийся над кожей.

- гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения $100 \times 10^9/\text{л}$;
- неврологические расстройства;
- антитела к ДНК или Le-клетки;
- повышенный титр антинуклеарных антител.

24.4. КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Основой лечения ревматоидного артрита и системной красной волчанки считают сочетанное назначение быстродействующих противовоспалительных препаратов (чаще НПВС, реже глюкокортикоидов) и одного из средств длительного (базисного) действия.

Противовоспалительные препараты оказывают не только симптоматическое, но и отчасти патогенетическое действие. Эффективность противовоспалительных препаратов проявляется в течение 1-х суток после назначения, но почти также быстро прекращается после отмены.

Базисные препараты по сравнению с противовоспалительными более глубоко подавляют воспалительный процесс путем тормозящего влияния на иммунные реакции и замедляют деструктивные изменения в суставах. Однако лечебное действие развивается медленно, в течение нескольких недель или месяцев.

Основные цели лечения ревматоидного артрита:

- подавить воспаление суставов и других тканей;
- предотвратить деформацию и сохранить функцию суставов и скелетных мышц;
- устранить значительные повреждения суставов для уменьшения боли и улучшения функции.

В остром периоде заболевания, когда боли значительны, рекомендуют постельный режим на непродолжительное время. В легких случаях достаточно периодического отдыха в постели. Локальный покой суставу обеспечивают съемные лонгеты. Как правило, рекомендуют обычное полноценное питание.

Традиционную основу медикаментозного лечения ревматоидного артрита составляют НПВС.

У больных с выраженным болевым синдромом в первые сутки лечения можно парентерально вводить НПВС, а в последующем принимать их внутрь. Широко распространенные НПВС для местного применения в виде мазей и гелей (индометацин, кетопрофен, дикло-

фенак) в лечении ревматоидного артрита имеют только вспомогательное значение.

Глюкокортикоиды оказывают мощное и быстрое противовоспалительное действие. Кроме того, они обладают выраженной иммуномодулирующей активностью. При длительном лечении эффективность глюкокортикоидов снижается, кроме того, они не способны предотвратить прогрессирующую деструкцию суставов, а при отмене у больных активным ревматоидным артритом возникает выраженное обострение. НЛР глюкокортикоидов при длительном приеме заставляют назначать их только при отсутствии лечебного эффекта НПВС и больным с системными проявлениями ревматоидного артрита.

Ревматоидные узелки и нетяжелые сенсорные нейропатии сами по себе не являются показанием к назначению глюкокортикоидов. Пожилые пациенты (75–80 лет) с ревматоидным артритом, как правило, лучше переносят малые дозы преднизолона, чем НПВС, которые в этом возрасте чаще вызывают образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Глюкокортикоиды противопоказаны при:

- гиперчувствительности;
- тяжелых инфекциях (кроме септического шока и туберкулезного менингита);
- иммунизации живыми вакцинами;
- ветряной оспе.

Относительные противопоказания к назначению глюкокортикоидов: пептическая язва, гипертензия, СД, глаукома. При длительном приеме малых доз глюкокортикоидов серьезные осложнения возникают редко и хорошо поддаются коррекции даже при продолжающемся приеме ЛС (препараты кальция при остеопорозе, омепразол или ранитидин при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки).

При лечении ревматоидного артрита широко применяют внутрисуставное введение глюкокортикоидов, которое позволяет избежать их системного назначения. Длительность местного лечебного эффекта этих ЛС зависит от вида препарата. Наиболее продолжительное действие оказывают триамцинолон и бетаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон, которые вводят каждые 7–14 сут. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев.

У детей с ювенильным ревматоидным артритом после введения ЛС в коленный сустав эффект в 40% случаев сохраняется 2 года и более.

Дозы препаратов зависят от размера пораженных суставов.

Повторные введения при необходимости делают с интервалами от нескольких недель до 3–4 мес в зависимости от степени и продолжительности лечебного эффекта.

Если после двух инъекций в один и тот же сустав улучшения не отмечается, последующие введения не показаны.

Противопоказания для внутриапулярного введения глюкокортикоидов: инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз.

Переносимость внутрисуставного введения глюкокортикоидов обычно хорошая. НЛР: боль, временное обострение воспалительного процесса, инфицирование, особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, локальная атрофия и депигментация кожи, дегенеративные изменения в суставе, образование свищевых ходов, разрывы сухожилий, системные эффекты.

Объем глюкокортикоидов, вводимых в крупный сустав, не должен превышать 2 мл, в средний — 1 мл, в мелкий — 0,5 мл. После введения необходимо обеспечить иммобилизацию сустава в течение 1–2 сут. Глюкокортикоиды можно вводить одновременно не более чем в 3 сустава. Интервалы между инъекциями в один и тот же сустав должны быть как можно более длительными. Не рекомендуют вводить глюкокортикоиды в суставы, являющиеся основной опорой тела, более 3 раз в год. Нельзя вводить глюкокортикоиды непосредственно в сухожилия.

Базисное лечение. Препараты, действующие медленно, в отличие от быстродействующих НПВС замедляют суставную деструкцию, влияют на иммунные процессы, сроки ремиссии, благодаря кумулятивным свойствам сохраняют действие несколько месяцев после отмены. К ним относят метотрексат, соединения золота, пеницилламин, гидроксихлорохин, сульфасалазин. Как правило, их назначают при недостаточной эффективности НПВС после 3 или 4 мес лечения. При быстром прогрессировании заболевания эти препараты назначают в более ранние сроки.

Соединения золота обычно назначают в дополнение к НПВС, если они не подавляют в существенной мере воспаление суставов. Их действие развивается через 3–4 мес от начала лечения. При достижении максимального улучшения дозу постепенно снижают. Если с наступлением ремиссии препарат отменяют, то обычно через 3–6 мес снова развивается обострение. Если продолжать введение поддерживающих доз, достигнутое улучшение может сохраняться несколько лет.

Эффективность лечения ревматоидного артрита препаратами золота сопоставима с эффективностью метотрексата. Преимуществом считают отсутствие значительной иммуносупрессии и развития интеркуррентных инфекций. Однако препараты золота вызывают множество НЛР, требующих отмены ЛС.

Препараты золота противопоказаны при выраженных нарушениях функций печени, почек, беременности, а также при гематологических нарушениях.

В процессе лечения препаратами золота необходимо делать анализы мочи и крови (концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула и количество тромбоцитов). Исследования повторяют в 1-й месяц перед каждой инъекцией препарата, а затем через каждые 1–2 нед.

В настоящее время активно развивается новое направление в лечении ревматоидного артрита, так называемая биологическая терапия, при которой применяют антитела, рецепторы к цитокинам и другие иммунологически активные препараты. Среди них наиболее перспективны методы, связанные с блокированием активности воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) путем введения моноклональных антител, антагонистов цитокинов или антагонистов цитокиновых рецепторов. К ним относятся лефлуномид, этанерцепт и инфликсимаб.

Существуют различные схемы лечения ревматоидного артрита. По наиболее старой схеме лечение начинают с обеспечения покоя и назначения НПВС, при отсутствии улучшения присоединяют аминохинолиновые препараты, затем — производные 5-аминосалициловой кислоты или препараты золота, а в дальнейшем — глюкокортикоиды, цитостатики. Однако при применении такой схемы пациенты поздно начинают получать эффективные базисные препараты.

Современная схема «*step-down bridge*» предполагает комбинированное назначение метотрексата, препарата золота, аминохинолинового препарата (гидрохлорохина), глюкокортикоидов и цитостатиков с первых дней. По достижении эффекта препараты постепенно отменяют.

Хорошо зарекомендовала себя схема «*sawtooth*», когда в начале заболевания назначают активное базисное средство (метотрексат или соли золота), а затем меняют препараты каждые 2–3 года.

Тактика лечения системной красной волчанки зависит от локализации и тяжести патологического процесса.

При умеренно выраженном или волнообразном процессе с лихорадкой, артритом, плевритом, перикардитом, головными болями или сыпью базисная терапия должна быть минимальной, а иногда ее вообще не требуется. Например, артралгии хорошо поддаются лечению НПВС. Можно применять ацетилсалициловую кислоту, особенно при склонности к развитию тромбозов, но большие дозы этого препарата при системной красной волчанке могут вызвать токсическое повреждение печени.

При тяжелой форме системной красной волчанки применяют глюкокортикоиды. Начальная доза преднизолона составляет: при гемолитической анемии — 60 мг/сут, при тромбоцитопенической пурпуре — 40–60 мг/сут, при выраженном полисерозите — 20–60 мг/сут, при поражении почек — 20–60 мг/сут (в сочетании с иммунодепрессантами).

Улучшение обычно наступает не ранее 4–12-й недели лечения, и его может не быть, пока доза глюкокортикоидов не будет снижена.

При активной системной красной волчанке или волчаночном нефрите показано комбинированное лечение (глюкокортикоиды + иммунодепрессанты). Наиболее часто применяют азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг в сутки или циклофосфамид в дозе 2,5 мг/кг в сутки. Возможно перемежающееся применение иммунодепрессантов: например, вводят внутривенно циклофосфамид (500 мг) с интервалами, зависящими от данных анализа крови.

При остром васкулите и тяжелом волчаночном поражении ЦНС и почек (волчаночный нефрит, нейролюпус, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) часто применяют пульстерапию глюкокортикоидами (метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно в течение 1 ч) ежедневно 3 сут подряд. Одновременно внутривенно вводят циклофосфамид. Такое лечение можно сочетать с плазмаферезом.

При системной красной волчанке любой тяжести, когда удастся подавить воспалительный процесс, подбирают минимальные поддерживающие дозы глюкокортикоидов или других препаратов, снижая дозу не более чем на 10%. Интервалы между понижениями доз зависят от того, насколько быстро удалось достичь первоначального клинического улучшения. Результаты лечения оценивают по динамике клинических симптомов и лабораторных показателей.

Глюкокортикоид для наружного применения подбирают с учетом локализации и характера поражения, имеет значение и лекарственная форма. При системной красной волчанке предпочтительны

мази средней активности и мягкого, шалящего местного действия, которые практически не вызывают системных НЛР (гидрокортизона 17-бутират^А, предникарбаг^В, мометазона фуроат^А).

Пульс-терапия

При диффузных заболеваниях соединительной ткани, в частности ревматоидном артрите, применяют пульс-терапию. Показаниями к ее проведению считают высокую, рефрактерную к обычным методам лечения активность заболевания и выраженные системные проявления (тяжелый кожный васкулит).

Пульс-терапия заключается в назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок. Чаще применяют метилпреднизолон, который вводят в виде сукцината в дозе 1–2 г внутривенно капельно в течение 30–60 мин 1 раз в сутки на протяжении 3–5 сут. Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 ч с последующим снижением в течение 6–7 ч, но в результате негеномного¹ механизма действия эффект отмечается через короткий промежуток времени (несколько минут). Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем в нормальных, а также в эритроцитах. Пульс-терапия позволяет добиться быстрого эффекта и снизить поддерживающие дозы глюкокортикоидов для приема внутрь.

Классическую пульс-терапию при ревматоидном артрите применяют редко, чаще внутривенно вводят большие дозы метилпреднизолона (250–1000 мг) в сочетании с цитостатиками — метотрексатом в дозе 20 мг или циклофосфамидом в дозе 400–1000 мг.

При системной красной волчанке наряду с классической схемой пульс-терапии у больных пожилого возраста, особенно с тенденцией к гипертензии и поражению миокарда, можно применять видоизмененные режимы (по 250–500 мг в течение 4–12 сут).

У больных наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение ЦНС, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапию необходимо сочетать с применением цитостатиков.

¹ Основной механизм действия глюкокортикоидов заключается в стимуляции транскрипции определенных генов, и для его реализации требуется как минимум 6–24 ч. В настоящее время исследованы так называемые негеномные эффекты этих препаратов, не связанные с влиянием на считывание генетической информации клеток.

24.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

НПВС очень широко применяют в клинической практике.

Большая популярность НПВС объясняется тем, что они, оказывая противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия, приносят облегчение пациентам с симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые встречаются при многих заболеваниях.

НПВС классифицируют в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры (табл. 24-2). В 1-ю группу включены препараты с выраженным противовоспалительным действием. НПВС 2-й группы, дающие слабый, практически не имеющий клинического значения противовоспалительный эффект, часто обозначают терминами «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

Таблица 24-2. Классификация НПВС

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин*), дифлунизал [®] , ацетилсалицилат лизина
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак, ацеклофенак
Оксикамы	Пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен
Некислотные производные	
Производные сульфонида	Нимесулид, целекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антрациловой кислоты	
Пиразолоны	Метамизол натрия, пропифеназон
Производные парааминофенола	Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак

С практической точки зрения важно, что препараты одной группы и даже близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру НЛР. Клиническая эффективность препарата может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного больного, а также от его индивидуальной реакции.

Фармакокинетика

Все НПВС хорошо всасываются в ЖКТ. В значительной степени (более 90%) связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие ЛС и способствуя усилению их эффектов. Многие НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость. НПВС подвергаются биотрансформации в печени, метаболиты выделяются почками.

Фармакодинамика

Главным и общим элементом механизма действия НПВС считают угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (рис. 24-1).

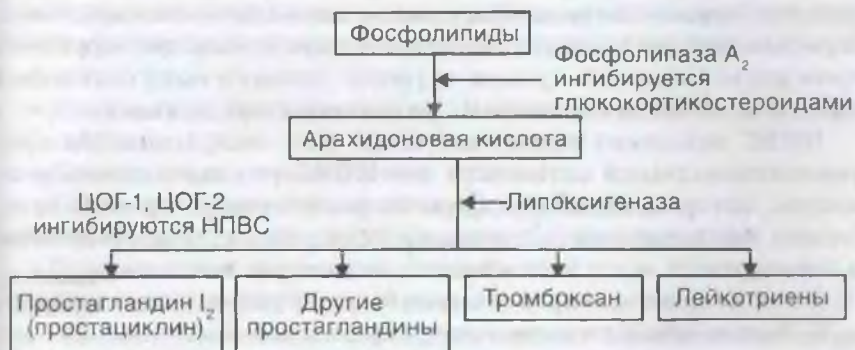


Рис. 24-1. Метаболизм арахидоновой кислоты

Простагландины имеют разностороннюю биологическую активность: выполняют функцию медиаторов воспалительной реакции, сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности, повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1), образование которых индуцируют микроорганизмы и токсины.

В настоящее время выделены два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируют НПВС. Первый (ЦОГ-1) контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток. Второй (ЦОГ-2), участвующий в синтезе простагландинов при воспалении, усиленно образуется под действием ряда тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины). Считают, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1, причем препараты различаются по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы, что позволяет судить об их сравнительной активности и токсичности.

Так, выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 свойственна ацетилсалициловой кислоте, индометацину, кетопрофену, пироксикаму, сулиндаку[®]. Умеренную селективность в отношении ЦОГ-1 проявляют диклофенак, ибупрофен, напроксен, лорноксикам, умеренную селективность в отношении ЦОГ-2 — этодолак[®], мелоксикам, нимесулид, набуметон[®], выраженную селективность в отношении ЦОГ-2 — целекоксиб.

Противовоспалительное действие НПВС может быть связано со стабилизацией мембран лизосом, торможением активации нейтрофилов и нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления. В реализации анальгезирующего эффекта имеет значение нарушение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (метамизол натрия) и активация опиоидных рецепторов (лорноксикам).

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование простагландинов и лейкотриенов — также важнейших медиаторов воспаления.

Развитие противовоспалительного эффекта отстает от анальгезирующего. Боль ослабевает в первые часы, а противовоспалительное действие наступает через 10–14 сут регулярного приема, причем при назначении напроксена или оксикамов еще позднее — через 2–4 нед.

Анальгезирующий эффект НПВС проявляется в большей степени при болях слабой и средней интенсивности в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны, чем наркотические анальгетики (группа морфина). В отличие от наркотических анальгетиков НПВС не угнетают дыхательный центр и не вызывают лекарственную зависимость.

Жаропонижающий эффект. НПВС способны снижать только повышенную температуру тела и не влияют на нормальную. Больных необходимо предупреждать о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие и не обладают ни антибактериальной, ни противовирусной активностью. При сохранении лихорадки, боли, ухудшении общего состояния больные должны обращаться к врачу.

Антиагрегационный эффект. В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее выраженной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которую при этом назначают в низкой суточной дозе (75–250 мг). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению

- Ревматические заболевания. Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.
- Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата. Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная).
- Неврологические заболевания. Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.
- Почечная, печеночная колика.
- Головная и зубная боль, послеоперационные боли.
- Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5 °С).
- Профилактика артериальных тромбозов.
- Дисменорея (купирование болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки при гиперпродукции простагландина $F_{2\alpha}$; помимо анальгезирующего действия уменьшается кровопотеря).

Нежелательные лекарственные реакции

Основное негативное свойство НПВС — высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ. У 30–40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспепсические расстройства (боли в животе, тошнота, рвота). У 10–20% — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5% — кровотечения и перфорации.

Ульцерогенный эффект частично связан с локальным повреждающим влиянием НПВС и в основном обусловлен ингибированием ЦОГ-1 в результате системного действия. Клинические проявления почти у 60% больных, особенно у пожилых, отсутствуют, и диагноз во многих случаях устанавливают при ЭГДС. Незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови со стулом (2–5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии. Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием.

Факторы риска гастротоксичности: женский пол, возраст больше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительное лечение НПВС, большие дозы или одновременный прием двух НПВС или более. Наибольшую гастротоксичность имеют ацетилсалициловая кислота, индометацин и пироксикам.

Методы улучшения переносимости нестероидных противовоспалительных препаратов

- Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ. По данным контролируемых клинических исследований, высокой эффективностью обладает синтетический аналог простагландина E_2 — мизопропрост, позволяющий предупредить развитие язв как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Ингибитор протонной помпы омепразол имеет примерно такую же эффективность, как и мизопропрост, но лучше переносится.
- Изменение тактики применения НПВС:
 - снижение дозы;
 - переход на парентеральное, ректальное или местное введение;
 - назначение кишечнорастворимых лекарственных форм: отрицательное влияние на ЖКТ представляет собой не столько местную, сколько системную реакцию.
- Применение НПВС, проявляющих селективность в отношении ЦОГ-2, особенно у пациентов группы риска.

Развитие язвы желудка у больного требует отмены НПВС и проведения специфического лечения. Продолжение приема НПВС, например, при ревматоидном артрите, возможно только при назначении мизопростола или омепразола и регулярном эндоскопическом контроле.

Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки:

- путем блокады синтеза простагландинов в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока; это ведет к развитию ишемических изменений в почках и нарушению их функции; в результате возникают отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышается концентрация креатинина в сыворотке, АД; наиболее сильно влияют на почечный кровоток индометацин и фенилбутазон;
- прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита (так называемая анальгетическая нефропатия) и тяжелой почечной недостаточности;

Факторы риска нефротоксичности: возраст более 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение ОЦК, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков.

Гематотоксичность наиболее характерна для НПВС группы пирразолидинов и пиразолонов, особенно для фенилбутазона. Самые грозные осложнения при их применении — апластическая анемия и агранулоцитоз. Фенилбутазон следует назначать только как препарат резерва и по возможности коротким курсом.

Гепатотоксичность состоит в основном в изменении активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях развивается желтуха, лекарственный гепатит.

Реакции гиперчувствительности — сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, бронхоспазм. Описана аспириновая триада: сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, БА и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Желательно избегать назначения этого препарата больным бронхиальной астмой.

Нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, нарушением рефлекторных реакций, наиболее свойственна индометацину.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени без желтухи, но с высокой концентрацией ХС и повышением активности печеночных ферментов. Летальность очень высокая (до 80%). Не следует применять ацетилсалициловую кислоту при вирусных инфекциях у детей до 12 лет.

Противопоказания к применению

НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности. При необходимости применения наиболее безопасны (но не перед родами!) небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Правила назначения

Для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность больных к НПВС даже одной химической группы может сильно различаться, и неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

Лечение следует начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2–3 сут ее можно повышать. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз хорошо переносимых препаратов (ибупрофен) при сохранении ограничений для максимальных доз ацетилсалициловой кислоты, индометацина, пироксикама. Следует учитывать, что противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется только в дозах выше 4 г/сут.

При длительном курсовом лечении НПВС надо принимать после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать препараты натошак и запивать стаканом воды. НПВС наиболее быстро всасываются в ЖКТ и, следовательно, дают более быстрый эффект [напроксен, диклофенак, водорастворимые (шипучие) формы ацетилсалициловой кислоты и парацетамола]. Для быстрого купирования болевого синдрома можно назначать также парентеральные лекарственные формы НПВС (диклофенак, кеторолак).

Момент приема НПВС может определяться максимальной выраженностью симптомов заболевания (болью, скованностью в суставах). Можно отходить от общепринятых схем (прием 2–3 раза в день), что обычно позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.

Одновременное применение двух НПВС или более нецелесообразно, поскольку эффективность таких сочетаний объективно не доказана (исключением может быть назначение парацетамола в сочетании

с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта) и возрастает риск развития нежелательных реакций.

Взаимодействие с другими ЛС

При одновременном назначении НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и гипогликемических средств. Однако они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность аминогликозидов, дигоксина и некоторых других ЛС, что имеет существенное клиническое значение (табл. 24-3).

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- алюминийсодержащие антациды (алмагель[▲], маалокс[▲]) и колестирамин[®] снижают всасывание НПВС в ЖКТ;
- глюкокортикоиды и медленно действующие (базисные) противовоспалительные средства (препараты золота) усиливают противовоспалительное действие НПВС;
- наркотические анальгетики и седативные препараты усиливают обезболивающий эффект НПВС.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Ацетилсалициловая кислота является первым НПВС. При проведении клинических испытаний она, как правило, служит стандартом, с эффективностью и переносимостью которого сравнивают другие НПВС.

Фармакодинамика. Фармакодинамика ацетилсалициловой кислоты зависит от суточной дозы: малые дозы — 30–325 мг — вызывают торможение агрегации тромбоцитов; средние дозы (0,5–2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие; большие дозы (4–6 г) обладают противовоспалительным эффектом. В высоких дозах (более 4 г) стимулирует выведение мочевой кислоты, нарушая ее реабсорбцию в почечных канальцах.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. $T_{1/2}$ составляет всего 15–20 мин. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от ацетилсалициловой кислоты отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 ч после приема ацетилсалициловой кислоты, $T_{1/2}$ его составляет 4–6 ч. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой, причем при повышении pH мочи (например, в случае назначения

Таблица 24-3. Влияние НПВС на эффекты других ЛС

Препараты	НПВС	Действие	Рекомендации
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать назначения фенилбутазона, если возможно, или строго контролировать концентрацию глюкозы в крови
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функций почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Мониторинг концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо применение НПВС в промежутках химиотерапии

Окончание табл. 24-3

Препараты	НПВС	Действие	Рекомендации
Препараты лития	Все (в меньшей степени ацетилсалициловая кислота)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать ацетилсалициловую кислоту, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать сочетания, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови
Антигипертензивные препараты: Р-блокаторы, диуретики, ИАПФ	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон	Ослабление гипотензивного действия из-за торможения синтеза простагландинов в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Строгий контроль АД. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Диуретики	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон	Ослабление диуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности	Избегать НПВС при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска кровотечений из ЖКТ при повреждении слизистой оболочки и при торможении агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС, если возможно

антацидов) выведение усиливается. При использовании больших доз ацетилсалициловой кислоты возможно насыщение метаболизирующих ферментов и увеличение периода полувыведения салицилата до 15–30 ч.

Взаимодействия с другими ЛС. Глюкокортикоиды ускоряют метаболизм и экскрецию ацетилсалициловой кислоты. Всасывание ацетилсалициловой кислоты в желудочно-кишечном тракте усиливают кофеин и метоклопрамид. Ацетилсалициловая кислота ингибирует желудочную алкоголь-дегидрогеназу, что ведет к повышению уровня этанола в организме.

НПР. Ацетилсалициловая кислота может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и/или язв, которые часто осложняются возникновением кровотечений, даже при использовании в низких дозах — 75–300 мг/сут (в качестве антиагреганта). Риск кровотечений является дозозависимым. Повышенная кровоточивость развивается вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее — при дозе аспирина более 5 г/сут).

При приеме ацетилсалициловой кислоты возможны реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма — синдром Фернан-Видаля («аспириновая триада»): сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости ацетилсалициловой кислоты. Поэтому ацетилсалициловая кислота и другие НПВС рекомендуются с большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой.

Синдром Рея развивается при назначении ацетилсалициловой кислоты детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому не следует применять ацетилсалициловую кислоту при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами «салицилизма»: шум в ушах (признак «насыщения» салицилатом), оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения со стороны центральной нервной системы и водно-электролитного обмена. Отмечается одышка (как результат

стимуляции дыхательного центра), нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание. Возрастает потребление кислорода миокардом, может развиваться сердечная недостаточность, отек легких. Наиболее чувствительны к токсическому действию салицилата дети до 5 лет, у которых так же, как и у взрослых, оно проявляется выраженными нарушениями кислотно-основного состояния и неврологическими симптомами.

Показания. Ацетилсалициловая кислота используется как анальгетик, антипиретик и антиагрегант. Ацетилсалициловая кислота назначают сразу же при подозрении на инфаркт миокарда или ишемический инсульт. В то же время, ацетилсалициловая кислота слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому не следует препарат использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где препаратом выбора является гепарин. Ацетилсалициловая кислота является одним из препаратов выбора для лечения ревматоидного артрита, в том числе и ювенильного.

Диклофенак

Диклофенак является одним из широко используемых НПВС в мире. Диклофенак сочетает высокую противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме, широко используется в ревматологии. Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием.

Фармакокинетика. Диклофенак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50–60%, что обусловлено эффектом «первого прохождения». Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5–2 ч после приема внутрь и через 10–30 мин после введения внутримышечно. $T_{1/2}$ — 1,5–2 ч.

Н.П. Диклофенак в целом хорошо переносится. При длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Мелоксикам

Мелоксикам является представителем нового поколения НПВС — селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелоксикам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время, он значительно

слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов. Препарат часто назначается больным с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5–6 ч. Равновесная концентрация создается через 3–5 дней. $T_{1/2}$ — 20 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки.

Ибупрофен

Ибупрофен, наряду с парацетамолом, является одним из наиболее безопасных НПВС, рекомендованным к приему, в том числе и у детей. Препарат характеризуется хорошим анальгезирующим и жаропонижающим действием, противовоспалительная активность препарата невысока. Применяется чаще как анальгетик, а также при легких вариантах течения ревматоидного артрита и остеоартроза.

Фармакокинетика. Максимальная концентрация в крови развивается через 1–2 ч после приема внутрь. Быстро метаболизируется и выводится из организма. $T_{1/2}$ — 1,5–2,5 ч, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 ч. Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он меньше всего оказывает повреждающее действие на слизистую желудка среди других НПВС.

Метамизол

В России и некоторых развивающихся странах широко используется метамизол (анальгин) и метамизолсодержащие средства. В Великобритании, Швеции, Норвегии, Саудовской Аравии, ОАЭ, США, Австралии, Израиле, Дании, Нидерландах, Ирландии, Германии, Сингапуре и других странах метамизол запрещен к применению в связи с большим количеством НЛР, таких как угнетение функций костного мозга, агранулоцитоз, апластическая анемия, развития осложнений со стороны почек (интерстициальный нефрит), печени (гепатит), легких (альвеолит), синдрома Лайелла, Стивенса–Джонсона.

Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно «центральное» анальгезирующее и жаро-

понижающее действие и имеет очень слабую «периферическую» противовоспалительную активность.

Фармакокинетика. Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5–2 ч после приема. Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем конъюгируются с глутатионом. 3% введенного парацетамола экскретируется в неизменном виде почками. $T_{1/2}$ — 2–2,5 ч. Продолжительность действия — 3–4 ч.

НПР. Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС. Однако при длительном приеме парацетамола увеличивается риск развития тяжелой нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола. Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших дозах. Одномоментный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающийся тяжелым поражением печени. Причина — истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксичным действием. Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны. Эффективен прием сорбентов, донаторов глутатиона (ацетилцистеин), трансфузия плазмы.

Взаимодействия с другими ЛС. Всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте усиливают метоклопрамид и кофеин.

Индукторы печеночных ферментов (фенитонн, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты, этанол и некоторые другие) ускоряют расщепление парацетамола до гепатотоксичных метаболитов и увеличивают риск поражений печени.

Нимесулид

Нимесулид — селективный ингибитор ЦОГ-2. В связи с этим избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Не нарушает синтез тромбксана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов.

НПР. При применении нимесулида довольно высок риск развития повышения активности печеночных трансаминаз, гепатитов, острой

печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. При приеме нимесулида возможны аллергические реакции, в том числе синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла. Применение нимесулида может отрицательно влиять на женскую фертильность. В ряде стран запрещена продажа нимесулида. Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) ввело ряд ограничений: схема приема не должна превышать 200 мг в сутки; курс приема не должен превышать 15 дней.

24.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Глюкокортикоиды — гормоны, вырабатываемые корой надпочечников. Термин относится также к полусинтетическим препаратам, таким, как преднизолон, дексаметазон и другим препаратом, которые представляют собой производные гидрокортизона — наиболее активного природного глюкокортикоида.

В коре надпочечников синтезируются два глюкокортикоида: кортизон и гидрокортизон (кортизол). Кортизон — биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон. Оба природных глюкокортикоида обладают минералокортикоидной активностью, но более слабой, чем истинные минералокортикоиды.

Контроль продукции глюкокортикоидов осуществляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Ключевой орган регуляции синтеза глюкокортикоидов — гипоталамус, реагирующий на концентрацию гидрокортизона в плазме в крови и стресс. При низкой концентрации глюкокортикоидов в крови или стрессовом воздействии (травма, инфекция, физическое напряжение) гипоталамус вырабатывает кортикотропин-рилизинг-фактор (кортиколиберин), который стимулирует выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза. Под действием АКТГ в надпочечниках синтезируются глюкокортикоиды и минералокортикоиды. При избытке глюкокортикоидов в крови гипоталамус перестает продуцировать кортикотропин-рилизинг-фактор. Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по механизму отрицательной обратной связи (рис. 24-2).

Выход глюкокортикоидов из надпочечников в кровь в течение суток происходит не равномерно, а в виде 8–12 импульсов, которые подчиняются циркадианному ритму. Максимальная секреция гидрокортизона происходит в ранние часы (6–8 ч) и резко снижается вечером и ночью.



Рис. 24-2. Регуляция функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Фармакокинетика

Глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5–1,5 ч. Пища несколько замедляет скорость всасывания, но не уменьшает его степень.

Глюкокортикоиды для инъекций выпускаются в виде различных эфиров. Сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты водорастворимы, оказывают быстрое и относительно кратковременное действие. В неотложных ситуациях это препараты выбора, их вводят внутривенно. При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1–2 ч. Ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии, нерастворимые в воде, действие которых развивается медленно (несколько часов) и продолжается долго (несколько недель). Они предназначены для внутри- и околоуставного введения. При внутримышечном введении медленно всасываются с началом действия через 1–2 сут, максимумом — через 4–8 сут и продолжительностью до 4 нед. Внутривенно их вводить нельзя.

Метаболизм

Глюкокортикоиды подвергаются биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов, причем природные быстрее, чем полусинтетические. Кортизон и преднизон сначала подвергаются пресистемному метаболизму с превращением в активные формы — гидрокортизон и преднизолон соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) биотрансформируются медленнее, чем все остальные.

В плазме крови глюкокортикоиды связываются с белками (транскортин, альбумины), причем природные на 90%, а полусинтетические — на 40–60%. Этим обусловлены более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.

Экскреция неактивных метаболитов глюкокортикоидов осуществляется почками. Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, фторированные препараты — наиболее длинный. При почечной недостаточности этот параметр не изменяется, и коррекция дозы не требуется.

Фармакодинамика

После прохождения через мембрану клетки глюкокортикоиды в цитоплазме связываются со специфическим стероидным рецептором. Активированный комплекс глюкокортикоид — рецептор проникает в ядро клетки, соединяется с ДНК и стимулирует образование информационной РНК. В результате трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Одним из важнейших считают липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу A_2 и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, имеющих большое значение в развитии воспалительной реакции.

Существует и теория негеномного действия глюкокортикоидов, согласно которой эффекты реализуются не только через ядро, а через мембранные и цитоплазматические рецепторы. Благодаря этому некоторые глюкокортикоидные эффекты могут развиваться быстрее, особенно при введении высоких доз внутривенно. Однако максимум фармакологической активности глюкокортикоидов приходится на тот период, когда их пиковые концентрации в крови уже позади.

Водно-электролитный баланс. Препараты этой группы замедляют выделение из организма натрия и воды в результате увеличения реабсорбции в дистальных почечных каналах, усиливают выведение калия (минералокортикоидная активность). Эти эффекты более присущи

щи природным глюкокортикостероидам (кортизон и гидрокортизон), менее — полусинтетическим (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон). Фторированные препараты триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон минералокортикоидной активности не имеют.

Углеводный обмен. Увеличение концентрации глюкозы в крови из-за стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран для глюкозы. Возможно развитие глюкозурии и стероидного диабета.

Белковый обмен. Угнетение синтеза и усиление процессов распада белка, особенно в коже, мышечной и костной тканях. Это проявляется похудением, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран.

Жировой обмен. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу (синдром Иценко—Кушинга: лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, стрии). Это обусловлено тем, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса — липогенез.

Обмен кальция. Глюкокортикоиды уменьшают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костной ткани и усилению экскреции с мочой. В результате могут развиваться остеопороз, гипокальциемия и гиперкальциурия.

Сердечно-сосудистая система. Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина II. Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. При надпочечниковой недостаточности снижается сердечный выброс, расширяются артериолы, ослабляется реакция на адреналин. В совокупности с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут привести к сосудистому коллапсу.

Противовоспалительное действие. Глюкокортикоиды угнетают все фазы воспаления. В их противовоспалительном действии имеют значение многие факторы: ингибирование фосфолипазы А и связанное с этим нарушение образования простагландинов и лейкотриенов, стабилизация мембран лизосом, уменьшение проницаемости капилляров, торможение миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, угнетение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавление образования цитокинов лимфоцитами и макрофагами.

Иммуномодулирующее и противоаллергическое действие. Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. Эти препараты тормозят образование и нарушают кинетику

T-лимфоцитов, снижая их цитотоксическую активность, препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ.

Кровь. Глюкокортикоиды вызывают лимфоцитопению, моноцитопению и эозинопению, но стимулируют образование эритроцитов и тромбоцитов.

После приема даже I дозы глюкокортикоидов снижается количество лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза. Максимум изменений в крови отмечается через 4–6 ч, исходное состояние восстанавливается через 24 ч. После завершения длительного курса глюкокортикоидов изменения в крови могут сохраняться на протяжении 1–4 нед.

Эндокринная система. Введение глюкокортикоидов сопровождается угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что обусловлено отрицательной обратной связью. Угнетение более выражено при длительном применении глюкокортикоидов и/или назначении препаратов продолжительного действия.

Глюкокортикоиды снижают выработку половых гормонов в результате прямого подавления их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза.

Нежелательные лекарственные реакции

При системном введении глюкокортикоидов могут развиваться самые разнообразные НЛР (табл. 24-4). Риск их появления, как правило, повышается с увеличением доз и длительности приема препаратов.

Современные методы применения глюкокортикоидов (например, альтернирующая терапия), ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития НЛР, но и повысить эффективность лечения. Однако при любом лечении необходим контроль развития НЛР (наблюдение за массой тела, АД, электролитным составом крови, состоянием ЖКТ, костно-мышечной системы, органов зрения, определение концентрации глюкозы в крови и моче, контроль развития инфекционных осложнений).

Инфекционные осложнения терапии глюкокортикоидами. Инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные) чаще развиваются у пациентов с исходными нарушениями иммунитета. При их возникновении, помимо специфического лечения, необходимо попытаться снизить дозы глюкокортикоидов или перевести больного на альтернирующую терапию.

Таблица 24-4. НЛР, возникающие при применении глюкокортикоидов

Система	НЛР
Костно-мышечная	Остеопороз, патологические переломы, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости
Кожа	Кровоизлияния, угри, стрии, истончение кожи, атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)
Регенерация	Нарушение заживления ран
ЦНС	Неустойчивое настроение, психоз, синдром псевдоопухоли мозга
Глаза	Глаукома (с возможным экзофтальмом), задняя субкапсулярная катаракта
Метаболические	Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс
Желудочно-кишечный тракт	Стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения, перфорация, эзофагит, диспепсия, панкреатит
Эндокринная	Задержка полового созревания, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, замедление роста у детей, нарушения менструального цикла (вторичная аменорея), стероидный диабет, манифестация латентного диабета
Сердечно-сосудистая	Гипертензия
Водно-электролитный баланс	Задержка натрия и воды, гипокалиемия, отеки, гиперосмолярная кома
Иммунитет	Активизация туберкулеза и других инфекций

Бактериальные инфекции (как правило, в форме пневмонии или септицемии) возникают наиболее часто. Основными возбудителями становятся стафилококки и грамотрицательные бактерии кишечной группы, что следует учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Туберкулез. Больные с положительными туберкулиновыми пробами подвержены риску развития тяжелой формы туберкулеза, и при длительном лечении глюкокортикоидами они должны с профилактической целью принимать изониазид.

Вирусные инфекции. Применение глюкокортикоидов повышает риск диссеминации вирусных инфекций. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший, в течение 48 ч должен получить специфический иммуноглобулин. Если курс глюкокортикоидов превышает 2 нед, то применять живые вирусные вакцины не рекомендуют.

Вторичная надпочечниковая недостаточность. К наиболее тяжелым осложнениям приема глюкокортикоидов, потенциально опасным для жизни, относят вторичную надпочечниковую недостаточность — следствие угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном применении глюкокортикоидов.

Факторы риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Доза. При приеме глюкокортикоидов в физиологических дозах (для взрослого 2,5–5 мг/сут преднизолона или 10–30 мг/сут гидрокортизона) угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не происходит. При более высоких дозах уже через 1–2 нед отмечают нарушение функции коры надпочечников, а в дальнейшем может развиваться ее атрофия.

Длительность курса лечения. При курсе до 10 сут (в дозе не более 40 мг/сут преднизолона) нет опасности значительного угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при приеме в течение нескольких недель возможна атрофия коры надпочечников.

Время приема. Необходимо учитывать циркадианный ритм выработки глюкокортикоидов (опаснее принимать 5 мг преднизолона вечером, чем 20 мг утром).

Вид препарата. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы более выражено при приеме фторированных глюкокортикоидов — триамнинолона, дексаметазона, бетаметазона с наиболее продолжительным действием.

Клиника синдрома отмены. Тяжесть синдрома отмены зависит от сохранности функции коры надпочечников. В легких случаях появляются общая слабость, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры. В тяжелых случаях (особенно при сильном стрессе) может развиваться классический аддисонический криз с рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные быстро умирают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

- Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности:
- за исключением неотложных состояний и специальных показаний рекомендовано назначать глюкокортикоиды в соответствии с циркадианным ритмом;
 - необходимо максимально широко использовать альтернирующую терапию;
 - при курсе лечения более 10 сут глюкокортикоиды отменяют с постепенным снижением их дозы; режим отмены зависит от длительности приема; при курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5–5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3–5 сут. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу медленнее — на 2,5 мг каждые 1–3 нед;
 - после отмены глюкокортикоидов, принимаемых на протяжении 2 нед и более, в течение 1,5–2 лет контролировать состояние больного в стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

Взаимодействия с другими ЛС

Эффект глюкокортикоидов усиливается при сопутствующем приеме эритромицина (замедляет метаболизм глюкокортикоидов в печени), салицилатов (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогенов.

Действие глюкокортикоидов ослабляют индукторы микросомальных ферментов печени — фенобарбитал, фенитоин, рифампицин.

Глюкокортикоиды ослабляют действие антикоагулянтов, гипогликемических и антигипертензивных препаратов.

Глюкокортикоиды усиливают действие теофилина, симпатомиметиков, иммуносупрессантов, НПВС.

Показания к назначению

Существует три принципиально различных схемы назначения глюкокортикоидов.

Заместительная терапия. Применение глюкокортикоидов в физиологических дозах при надпочечниковой недостаточности любой этиологии. Кортизон или гидрокортизон вводят с учетом циркадианного ритма — 2/3 дозы утром и 1/3 — вечером. Другие препараты назначают 1 раз в сутки утром.

Супрессивная терапия. Применение глюкокортикоидов при аденогенитальном¹ синдроме в фармакологических (превышающих физиологические) дозах, что ведет к подавлению секреции АКТИ и последующему снижению гиперсекреции андрогенов корой надпочечников; 1/3 суточной дозы кортизона или гидрокортизона обычно дают утром, а 2/3 дозы — вечером.

Фармакодинамическая терапия. Наиболее частый вариант применения глюкокортикоидов подразделяется на системную и местную. При системной терапии глюкокортикоиды назначают в расчете на их противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное и противошоковое действие. При системной фармакодинамической терапии можно использовать различные пути введения и режимы дозирования препаратов в зависимости от тяжести состояния больного (табл. 24-5). Наиболее предпочтительны препараты средней продолжительности действия — преднизон, преднизолон, метилпреднизолон (табл. 24-6).

Препараты длительного действия следует назначать коротким курсом. Дексаметазон имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит, отек мозга, профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких), лейкоз (замена преднизолона дексаметазоном при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения ЦНС).

Принципы длительного лечения

Назначение глюкокортикоидов рекомендовано только при неэффективности других препаратов. Исключения — надпочечниковая недостаточность, аденогенитальный синдром, опасные для жизни состояния.

Предпочтительно применение глюкокортикоидов средней продолжительности действия.

Необходим индивидуальный подбор дозы, больше в зависимости от характера заболевания, реакции больного на лечение, чем от возраста или массы тела.

Дозу снижают постепенно, до минимальной, обеспечивающей клиническую стабильность после получения желаемого эффекта.

¹ Аденогенитальный синдром связан с гиперсекрецией надпочечников и половых гормонов.

Таблица 24-5. Результаты дозирования глюкокортикоидов при системной фармакодинамической терапии

Режим дозирования	Показания	Комментарий	Эффективность	Н.ЛР
Внутрь, низкая доза (менее 10 мг преднизолона) 1 раз в сутки	Поддерживающая терапия	Физиологическая доза, ослабление симптомов заболевания	+	+
Средняя доза (более 10 мг преднизолона), альтернирующая схема (через сутки)	Легкие и среднетяжелые заболевания, поддерживающая терапия	Более редкое развитие Н.ЛР, меньше подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	++	+
Умеренная/высокая доза 1 раз в сутки	Контроль активности заболевания	Хороший эффект при многих ревматических заболеваниях, меньше Н.ЛР, чем при разделении на несколько приемов	++	++
Умеренная/высокая доза в несколько приемов	Быстрый контроль активности заболевания	Большой эффект, чем при однократном приеме эквивалентной дозы	+++	+++
Мини-пульс (100–200 мг преднизолона в течение 2–5 сут)	Быстрый контроль активности тазобедренного заболевания	Более быстрый эффект, возможность последующего применения низкой поддерживающей дозы	+++	++
Внутримышечно-депоглюкокортикоиды	Ограниченное использование	Временное улучшение состояния	++	+++
Внутривенно-пульс-терапия	Неотложная терапия тяжелых, угрожающих жизни заболеваний	Быстрый эффект, возможность последующего использования низкой поддерживающей дозы	++++	++++

Таблица 24-6. Сравнительная активность глюкокортикоидов

Препарат	Эквивалентная доза, мг	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	T _{1/2}	
				в плазме, мин	в тканях, сут
Короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности действия					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5-1,5
Длительного действия					
Триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

Учет физиологического циркадианного ритма выделения глюкокортикоидов: в большинстве случаев препараты следует назначать в виде одной утренней дозы, возможно назначение 2/3-3/4 дозы утром, а оставшейся части — около полудня. Такая схема приема снижает опасность угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, поскольку утром эта система наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных глюкокортикоидов.

Перевод больного на альтернирующую терапию возможен только при стабилизации состояния.

Альтернирующая терапия

Альтернирующая терапия заключается в назначении глюкокортикоида через день в виде 1 дозы, которая должна быть в 2 раза больше той, которую вводили до перевода на альтернирующую терапию.

Главное преимущество этого метода заключается в меньшем подавлении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и, следовательно, снижении риска развития надпочечниковой недостаточности.

Больного переводят на альтернирующую терапию постепенно и только после стабилизации состояния. Для такого режима назначения пригодны только глюкокортикоиды средней продолжительности действия.

ности действия (преднизолон, метилпреднизолон, преднизон), после приема 1 дозы которых гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система подавляется на 12–36 ч. Нельзя применять препараты длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон), так как при их назначении даже через день риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не уменьшается.

Альтернирующая терапия недостаточно эффективна при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях.

Пульс-терапия

Пульс-терапия заключается в кратковременном назначении сверхвысоких доз глюкокортикоидов. Минимальное минералокортикоидное действие метилпреднизолона, более слабое, чем у преднизолона, влияние на ЖКТ и ЦНС делают его препаратом выбора при проведении пульс-терапии. Обычно метилпреднизолон вводят в дозе 1–2 г/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 3–5 дней.

Показания к проведению пульс-терапии — тяжелые и опасные для жизни заболевания, прежде всего системные коллагенозы (системная красная волчанка, васкулиты, тяжелый ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, тяжелый анкилозирующий спондилит). Пульс-терапию применяют также при тромбоцитопенической пурпуре, острой травме спинного мозга, рассеянном склерозе.

У больных с наиболее тяжелыми формами ревматических заболеваний (волчаночный нефрит, волчаночное поражение ЦНС, ревматоидный васкулит, системные некротизирующие васкулиты) пульс-терапию следует обязательно сочетать с применением цитостатиков (циклофосфамид).

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов относительные, их нужно принимать во внимание при планировании длительного лечения:

- СД (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды);
- психические заболевания, эпилепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженный остеопороз;
- тяжелая АГ.

В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Глюкокортикоиды хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные полусинтетические препараты в целом безопас-

ны для плода, не ведут к внутриутробному развитию синдрома Кушинга и угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Фторированные глюкокортикоиды при длительном приеме могут вызывать нежелательные реакции, в том числе и уродства.

Глюкокортикоиды применяют для профилактики синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей. Как правило, назначают препараты длительного действия, чаще дексаметазон. Его вводят внутримышечно матери при сроке беременности до 34 нед за 24–48 ч до ожидаемых родов.

Роженице, принимавшей глюкокортикоиды в течение последних 1,5–2 лет, для предупреждения острой надпочечниковой недостаточности следует дополнительно ввести гидрокортизона гемисукцинат по 100 мг каждые 6 ч.

При кормлении грудью низкие дозы глюкокортикоидов, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка, благодаря плохому проникновению в грудное молоко. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ребенка.

Местное применение глюкокортикоидов

Местное применение глюкокортикоидов позволяет создать в патологическом очаге высокую концентрацию препарата и значительно снизить риск развития нежелательных системных реакций. Варианты местного применения:

- ингаляционное (в легкие или полость носа);
- внутрисуставное, околосуставное;
- внутрикожное (в рубцы);
- эпидуральное;
- внутриполостное (внутриперикардальное, внутривисцеральное);
- ректальное;
- наружное (кожа, глаза, уши).

Внутрисуставное введение. Для внутри- и околосуставного введения используют водонерастворимые инъекционные препараты. При этом создается высокая концентрация глюкокортикоидов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, обеспечивается максимальное местное противовоспалительное действие с минимумом вероятности системных эффектов.

Показания к внутрисуставному введению. Ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера. Внутрисуставное введение применяют при моно- или олигоартри-

те, а в случае полиартрита — при выраженном воспалении одного или нескольких суставов.

Длительность эффекта зависит от вида используемого препарата и составляет от 1 до 3 нед. Во многих случаях лечебный эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться до нескольких месяцев.

Противопоказания. Инфекционный артрит, выраженная деструкция сустава, значительный остеопороз, внутрисуставной перелом, периартикулярный целлюлит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, сепсис, патология свертывания крови.

Околосуставное введение глюкокортикоидов предпочтительно при упорных, не поддающихся лечению другими препаратами воспалительных заболеваниях околосуставных тканей с болевым синдромом и нарушением функции суставов.

Показания. Капсулит, тендовагинит, бурсит, эпикондилит, подоживенный фасциит, предплечный туннельный синдром.

Для периартикулярного введения желательно применять гидрокортизона ацетат[†] (5–25 мг), поскольку его действие короче и отрицательное влияние на метаболизм соединительной ткани (нарушение синтеза белка) менее выражено, чем у других препаратов.

ИЛР. Боль, временное обострение воспалительного процесса, инфицирование, локальная атрофия и депигментация кожи, дегенеративные изменения в суставе, асептический некроз кости, образование свищевых ходов (если по ходу иглы остаются кристаллы препарата), повреждение сухожилий или нервных стволов.

Профилактика ИЛР. Строгое соблюдение асептики и антисептики, использование тонкой иглы, местных анестетиков, покой для сустава в течение 1–2 сут после процедуры, одновременное введение не более чем в 3 сустава, как можно более длительные интервалы между инъекциями в один и тот же сустав.

Кортизон — препарат природного глюкокортикоида, биологически неактивен. Активируется в печени, превращаясь в гидрокортизон. Обладает кратковременным действием. В основном используется для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности у больных с нормальной функцией печени.

Преднизолон синтетический глюкокортикоид, наиболее часто используется в клинической практике и рассматривается как стандартный препарат. Относится к глюкокортикоидам со средней продолжительностью действия.

Метилпреднизолон по сравнению с преднизолоном обладает несколько большей (на 20%) глюкокортикоидной активностью, минимальным минералокортикоидным действием, реже вызывает нежелательные реакции (особенно изменения психики, аппетита, язвенно-эрозивное действие). Предпочтителен при проведении пульс-терапии.

Дексаметазон является фторированным гомологом гидрокортизона. Один из наиболее мощных глюкокортикоидов: в 7 раз сильнее преднизолона по глюкокортикоидной активности. Не обладает минералокортикоидным действием. Вызывает сильное угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выраженные нарушения углеводного, жирового, кальциевого обмена, психостимулирующее действие, поэтому не рекомендуется назначать его на длительный срок. Препарат имеет некоторые особые показания к применению: бактериальный менингит; отек мозга; в офтальмологии (кератит, увеит и другие); профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии; лечение тяжелого абстинентного синдрома при алкоголизме; профилактика синдрома дыхательных расстройств у недоношенных (дексаметазон стимулирует синтез сурфактанта в альвеолах легких); лейкоз (замена преднизолона на дексаметазон при остром лимфобластном лейкозе значительно снижает частоту поражения центральной нервной системы).

24.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Соединения золота

Соединения золота обычно назначают дополнительно к НПВС, если они не подавляют в существенной мере воспаление суставов. Парентерально вводят аурутиомалат[®] натрия и аурутиоглюкозу[®].

Препараты золота воздействуют на Т-лимфоциты, нарушая их активацию и развитие аутоиммунной реакции, их вводят внутримышечно 1 раз в неделю.

Эффективность лечения ревматоидного артрита препаратами золота сопоставима с метотрексатом. Преимуществом считают отсутствие значительной иммуносупрессии и меньший риск развития интеркуррентных инфекций. Однако препараты золота вызывают множество НЛР, требующих их отмены.

Препараты золота противопоказаны при выраженных нарушениях функций печени, почек, беременности, а также гематологических заболеваниях.

В процессе лечения препаратами золота необходимо контролировать состав мочи, концентрацию гемоглобина, количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и число тромбоцитов. Эти исследования повторяют в течение месяца перед каждой инъекцией препарата, а затем через каждые 1–2 нед.

НЛР. Зуд, дерматит, стоматит, протеинурия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, диарея, гепатит, пневмонит.

При развитии любой НЛР лечение препаратами золота прерывают. Если проявления НЛР выражены незначительно (слабый зуд или единичные кожные высыпания), через 2 нед можно осторожно возобновить лечение.

В случае значительных осложнений применяют димеркапрол (препарат, связывающий золото) в дозе 2,5 мг/кг внутримышечно до 4–6 раз в сутки в первые 2 дня, а затем 2 раза в день в течение 5–7 дней.

При приеме аурутиомалата[®], особенно хранившегося на свету, возможна кратковременная реакция: прилив крови к лицу, тахикардия, обморок через несколько минут после введения. В таких случаях необходимо перейти к применению другого соединения золота — аурутиоглюкозы[®], не вызывающей подобных реакций.

Препарат золота для приема внутрь — ауранофин[®].

Пеницилламин

При плохой переносимости или недостаточной эффективности препаратов золота назначают пеницилламин, который значительно им уступает по эффективности и переносимости.

НЛР (до 40%), заставляющие прекращать лечение пеницилламином, отмечают чаще, чем при лечении золотом. Пеницилламин может угнетать костно-мозговое кроветворение и вызывать протеинурию, нефротический синдром, холестатическую желтуху и другие серьезные осложнения (миастению, пузырчатку, синдром Гудпасчера, полимиозит, волчаночноподобный синдром), а также кожные сыпи и расстройства вкуса. Появление первых признаков этих осложнений требует прекращения лечения. Исключением считают расстройство вкуса, которое может пройти спонтанно. До начала лечения и каждые 2–4 нед в период приема препарата нужно делать анализ мочи и анализ крови с подсчетом тромбоцитов.

У детей из-за значительных нежелательных явлений препараты золота и пеницилламин не получили широкого применения.

Производные 5-аминосалициловой кислоты

Препараты из группы сульфаниламидов (сульфасалазин, месалазин), которые применяют при лечении язвенно-некротического энтероколита, назначают и при заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит). По эффективности они не уступают пеницилламину, но превосходят его по переносимости.

Действие препаратов связано с антагонизмом в отношении фолиевой кислоты и антицитотиновым действием, подобным метотрексату.

НЛР. Тошнота, рвота, нейтропения, гемолиз, гепатит и кожные сыпи.

Существенных различий сульфасалазина и месалазина по эффективности и переносимости нет. Однако некоторые пациенты один из этих препаратов переносят лучше, чем другой.

Аминохинолиновые препараты

Противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) часто применяют в связи с их хорошей переносимостью, но в действительности это самые слабые среди базисных средств лечения системных заболеваний соединительной ткани.

Действие препаратов обусловлено слабым цитотоксическим свойством и угнетением функции макрофагов. Их можно применять у больных с минимальными проявлениями суставного синдрома, так как эффект развивается медленно, через 3–6 мес непрерывного приема.

НЛР незначительны и возникают редко: дерматит, миопатия и помутнение роговицы, как правило, обратимое. При первых же жалобах на зрение препарат отменяют. Переносимость гидроксихлорохина лучше.

24.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЦИТОСТАТИКОВ И ПРЕПАРАТОВ ИММУНОСУПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Многие препараты, применяемые для химиотерапии злокачественных новообразований, оказывают иммуносупрессивное действие и могут использоваться в трансплантологии и лечении аутоиммунных заболеваний. Цитостатики объединяют сходный механизм

действия и способность блокировать как В-, так и Т-клеточную клональную активацию. Наиболее широко применяют азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид, метотрексат. Другие противоопухолевые цитостатики, такие, как хлорамбуцил, винкристин, винбластин, дактиномицин, в качестве иммуносупрессивных препаратов не назначают.

Для более старых цитостатиков (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат) характерно действие на клетки многих тканей и органов, новые препараты (мизорибин[®], микофенолата мофетил, бреквинар натрия[®]) более селективно влияют на иммунокомпетентные клетки.

Циклоспорин

Циклоспорин активирует Т-лимфоциты. В настоящее время этот препарат наиболее распространен в трансплантологии и при лечении некоторых аутоиммунных болезней.

Фармакокинетика. Биодоступность циклоспорина при приеме внутрь составляет 20–50%. Жирная пища снижает биодоступность, если препарат принимают в мягких желатиновых капсулах, и не влияет на всасывание циклоспорина, применяемого в виде микроэмульсии. Пиковая концентрация достигается через 1,3–4 ч после приема внутрь. Благодаря хорошей растворимости в жирах циклоспорин равномерно распределяется в организме (объем распределения — 13 л/кг), особенно в печени, легких, почках, поджелудочной железе, селезенке, жировой клетчатке, лимфатических узлах, где концентрация препарата превышает плазменную. Циклоспорин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и в грудное молоко, хотя преодолевает плацентарный барьер и выявляется в амниотической жидкости. 50–60% препарата аккумулируется в эритроцитах, 10–20% — в лейкоцитах, оставшаяся часть связывается с липопротеидами плазмы и в меньшей степени — с альбумином. $T_{1/2}$ — 6 ч. Препарат подвергается биотрансформации в печени с образованием более чем 30 метаболитов, которые выделяются преимущественно с желчью. Элиминация снижается при нарушении функций печени и у пожилых пациентов.

Фармакодинамика. Циклоспорин селективно подавляет активность CD4 Т-лимфоцитов, угнетает ранние фазы клеточного ответа на антигены и регуляторные стимулы путем нарушения функции белков, участвующих в активации Т-лимфоцитов и экспрессии генов, кодирующих синтез цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ФНО). Циклоспорин также подавляет хемотаксис мононуклеарных фагоци-

тов, экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости на мембранах антигенпрезентирующих клеток.

Показания. Циклоспорин остается основным препаратом для предупреждения реакции отторжения трансплантата (при пересадке почек, сердца, печени и других органов) в виде монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами. Его также назначают при аутоиммунных заболеваниях: синдроме Бехчета, эндогенном увеите, псориазе, атопическом дерматите, ревматоидном артрите, болезни Крона (один из видов язвенного колита).

НЛР. Циклоспорин оказывает нефротоксическое действие, которое часто заставляет отменять препарат. Реже развиваются гипертензия, гепатотоксичность, нейротоксичность, гирсутизм, гиперплазия десен, диспепсические явления.

Взаимодействие с другими ЛС. Циклоспорин взаимодействует со многими препаратами путем влияния на цитохром P-450. Концентрацию циклоспорина снижают барбитураты, карбамазепин, рифампицин, сульфаниламиды, фенитоин. Концентрация циклоспорина повышается при одновременном назначении амфотерицина В, эритромицина, кетоконазола, глюкокортикоидов, некоторых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема), доксициклина. Метоклопрамид увеличивает всасывание циклоспорина.

Азатиоприн

Синтетическое производное 6-меркаптопурина. Иммунодепрессивное действие азатиоприна сильнее его цитотоксического эффекта.

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 20%. Максимальная концентрация препарата достигается через 1–2 ч. Наиболее высокие концентрации создаются в тканях печени, кишечника, а также в почках, легких, селезенке, мышцах. Препарат быстро биотрансформируется и имеет очень вариабельный $T_{1/2}$ (в среднем около 5 ч). Азатиоприн и его метаболиты выводятся почками.

Фармакодинамика. Азатиоприн подавляет пролиферацию всех быстроделющихся клеток, причем T-лимфоцитов в большей степени, чем B-лимфоцитов, в результате нарушения синтеза ДНК. Азатиоприн оказывает повреждающее действие на клетки во время митоза, поэтому он эффективен как до, так и после введения антигена.

Показания. При пересадке органов (в первую очередь почки) для предупреждения реакции отторжения трансплантата в сочетании с циклоспорином или глюкокортикоидами либо в виде монотерапии. Азатиоприн считают препаратом резерва при некоторых

аутоиммунных заболеваниях (тяжелого, рефрактерного к глюкокортикоидам ревматоидного артрита).

НЛР. Угнетение костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения), реакции со стороны ЖКТ, гепатотоксичность, алопеция, повышенная восприимчивость к инфекциям, мутагенность, канцерогенность.

Взаимодействие с другими ЛС. При одновременном назначении с аллопуринолом повышается токсичность азатиоприна. При необходимости одновременного назначения этих препаратов нужно снизить дозу азатиоприна на 25–35%.

Циклофосфамид

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь, биодоступность более 75%. Связывание с белками плазмы низкое, подвергается метаболизму в печени. Пиковая концентрация достигается через 2–3 ч. $T_{1/2}$ — 3–12 ч. Выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 5–25% в неизменном виде.

Фармакодинамика. Циклофосфамид угнетает синтез ДНК как пролиферирующих, так и покоящихся клеток, подавляет активность В- и Т-лимфоцитов. В большей степени влияет на В-лимфоциты и соответственно на активность антителогенеза.

Показания. Пересадка костного мозга. В низких дозах циклофосфамид применяют при лечении аутоиммунных заболеваний, таких, как системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ревматоидный артрит, дерматомиозит.

НЛР. При назначении больших доз возможны развитие геморрагического цистита, кардиотоксичность, тяжелая панцитопения, инфекции, токсическое поражение почек. Реже развивается анемия, тромбоцитопения. Крайне редко возникают анафилактические реакции, геморрагический колит, гепатит, стоматит.

Взаимодействие с другими ЛС. Циклофосфамид потенцирует угнетение костного мозга другими миелотоксичными препаратами. Возможны усиление кардиотоксичности при применении циклофосфамида с доксорубицином и усиление гепатотоксичности при одновременном применении с азатиоприном, хлорамбуцилом, глюкокортикоидами, циклоsporином.

Метотрексат

Фармакокинетика. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–4 ч после приема внутрь и через 40 мин после внутри-

венного введения. Биодоступность составляет 60–70%. $T_{1/2}$ — 10 ч. Выводится преимущественно почками. Часть препарата связывается с белками и может оставаться в тканях до 1 мес.

Фармакодинамика. Применение метотрексата в больших дозах приводит к подавлению фолатзависимых ферментов, синтеза пурина и соответственно к гибели пролиферирующих клеток — развивается преимущественно цитотоксический эффект.

При назначении в малых и средних дозах преобладает иммуносупрессивный эффект препарата в результате подавления синтеза провоспалительных цитокинов, индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов, угнетения подвижности нейтрофилов. Метотрексат также подавляет гуморальное звено иммунной системы и снижает концентрацию иммуноглобулинов классов G, M и A.

Показания. Препарат второй линии для лечения ревматоидного артрита. Назначают при лечении псориаза, рефрактерного к стандартной терапии, псориатического артрита, дерматомиозита.

НПР. Тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности трансаминаз. При длительном использовании метотрексата у 40% пациентов отмечается дозозависимая гепатотоксичность с возможным развитием фиброза и цирроза печени. Возможны угнетение костного мозга, пневмониты, анафилаксия. Оказывает тератогенное и канцерогенное действие.

Взаимодействие с другими ЛС. Метотрексат повышает гепатотоксичность других препаратов. При сочетании с фенилбутазоном возрастает риск угнетения костного мозга. Пенициллины и пробеницид[®] повышает, а фенитоин снижает концентрацию метотрексата в плазме. Параллельное назначение пириметамина, триамтерена, триметоприма может привести к усилению токсических эффектов метотрексата.

24.9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Традиционное лечение НПВС, глюкокортикоидами, классическими иммунодепрессантами неэффективно у 25–50% больных **ревматоидным артритом**, не снижает активность заболевания и не предотвращает прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации больных. Ключевым цитокином в развитии заболевания считают **фактор некроза опухоли-альфа**, который про-

дуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, а также T- и B-лимфоцитами. Он обуславливает развитие хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потери костной массы, выполняет функцию посредника воспалительного ответа и участвует в модуляции иммунной системы. ФНО- α имеет значение в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Блокаторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб) применяют в качестве препаратов для лечения ревматоидного, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и болезни Крона.

Инфликсимаб (ремикейд[®])

Инфликсимаб (ремикейд[®]) представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Иммунодепрессивное средство, обладает высоким аффинитетом к ФНО- α .

Препарат быстро связывается и образует устойчивое соединение с растворимой и трансмембранной формами человеческого ФНО- α , снижая его функциональную активность. Специфичность инфликсимаба по отношению к ФНО- α подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина-цитокина, использующего те же рецепторы, что и ФНО- α .

Фармакокинетика. Фармакокинетические параметры (C_{\max} , объем распределения, AUC) — дозозависимы. C_{\max} после однократной внутривенной инфузии в дозе 5 мг/кг составляет 118 мкг/мл, объем распределения — 3 л. Конечный $T_{1/2}$ — 9,5 сут. Выводится в течение 6 мес.

Показания к применению. Ревматоидный артрит (при неэффективности проведенного ранее лечения, в том числе метотрексатом). Болезнь Крона (тяжелое течение, при неэффективности стандартного лечения, включая глюкокортикоиды и/или иммунодепрессанты).

НЛР. Аллергические реакции (замедленного типа): миалгия и/или артралгия с лихорадкой, крапивница, зуд, отек лица, губ, кистей, дисфагия. Применение препарата через 2–4 года после введения последней дозы у большинства пациентов сопровождается развитием аллергических реакций. НЛР других органов и систем: головокружение, обморочные состояния, «приливы» крови к коже лица, повышение или снижение АД, тошнота, диарея, диспепсия, анемия, лейкопения, лимфоаденопатия.

Взаимодействие с другими ЛС. Метотрексат снижает образование антител к инфликсимабу и повышает его концентрацию в плазме.

Адалимумаб

Селективно связываясь с ФНО, блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными р55- и р75-рецепторами, нейтрализует функции ФНО. Изменяет ответные биологические реакции, которые контролируются ФНО, включая изменения молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. Снижает концентрацию С-реактивного белка, СОЭ, сывороточных цитокинов (ИЛ-6).

Фармакокинетика. Всасывается медленно. Биодоступность при однократном подкожном введении 40 мг составляет 64%. $T_{C_{max}}$ — 5 сут. Объем распределения при внутривенном введении — 4,7–6 л. Концентрация в синовиальной жидкости — 31–96% сывороточной. Выводится медленно. Клиренс — 12 мл/ч; зависит от массы тела и наличия антител к адалимумабу. Клиренс и $T_{1/2}$ существенно не изменяются при дозе 0,25–10 мг/кг. Возраст оказывает минимальное влияние на клиренс. $T_{1/2}$ при внутривенном и подкожном введении — 2 нед (10–20 сут).

Показания к применению. Обострение ревматоидного артрита средней и тяжелой степени тяжести, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита.

НЛР. Головная боль, головокружение, парестезии, повышение АД, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, анемия, лимфопения. Местные реакции: боль, отек, покраснение, зуд в месте инъекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в том числе к латексу), инфекционные заболевания (туберкулез), возраст до 18 лет, беременность, период лактации.

Взаимодействие с другими ЛС. Однократное и повторное применение с метотрексатом снижает клиренс адалимумаба на 29 и 44% соответственно, но это не требует коррекции доз метотрексата и адалимумаба.

Глава 25

АНЕМИИ

Кровь — внутренняя среда организма с многообразными функциями, состоящая из форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и плазмы, в состав которой входят электролиты, белки, ферменты и некоторые другие вещества. К важнейшим функциям крови можно отнести следующие:

- кровь — универсальная транспортная среда, с помощью которой в организме происходит перемещение газов, питательных веществ, факторов защиты организма и передача информации между отдельными клетками и органами;
- благодаря крови поддерживается единство внутренней среды организма в самых различных аспектах — поддержание температуры, осмотического и онкотического давления, кислотно-щелочного равновесия и химического состава.

Основные клеточные элементы крови (табл. 25-1):

- эритроцит — не содержащая ядра клетка красной крови, имеет форму двояковогнутого диска и содержит гемоглобин; основная функция — перенос молекулярного кислорода; при уменьшении в организме количества гемоглобина или эритроцитов происходит нарушение транспорта кислорода и тканевого дыхания; это состояние получило название анемии;
- лейкоциты; основная функция лейкоцитов — защитная (фагоцитарная), осуществляется главным образом гранулоцитами;
- тромбоциты — кровяные пластинки, имеющие размер 2–4 мкм; основная функция тромбоцитов — участие в гемостазе¹; уменьшение их количества ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ способствует кровоточивости, увеличение выше $800 \times 10^9/\text{л}$ создает угрозу развития тромбозов.

¹ Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.

Таблица 25-1. Форменные элементы крови

Форменные элементы крови	Основная функция	Количество форменных элементов в норме	Продолжительность жизни, сут
Эритроциты*	Транспорт газов, поддержание тканевого дыхания	Женщины — $4,0-5,0 \times 10^{12} / \text{л}^{-1}$, мужчины — $4,5-5,5 \times 10^{12} / \text{л}^{-1}$	120
Лейкоциты	Иммунитет: клеточный и гуморальный, воспаление, аллергические реакции	$3,8-9,8 \times 10^9 / \text{л}^{-1}$	Различная
Тромбоциты	Участье в процессах гемостаза	$170-350 \times 10^9 / \text{л}^{-1}$	7-10

* Нормальная концентрация гемоглобина для женщин — 120–160 г/л, для мужчин — 140–180 г/л.

25.1. АНЕМИИ

Анемии (малокровие) — синдром, объединяющий целый ряд заболеваний, характеризующихся снижением количества эритроцитов и/или концентрации гемоглобина в единице объема крови и приводящих к нарушению транспорта кислорода в организме.

Этиология и патогенез

Причинами анемии могут быть следующие патологические состояния.

- Кровопотеря — острая и хроническая (приводит к потере форменных элементов крови и постгеморрагической анемии).
- Усиленное разрушение эритроцитов (гемолиз) в организме (вызывает развитие гемолитических анемий).
- Нарушение процесса эритропоэза:
 - связанное с недостатком железа (железодефицитная анемия);
 - связанное с дефицитом в организме витамина B_{12} (B_{12} -дефицитная анемия или мегалобластная анемия) или недостатком фолиевой кислоты (фолиеводефицитная анемия);
 - связанное с угнетением деятельности костного мозга (апластические анемии).

Наиболее распространены железодефицитная и B_{12} -дефицитная анемии.

Железодефицитная анемия. Железо — необходимый компонент гемоглобина. Его недостаток в организме приводит к снижению концентрации гемоглобина в эритроцитах и развитию анемии (общее количество эритроцитов при этом часто не изменяется).

Общее содержание железа в организме ограничено примерно 4–5 г. Около 2/3 железа в организме находится в эритроцитах в составе гемоглобина, запасы железа имеются в печени, мышцах и костном мозге. Около 30 мг железа постоянно циркулирует в плазме, где оно частично связано с белками-переносчиками¹.

Средняя суточная потребность человека в железе составляет 15 мг для женщин и 10 мг для мужчин. Из этого количества из пищи реально всасывается в кровь только 1–1,5 мг, примерно столько же железа организм ежедневно теряет с калом, мочой и потом. Всасывание железа зависит от того, в каком виде оно поступает в организм. Лучше всасывается железо, содержащееся в пище в форме гема (мясо и рыба), при этом из мясных продуктов (содержащих железо в составе ферритина) железо усваивается лучше, чем из рыбы или печени, содержащей железо в виде гемосидерина. Из растительной пищи, богатой железом, оно практически не усваивается, так как в растениях этот элемент содержится в ионизированном виде. Напротив, в виде солей железо усваивается организмом в 15–20 раз интенсивнее. Кислотность желудочного сока не влияет на всасывание железа. Единственный широко распространенный компонент пищи, улучшающий всасывание железа, — аскорбиновая кислота.

Существует несколько основных механизмов, приводящих к дефициту железа в организме и как следствие к анемии.

- Кровопотеря. Наиболее частой причиной железодефицитной анемии становится хроническая кровопотеря при обильных менструациях. Другими причинами кровопотери могут быть кровотечения из эрозий и язв верхних отделов ЖКТ, расширенных геморроидальных вен, а также кровотечения при хронических заболеваниях матки (эндометриоз, миома).
- Недостаточное поступление железа с пищей или нарушение его всасывания отмечается у больных, перенесших гастрэктомию²,

¹ Основным железосвязывающим белком плазмы считают трансферин. В норме он связан с железом только на 1/3, по степени насыщения трансферина железом оценивают величину общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

² Гастрэктомиа — хирургическая операция (удаление желудка).

и при синдроме мальабсорбции¹. Дефицит железа часто возникает у вегетарианцев.

- Повышенная потребность организма в железе, которая отмечается при беременности и лактации. Потребность организма в железе повышается и при хронических инфекционных заболеваниях и опухолях, а также в период усиленного роста (в нашей стране дефицит железа отмечается примерно у 1/3 детей).

Мегалобластная анемия. В₁₂-дефицитную и фолиеводефицитную анемию относят к мегалобластным. Для этих анемий характерны изменения морфологии клеток костного мозга и эритроцитов при нарушении синтеза ДНК.

В 90% случаев мегалобластная анемия вызвана дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂. Другой причиной считают прием ЛС (чаще всего противоопухолевых или иммунодепрессивных), влияющих на синтез ДНК.

Витамин В₁₂ содержится в мясе и других белковых продуктах животного происхождения (печени, почках, яичном желтке, рыбе, молочных продуктах), а также в бобовых растениях, где он синтезируется микроорганизмами. Для всасывания витамина В₁₂ (в концевом отделе подвздошной кишки) необходимо присутствие **гастроинтестинального фактора Кастла** (внутреннего фактора Кастла), выделяемого клетками слизистой оболочки желудка. При некоторых состояниях (резекции желудка, атрофическом гастрите², опухоли желудка, хроническом алкоголизме) уменьшается продукция фактора Кастла и всасывание витамина В₁₂ резко уменьшается.

Запасов витамина В₁₂ в организме нет.

Фолиевая кислота, недостаток которой также может вызывать мегалобластную анемию, всасывается в двенадцатиперстной и подвздошной кишке, ее запасов в организме хватает на 4 мес. Алкоголь нарушает метаболизм фолиевой кислоты и ее всасывание. Противосудорожные препараты, оральные контрацептивы способны снизить всасывание фолатов, антималярийные (метотрексат) или антимикробные препараты (триметоприм/сульфаметоксазол) нарушают их метаболизм. Потребность в фолиевой кислоте возрастает во время беременности и лактации.

¹ Синдром мальабсорбции — состояние, при котором происходит нарушение всасывания питательных веществ в кишечнике.

² Гастрит — воспаление слизистой оболочки желудка.

Эпидемиология

Наиболее распространена железодефицитная анемия. По данным ВОЗ, этим заболеванием страдает более 800 млн жителей планеты. Среди больных преобладают женщины, заболеваемость которых в 2–8 раз выше, чем у мужчин. Другие виды анемии встречаются значительно реже.

Симптомокомплекс

Симптомы анемии можно условно разделить на две группы:

- симптомы, связанные с недостаточностью гемоглобина и сниженным уровнем поступления кислорода к органам и тканям; эти симптомы общие для анемии любого происхождения и объединены под названием **анемического¹ синдрома**; его выраженность зависит от тяжести анемии;
- симптомы, связанные с особенностями течения той или иной формы анемии.

Анемический синдром. Жалобы больных сводятся к слабости, быстрой утомляемости, головокружению, шуму в ушах, одышке и сердцебиению, особенно при физической нагрузке. Характерна бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Отмечаются тахикардия, болевые ощущения в области сердца. При тяжелой степени анемии возможно развитие недостаточности кровообращения.

У больных анемией также можно встретить целый ряд других симптомов (табл. 25-2).

Таблица 25-2. Симптомы анемии

Симптомы	Виды анемии				
	железодефицитная	V_{12} -дефицитная	фолиеводефицитная	гемолитическая	апластическая
Анемический	+	+	+	+	+
Поражение эпителиальных тканей	+	–	–	–	–
Поражение ЖКТ	–	+	+	–	–
Неврологические нарушения	–	+	–	–	–

¹ Другое название этого синдрома — циркуляторно-гипоксический.

Окончание табл. 25-2

Симптомы	Виды анемии				
	железо-дефицитная	V_{12} -дефицитная	фолиеводефицитная	гемолитическая	апластическая
Повышение билирубина и желтуха	-	-	-	+	-
Увеличение печени и селезенки	-	-	-	+	-
Цветовой показатель	↓	↑	↑	N	N или ↓
Диаметр эритроцитов	↓	↑	↑	Встречаются деформированные эритроциты	N или ↓
Мегалобласты в костном мозге	-	+	+	-	-
Связь с приемом ЛС	-	-	-/+	+/-	+/-

Обозначения: (-) — нет, (+) — имеется, (↑) — увеличен, (↓) — уменьшен, N — норма

Диагноз и методы обследования

Заподозрить у больного анемию можно на основании соответствующих жалоб. Окончательное суждение о наличии анемии можно сделать по результатам клинического анализа крови. Общепринятые критерии анемии — снижение концентрации гемоглобина менее 120 г/л (гематокрит — менее 36%) у женщин и менее 140 г/л (гематокрит — менее 42%) у мужчин. Дополнительную информацию о диагнозе дает исследование морфологии эритроцитов (см. табл. 20-2). Дополнительную информацию о заболевании показывают результаты пункции костного мозга, исследования концентрации в плазме железа, витамина V_{12} и билирубина. Особую важность представляет поиск возможных источников кровотечения и/или злокачественных новообразований, которые часто вызывают анемию. Чаще всего у одного и того же больного анемия может быть вызвана несколькими причинами, например сочетанная железо- и V_{12} -дефицитная анемия.

Клинико-фармакологические подходы к лечению Принципы лечения железодефицитной анемии

- Лечение не следует начинать до установления диагноза.
- Для лечения железодефицитной анемии применяют препараты железа, диета с высоким содержанием железа при этом заболевании не обеспечивает желаемого эффекта.
- Лечение должно быть длительным (месяцы) и продолжаться даже после нормализации концентрации гемоглобина (в течение 2–3 мес). Это обусловлено тем, что одной из целей лечения является восполнение запасов железа в организме.
- Терапевтическая доза железа составляет 100–120 мг железа в сутки.
- Предпочтение при выборе препаратов отдают ЛС для приема внутрь.
- ЛС для парентерального применения назначают при заболеваниях, приводящих к нарушению всасывания железа и при необходимости срочного устранения анемии (например, подготовка больного к хирургической операции или родам).

Принципы лечения B_{12} -дефицитной анемии

- Лечение нельзя начинать до установления диагноза. Даже однократное введение витамина B_{12} вызывает исчезновение мегалобластов из периферической крови, что значительно затрудняет диагностику.
- Для лечения этого заболевания применяют инъекции цианокобаламина по 400–500 мкг первые 7 сут ежедневно, затем 1 раз в 5–7 сут или гидроксокобаламина по 500 мкг в сутки. Основной курс лечения продолжается 4–6 нед, после чего лечение продолжают еще 6–8 нед для восполнения запасов витамина B_{12} (при этом цианокобаламин вводят 1 раз в неделю).
- После завершения лечения (если причина анемии не устранена) большинство больных нуждается в проведении профилактических курсов по 15–20 инъекций в год.
- Введение фолиевой кислоты (вместо витамина B_{12}) больным с дефицитом витамина B_{12} противопоказано — это может резко ухудшить неврологический статус.
- Больным с B_{12} -дефицитной анемией часто необходимы препараты железа внутрь, у 1/3 таких больных одновременно имеется дефицит железа, и часто это состояние — причина неэффективности лечения.

Лечение фолиеводефицитной анемии проводят в основном так же, как и лечение V_{12} -дефицитной анемии (лечебный курс и поддерживающая терапия), при этом суточная доза фолиевой кислоты составляет 15 мг (по 5 мг на 3 приема).

Контроль эффективности проводимого лечения

Контроль эффективности проводимого лечения заключается в оценке симптомов заболевания (при успешном лечении симптомы быстро исчезают, например, больные с V_{12} -дефицитной анемией отмечают улучшение самочувствия уже через несколько дней лечения), но основным показателем эффективности считают восстановление нормальной концентрации гемоглобина в крови. Реакцию на лечение при приеме препаратов железа внутрь считают удовлетворительной, если концентрация гемоглобина повышается на 1% в сутки (метод Сали) и на 10% (15 г/л) в течение 3 нед.

При лечении V_{12} -дефицитной анемии на 5–8-е сутки лечения отмечается резкое увеличение количества ретикулоцитов в крови, что свидетельствует о правильном диагнозе и эффективности лечения.

Дополнительную оценку эффективности лечения железodefицитных анемий проводят, основываясь на концентрации железа в крови и величине общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Контроль безопасности проводимого лечения

Лечение витамином V_{12} и фолиевой кислотой, как правило, не требует оценки безопасности. При приеме препаратов железа следует помнить о частых аллергических реакциях при парентеральном назначении этих ЛС и опасности их передозировки (чаще у детей). Для профилактики этого осложнения можно использовать повторные исследования общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

25.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Фармакокинетика. Пища и антацидные вещества существенно снижают всасывание железа. Назначение препаратов пролонгированного действия и препаратов для растворения в кишечнике требует дальнейшего исследования. Это обусловлено тем, что железо всасы-

яется преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки.

Фармакодинамика. Препараты этой группы (табл. 25-3) применяют для лечения железодефицитной анемии и ее профилактики у лиц с повышенной потребностью в железе (дети, беременные, доноры, лица, перенесшие гастрэктомию, женщины с обильными менструациями). Эффекты этих ЛС связаны с восполнением дефицита железа и увеличением синтеза гемоглобина. Механизмы восстановления концентрации гемоглобина не зависят от путей введения железа. Эффект препаратов железа, при приеме в терапевтических дозах, начинает проявляться спустя несколько недель лечения и становится максимальным через 2–3 мес.

НПР. На фоне приема препаратов железа приблизительно у 25% больных возникают желудочно-кишечные нарушения — запор, спазмы кишечника, диарея, тошнота. Побочные действия можно уменьшить, назначая эти ЛС в начале лечения 1 раз в сутки во время еды. При использовании микстур железо может образовывать комплексы с сульфидными ионами в полости рта, в результате чего чернеют зубы. Этого можно избежать, если пить микстуру через соломинку. Лечение препаратами железа сопровождается окрашиванием кала в черный цвет, что не имеет клинического значения, но может затруднить постановку диагноза желудочно-кишечного кровотечения¹. НПР при парентеральном введении железа заключаются в местной болезненности, коричневом окрашивании тканей в месте инъекции, головной боли, головокружении, боли в спине, лихорадке, артралгии, тошноте, рвоте, крапивнице, бронхоспазме. Крайне редко развиваются анафилактические реакции.

Взаимодействие с другими ЛС. Железо образует с тетрациклинами плохо всасывающиеся хелатные соединения, из-за этого препараты железа нарушают всасывание тетрациклинов (их следует назначать с интервалом не менее 2 ч до или после препаратов железа). Антацидные средства, содержащие соли алюминия, магния и кальция, ухудшают всасывание железа. Алкоголь в высоких дозах и при длительном употреблении увеличивает вероятность интоксикации препаратами железа. Хлорамфеникол ослабляет терапевтическое действие препаратов железа. Аскорбиновая кислота при одновременном приеме с препаратами, содержащими Fe^{2+} , препятствует его окислению в Fe^{3+} и увеличивает всасывание. Препараты железа не рекомендуют запивать чаем — при вза-

¹ Появление у больного жидкого черного кала (мелена) — важнейший симптом массивного (более 200 мл) кровотечения из ЖКТ.

Таблица 25-3. Характеристика препаратов железа

Соединение железа	Торговое название ЛС	Количество препарата в 1 таблетке, мг	Количество железа в 1 таблетке, мг
Железа сульфат	Актиферрин ^а капсулы	113,85	34,5
	Актиферрин ^а сироп	5 мл сиропа — 171 мг	34,5
	Актиферрин композитум ^а (1)	113,85	34,5
	Гемофер пролангatum ^а	325	105
	Ферроградумет ^а (2)	325	105
	Феррофольгамма ^а (3)	100	37
	Ферроплекс ^а (4)	50	10
	Фенюльс ^а (5)	150	45
Железа глюконат	Сорбифер дурулес ^а (6)	320	100
	Ферронал ^{а,в}	300	35
	Железа фумарат	Ви-фер ^{а,в} (7)	175
Железа хлорид	Хеферол ^{а,в}	350	100
	Ферретаб композитум ^а	154	50
Железа хлорид	Гемофер	1 мл сиропа — 157 мг	45

Обозначения:

(1) — 1 капсула содержит железа сульфат, фолиевой кислоты — 500 мкг, цианокобаламина — 300 мкг;

(2) — препарат пролонгированного действия, в желудке растворяется только незначительная часть железа, основная часть высвобождается в кишечнике;

(3) — 1 капсула содержит железа сульфат, фолиевой кислоты — 5 мг, цианокобаламина — 10 мкг;

(4) — 1 драже содержит сульфат железа и 30 мг аскорбиновой кислоты;

(5) — 1 капсула содержит железа сульфат, 50 мг аскорбиновой кислоты, 2 мг рибофлавина, 2 мг тиамин, 1 мг пиридоксина и 2,5 мг пантотеновой кислоты;

(6) — лекарственная форма с медленным высвобождением препарата, также содержит 60 мг аскорбиновой кислоты;

(7) — 1 капсула содержит железа фумарат, 30 мкг цианокобаламина, 20 мг фолиевой кислоты, 75 мг аскорбиновой кислоты, тиамин и рибофлавин — по 3,5 мг, 15 мг никотинамида, 2 мг пиридоксина, 5 мг кальция пантотената.

взаимодействии с танином образуются плохо всасывающиеся соединения. Хлеб, молоко и молочные продукты, яйца, овощи, богатые оксалатами, снижают всасывание препаратов железа.

Острое отравление железом у взрослых встречается редко, но у детей доза сульфата железа более 1 г может оказаться токсичной. Употребление больших количеств железа сопровождается сильным раздражением ЖКТ с кровавой рвотой, диареей, шоком, метаболическим ацидозом, комой.

Для парентерального введения применяют железа гидроксид декстран (имферон[®]), который представляет собой стабильный комплекс гидроксида железа и низкомолекулярного железа и содержит 50 мг элементарного железа в 1 мл раствора.

Взрослому человеку с железодефицитной анемией необходимо 1–2 г заместительного железа.

Кроме железа гидроксида декстрана, для парентерального введения предназначены следующие препараты: феррум Лек[®], феррлентит[®], ферковен[®], фербитол[®] и фетофер[®].

25.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА В₁₂ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Существуют два препарата витамина В₁₂ — цианокобаламин и гидроксокобаламин.

Цианокобаламин. Применение цианокобаламина противопоказано при гиперчувствительности к препарату, гиперкоагуляции (в том числе при тромбозах), эритроцитозах, эритемии. С осторожностью и в меньших дозах препарат назначают при стенокардии. Аллергические реакции встречаются редко.

Цианокобаламин нельзя вводить в одной шприце с растворами витаминов В₁ и В₆ (ион кобальта способствует их разрушению).

Курсовое лечение витамином В₁₂ обычно приходится проводить пожизненно, если не удастся скорректировать патофизиологические механизмы, приведшие к его дефициту.

Гидроксокобаламин — препарат лучше связывается с белками плазмы и меньше выделяется с мочой. Благодаря этому при лечении гидроксокобаламином возможно применение меньших доз и введение с большими интервалами.

Фолиевую кислоту применяют для лечения мегалобластных анемий, обусловленных ее дефицитом. Назначение фолиевой кислоты

необходимо при фолиеводефицитной анемии алиментарного происхождения, при возросшей потребности в фолатах во время беременности, хронических инфекционных заболеваниях, гемолитических анемиях, снижении всасывания фолиевой кислоты, алкоголизме.

Совместное применение с анальгетиками, противосудорожными препаратами, антацидами, сульфаниламидами, антибиотиками, цитостатиками снижает эффект лечения. НЛР при применении фолиевой кислоты очень редки.

Глава 26

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

26.1. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровотока и восстановление кровотока при окклюзии (закупорке) сосуда тромбом.

Нормальное состояние крови, необходимое для поддержания адекватного кровообращения, обеспечивается динамическим равновесием между тремя основными системами:

- свертывающей;
- противосвертывающей;
- фибринолитической.

Гемостаз осуществляется путем взаимодействия между тремя основными компонентами:

- стенкой кровеносных сосудов;
- клетками крови (в первую очередь — тромбоцитами);
- плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой).

Свертывающая система крови. Эндотелий сосудов. Кровь циркулирует в организме, оставаясь в жидком состоянии только до момента соприкосновения с эндотелием. Этот внутренний слой кровеносных сосудов обладает уникальным строением клеточных мембран, препятствующих свертыванию крови. Кроме того, эндотелий продуцирует ряд активных веществ, обладающих противосвертывающими свойствами и вызывающих дилатацию сосудов — простагландин I_2 , оксид азота (NO).

При повреждении эндотелия сосудов кровь вступает в контакт с белками субэндотелиального слоя — коллагеновыми и эластиновыми волокнами, фибробластами, мышечными клетками и базальной мембраной сосуда. Кроме того, в субэндотелиальном слое накапливается стимулятор адгезии тромбоцитов — фактор Виллебранда.

Тромбоцитарный (первичный) гемостаз. Первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты. Фактор Виллебранда, находящийся в субэндотелиальном слое, соединяется с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что обеспечивает их адгезию (прикрепление) к субэндотелию. Агрегация тромбоцитов происходит локально (в месте повреждения эндотелия), а в других участках сосуда сохранный эндотелий препятствует процессу тромбообразования.

Плазменный гемостаз. Одновременно с тромбоцитами активируются плазменные факторы свертывания. Скорость активации конечного звена гемостаза (плазменного) зависит от объема поражения, при повреждении крупных сосудов этот процесс завершается быстрее (рис. 26-1).

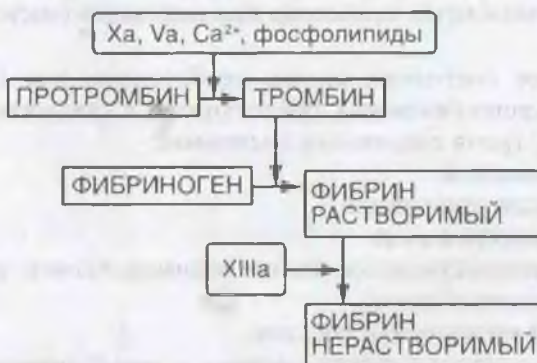


Рис. 26-1. Конечный этап свертывания крови (схема)

Противосвертывающая система крови ограничивает процесс свертывания непосредственно на участке повреждения сосуда, предотвращая неограниченное тромбообразование. Первый компонент этой системы — фактор свертывания X, который в комплексе с липопротеинсвязанным ингибитором инактивирует фактор VII, тем самым блокируя внешний путь свертывания.

Протеазы внутреннего пути свертывания (факторы XII, XI, X и IX) блокирует антитромбин III (кофактор гепарина). Факторы VIII и V блокируются протеином С (кофактор — протеин S). Оба эти белка синтезируются в печени при участии витамина K. Наконец, на поверхности эндотелия содержится белок тромбомодулин, который обладает способностью инактивировать тромбин.

Фибринолитическая система расщепляет фибрин, восстанавливая проходимость сосудов. Основной компонент этой системы — плаз-

мин — образуется из неактивного предшественника плазминогена под воздействием факторов, образующихся в клетках эндотелия (тканевый активатор плазминогена и урокиназа). Плазмин расщепляет фибрин на отдельные мелкие фрагменты — так называемые продукты деградации фибрина. Активность фибринолиза регулируется системой ингибиторов, важнейшими из которых считают ингибитор тканевого активатора плазминогена и α_1 -антиплазмин.

26.2. ТРОМБОФИЛИИ

Тромбофилии — наследственные или приобретенные изменения в системе гемостаза, создающие высокий риск развития и рецидивирования тромбозов и тромбоэмболий, приводящих к ишемии и инфарктам внутренних органов (миокарда, мозга, почки, селезенки). Повышенная опасность тромбообразования отмечается при следующих состояниях.

- Атеросклероз коронарных артерий. Образование тромба в коронарных артериях — единственная причина ИМ и нестабильной стенокардии. Причиной тромбозов в данном случае можно считать разрыв атеросклеротических бляшек¹. Расширение камер сердца (при сердечной недостаточности) предрасполагает к образованию пристеночных тромбов. Другой причиной тромбозов камер сердца может стать длительно существующее нарушение сердечного ритма, состояние после оперативных вмешательств на сердце и имплантации искусственных клапанов.
- Болезни вен.
- Гиподинамия (у лежачих больных), иммобилизация конечностей и туловища или снижение скорости периферического кровотока (у больных сердечной недостаточностью).
- Злокачественные новообразования с распадом опухоли и выделением в кровь большого количества тканевого тромбопластина.
- Сепсис у больных тяжелыми инфекциями.
- Аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром).
- Внезапная отмена антикоагулянтов;
- Генетический фактор (полиморфизм генов V, II факторов свертывания и т.д.).

¹ Отложение в субэндотелиальном слое ХС, липидов и кальция. При повреждении эндотелия контакт крови с компонентами бляшки инициирует развитие тромбов (подробно см. главу 11).

Симптомы тромбозов и тромбозмболий

Как следует из указанного выше, тромбофилия не является заболеванием и представляет собой звено патогенеза многих болезней человека. Симптомы тромбозов очень разнообразны и определяются тем, в каких именно органах они происходят. Можно выделить несколько наиболее частых симптомов.

- Тромбозы коронарных артерий (нестабильная стенокардия, острый ИМ — см. гл. II) сопровождаются болями, нарушением сердечного ритма и проводимости, развитием сердечной недостаточности и могут привести к смерти больного.
- Тромбозы и тромбозмболия легочных артерий (ТЭЛА) сопровождаются внезапным появлением одышки, потерей сознания, аритмиями и могут привести к смерти больного.
- Тромбозы и тромбозмболии артерий головного мозга (ОНМК, см. приложения) сопровождаются разнообразными неврологическими нарушениями.
- Тромбозы вен нижних конечностей часто возникают на фоне варикозной болезни, у больных гиподинамией, иммобилизацией конечностей после хирургических операций, у лиц с сердечной недостаточностью. Для тромбоза вен нижних конечностей характерны боли, отек и припухлость, а при сопутствующей инфекции возникает локальная гиперемия¹ и повышается местная температура. Тромбы в нижних конечностях могут отрываться и мигрировать вместе с током крови, приводя к развитию ТЭЛА.

Диагноз и методы обследования

На практике иногда бывает трудно различить тромбоз и другое заболевание сосудов — атеросклероз. Однако при атеросклерозе проходимость сосудов нарушается постепенно и симптомы недостаточного кровоснабжения органов прогрессируют достаточно долго. При тромбозе или тромбозмболии эти симптомы развиваются внезапно и быстро.

Для уточнения диагноза тромбоза крупных вен и артерий применяют ультразвуковое сканирование и ультразвуковую доплерографию². Нарушение кровоснабжения сердца, почек и головного мозга можно диагностировать на основании данных ангиографии³.

¹ Гиперемия — покраснение, связанное с избытком крови, отток которой нарушен.

² Метод, позволяющий определить скорость кровотока в отдельном участке сосуда.

³ Рентгеновский метод исследования, перед его проведением исследуемый сосуд заполняют рентгеноконтрастным веществом.

Однако обычно диагноз устанавливают, основываясь на вторичных признаках, свидетельствующих о гибели тканей. Например, повышение в крови активности МВ-фракции креатининфосфокиназы свидетельствует о гибели клеток миокарда при инфаркте, а внезапный паралич конечностей — об инсульте.

Большое значение для диагностики и лечения тромбозов имеет исследование состояния гемостаза путем анализа свертывающей системы крови. Показатели коагулограммы позволяют выявить несколько индикаторов состояния гемостаза и контролировать эффективность и безопасность ЛС, влияющих на гемостаз (табл. 26-1).

Таблица 26-1. Лабораторная оценка показателей гемостаза

Показатель	Принцип оценки	Клиническое значение	Нормальная величина
Общее количество тромбоцитов	Подсчет числа тромбоцитов в 1 мкл крови	Метод позволяет выявить тромбоцитопению. Уменьшение количества тромбоцитов часто становится первым показателем, который указывает на ДВС-синдром	$170-350 \times 10^9 / \text{л}^{-1}$
Активизированное частичное тромбопластиновое время	К плазме крови добавляют каолин (белая глина) и кальций	Метод позволяет оценить состояние внутреннего механизма свертывания (в ответ на стимуляцию контактом с чужеродной поверхностью). Основной метод контроля при лечении гепарином натрия	28–35 с
Протромбиновое время (ПВ)	К плазме добавляют тканевый тромбопластин и кальций	Метод позволяет оценить состояние внешнего механизма свертывания (в ответ на стимуляцию тканевым тромбопластином). Основной метод контроля лечения непрямыми антикоагулянтами	17–18 с
Международное нормализованное отношение = $\frac{\text{ПВ (у больного)}}{\text{ПВ (контроль)}} \times \text{МИЧ}^*$			

Окончание табл. 26-1

Показатель	Принцип оценки	Клиническое значение	Нормальная величина
Этаноловый тест	Определение в крови комплексов фибрин-мономер	Положителен при ДВС-синдроме	Полуколичественный тест

*МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина: реакция для определения протромбинового времени.

Клинико-фармакологические подходы к лечению тромбозов и профилактике тромбофилии

Выбор ЛС для лечения тромбозов представлен в табл. 26-2. Поскольку в образовании тромбов участвует несколько механизмов, при лечении подобных состояний обычно назначают несколько препаратов с различным действием. Например, при нестабильной стенокардии одновременно применяют дезагреганты и прямые антикоагулянты.

Таблица 26-2. Клинико-фармакологические подходы к назначению дезагрегантов и антикоагулянтов

Заболевание	Выбор препаратов
Острый инфаркт миокарда	Гепарин натрия
	Ацетилсалициловая кислота
	Абциксимаб® (1)
	НМГ (2)
ТЭЛА	Фибринолитики
	Гепарин натрия
Нестабильная стенокардия	Фибринолитики
	Ацетилсалициловая кислота
	Гепарин натрия
	Тиклопидин, клопидогрел (3)
Стенокардия	НМГ
	Ацетилсалициловая кислота
Нарушения мозгового кровообращения	Тиклопидин, клопидогрел (3)
	Ацетилсалициловая кислота

Окончание табл. 26-2

Заболевание	Выбор препаратов
	Пентоксифиллин
	Гепарин натрия
	Фибринолитики
Состояние после имплантации искусственных клапанов сердца или АКШ	Ацетилсалициловая кислота
	Тиклопидин, клопидогрел (3)
	Непрямые антикоагулянты
Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий)	Ацетилсалициловая кислота
	Гепарин натрия (4)
	НМГ
Атеросклероз магистральных сосудов	Непрямые антикоагулянты
	Ацетилсалициловая кислота
	Тиклопидин, клопидогрел (3)
	Простациклин (5)
Нарушения микроциркуляции	Пентоксифиллин
	Ацетилсалициловая кислота
	Пентоксифиллин
	Никотиновая кислота
Тромбоз вен нижних конечностей	Фибринолитики (6)
	Гепарин натрия
ДВС-синдром	Ацетилсалициловая кислота
	Гепарин натрия
	Ацетилсалициловая кислота

Обозначения: (1) — применяется в дополнение к ацетилсалициловой кислоте и гепарину натрия при проведении ангиопластики и тромболитика; (2) — при ИМ без зубца Q; (3) — при непереносимости или неэффективности ацетилсалициловой кислоты; (4) — при подготовке к кардиоверсии (восстановленного ритма); (5) — не назначают в раннем периоде после ИМ (сосудорасширяющее действие); (6) — с последующим наложением кава-фильтра.

Из препаратов, влияющих на процессы свертывания, наиболее широко применяют ацетилсалициловую кислоту в малых дозах (75–175 мг/сут). Ее назначают при поражении коронарных, мозговых и периферических сосудов (стенокардии, острого ИМ, ишемического инсульта, атеросклероза нижних конечностей), для уменьшения вероятности повторных тромбозов и тромбоэмболии, при хирургических вмешательствах (протезировании клапанов сердца).

Тиклопидин, клопидогрел, а также новые антиагреганты, такие, как тикагрелор и просугрел, назначают для профилактики и лече-

ния преходящего нарушения мозгового кровообращения у больных, которые не переносят ацетилсалициловую кислоту (например, при аспириновой БА), или когда эпизоды нарушения мозгового кровообращения рецидивируют, несмотря на прием этого препарата (явление, называемое «аспиринорезистентность»). Кроме того, эти ЛС применяют для профилактики острого ИМ, лечения заболеваний сосудов, возникающих на фоне СД (см. гл. 17), при хронических облитерирующих заболеваниях артерий, для профилактики тромбозов сосудистых протезов, при гемодиализе (см. табл. 26-2).

Из-за более частых побочных эффектов тиклопидина и его более высокой стоимости, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, это ЛС считают препаратом второго ряда для лечения больных нестабильной стенокардией и нарушением мозгового кровообращения и назначают при наличии противопоказаний к ацетилсалициловой кислоте или ее неэффективности.

Антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов G_{II} IIb/IIIa назначают (в дополнение к ацетилсалициловой кислоте и гепарину натрия) при коронарной ангиопластике у больных нестабильной стенокардией или острым ИМ.

Для лечения функциональных и органических ишемических нарушений кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, атеросклероз, диабетическая ангиопатия) обычно назначают пентоксифиллин. Его применение эффективно также при трофических язвах, посттромбофлебитическом синдроме, лечении и профилактике некоторых форм тромбозов и эмболий (в сочетании с другими препаратами).

Гепарин натрия применяют для профилактики и лечения тромбозов, тромбоемболий различной локализации — как венозных, так и артериальных. Препарат назначают при ТЭЛА, нестабильной стенокардии и остром ИМ, тромбозе глубоких вен нижних конечностей, баллонной ангиопластике и протезировании клапанов сердца, нарушениях мозгового кровообращения, ДВС-синдроме, тромбоемболических заболеваниях у беременных (см. табл. 26-2).

Кроме того, гепарин натрия назначают в составе комплексной терапии и для профилактики не только тромбозов, но и многих заболеваний сосудов — микротромбозоваскулитов, гломерулонефрита и др.

В настоящее время широко применяют низкомолекулярные гепарины (отличаются меньшей частотой ИЛР и не требуют мониторинга АЧТВ).

Непрямые антикоагулянты (аценокумарол, варфарин, фениндион) применяют для поддержания гипокоагуляции в течение длитель-

ного времени — многих месяцев и даже лет, или когда гепарины недостаточно эффективны (например, при дефиците или аномалиях антитромбина III). Непрямые антикоагулянты назначают больным с имплантированными искусственными клапанами сердца, при угрозе тромбоэмболий, МА и повторном проведении кардиоверсии, рецидивирующих сосудистых тромбозах, тромбозе глубоких вен голени. При непереносимости кумариновых антикоагулянтов назначают фениндион.

Показаниями к проведению тромболитической терапии считают тромбозы коронарных артерий сердца и острые инфаркты миокарда с подъемом сегмента ST и патологическим зубцом Q на ЭКГ, ТЭЛА, тромбоз вен (с наложением кава-фильтра), тромбоэмболический ишемический инсульт.

Контроль эффективности и безопасности лечения

Основная опасность применения дезагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитиков — риск возникновения кровотечений. Для проведения безопасного и эффективного лечения используют клинические (по характеру жалоб и данным осмотра больного) и лабораторные индикаторы — табл. 26-3.

Таблица 26-3. Оценка эффективности и безопасности при назначении дезагрегантов и антикоагулянтов

Препарат	Способ оценки
Все препараты	Клиническая оценка безопасности — контроль за симптомами кровотечения: из мест инъекций, появление кровоизлияний, кровоточивость десен, изменение цвета кала и мочи. При появлении симптомов кровотечения — снижение дозы или отмена ЛС
Прямые антикоагулянты	АЧТВ — поддержание показателя на уровне в 1,5–2,0 раза выше исходного. При повышении АЧТВ <1,5 раза от исходного — увеличение дозы; >2,0 раз от исходного — уменьшение дозы; при передозировке прямых антикоагулянтов назначают протамин сульфат. необходим контроль количества тромбоцитов
Непрямые антикоагулянты	МНО, контролируют периодически, начиная со 2-х суток лечения. При профилактике и лечении тромбоза глубоких вен применяют дозы непрямых антикоагулянтов, обеспечивающие МНО 2,0–3,0; при рецидивах тромбозов глубоких вен, у больных после АКШ, ангиопластики и имплантации искусственных клапанов следует достичь МНО 3,0–4,0; при передозировке непрямых антикоагулянтов назначают викасол ^а , этамзилат, свеж замороженную плазму

Препарат	Способ оценки
Тромболитические средства	Эффективность оценивают по факту восстановления проходимости артерии. При проведении тромболитической терапии тромбиновое время обычно увеличивается в 2–4 раза по сравнению с исходным, тромбопластиновое время — в 1,5–2,5 раза, концентрация фибриногена снижается в 2–3 раза. При кровотечениях, вызванных применением тромболитических средств, вводят аprotинин, высокие дозы аминокaproновой кислоты и фибриногена*
Тиклопидин	1 раз в месяц необходимо контролировать общий анализ крови (для предупреждения развития лейко- и нейтропении)

26.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ДЕЗАГРЕГАНТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Дезагреганты влияют на тромбоцитарное звено гемостаза путем угнетения агрегации тромбоцитов. Это способствует «остановке» роста тромбов и предотвращает образование новых. По механизму действия дезагреганты разделяют на четыре группы:

- ингибиторы циклооксигеназы I: ацетилсалициловая кислота;
- блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂: тиклопидин и клопидогрел;
- блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов: абикси-маб[®], тирофибан[®], энтифибатид;
- ингибиторы фосфоэстеразы.

Ингибиторы циклооксигеназы I. Ацетилсалициловая кислота — наиболее часто применяемый при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний дезагрегант. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты заключается в торможении агрегации тромбоцитов путем необратимого подавления активности циклооксигеназы I, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A₂ (рис. 26-2). Необратимым торможением тромбоцитарной циклооксигеназы I объясняется тот факт, что антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты сохраняется в течение 5–7 сут после однократного его приема. Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты реализуется при назначении в дозе 75–375 мг/сут при ее увеличении возможен даже проагрегантный эффект, обусловленный подавлением образования простаглицлина в эндотелии сосудов.

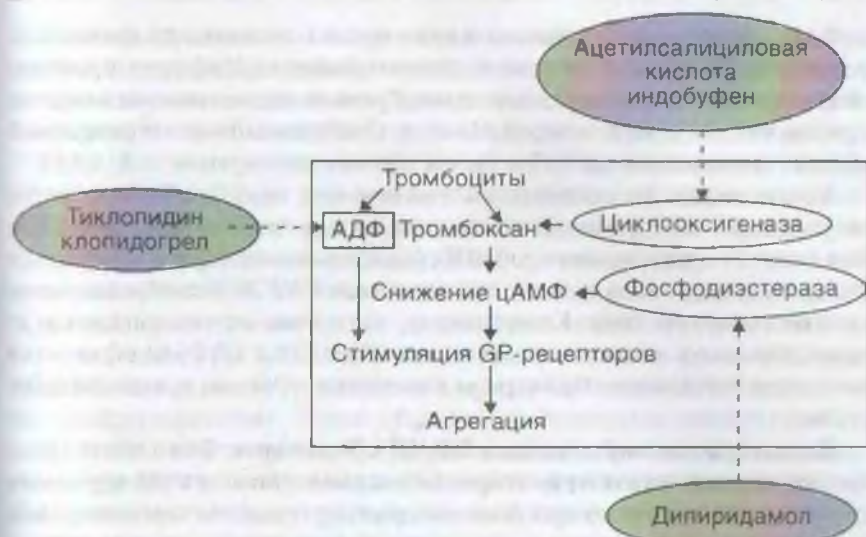


Рис. 26-2. Точки приложения действия антитромбоцитарных препаратов

Ацетилсалициловая кислота быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 20–30 мин. Препарат подвергается биотрансформации путем гидролиза с участием карбоксиэстераз при «первом прохождении» через печень с образованием активных метаболитов (салициловой кислоты), которые выводятся в основном почками.

Ацетилсалициловую кислоту принимают внутрь, в том числе в виде специально разработанных кишечнорастворимых лекарственных форм (Тромбо АСС⁺, Аспирин-кардио⁺), что позволяет избежать контакта ЛС со слизистой оболочкой желудка и снизить риск ее поражения. Для быстрого достижения антиагрегантного эффекта назначают ацетилсалицилат лизина[®], который вводят парентерально (внутримышечно, внутривенно струйно или капельно).

Блокаторы рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂. К блокаторам рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂ или производным тиенопиридина относят клопидогрел (плавикс⁺, зилт⁺), тиклопидин (тиклид⁺), тиногрелор, просугрел. Они проявляют свои антитромбоцитарные свойства путем подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифосфатом. В основе механизма действия препаратов лежит необратимая блокада рецепторов к аденозиндифосфата типа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. Антиагрегантный

эффект клопидогрела и тиклопидина несколько выше по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Антиагрегантный эффект проявляется через 2 ч после приема клопидогрела и несколько позже после приема тиклопидина — через 24–48 ч. Стабильный антиагрегантный эффект развивается на 3–7-е сутки приема препаратов.

Клопидогрел и тиклопидин принимают внутрь. Эти препараты хорошо всасываются (биодоступность составляет 80–98%). Тиклопидин представляет собой активное соединение и подвергается биотрансформации в печени под влиянием CYP2C19 с образованием активного метаболита. Клопидогрел, в отличие от тиклопидина, — пролекарство: в печени под влиянием CYP2C19 и CYP3A4 образуется активный метаболит. Препараты выводятся почками в виде метаболитов.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Для данной группы препаратов характерно торможение конечного этапа агрегации тромбоцитов, а именно процесса построения тромбоцитарного тромба посредством образования мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Препараты блокируют участок взаимодействия активированных гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном и некоторыми другими факторами. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина, антиагрегантный эффект блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов наступает сразу после их внутривенного введения. К препаратам из этой группы относят абциксимаб[®], тирофибан[®], эптифибатил. Их применяют только внутривенно (болюсное введение с последующим капельным), в условиях кардиореанимационных отделений у больных нестабильной стенокардией или ИМ, после проведения коронарной ангиопластики (постановки стентов в коронарные артерии). Эти препараты самые дорогие из антиагрегантов.

Ингибиторы фосфолипазы. К препаратам из этой группы относят пентоксифиллин (трентал[®], агапурин[®]) и дипиридамола (курантил[®]). Препараты блокируют фосфолипазу в тромбоцитах, увеличивая в них концентрацию цАМФ, что приводит к торможению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также увеличивает их деформируемость и улучшает микроциркуляцию крови. Благоприятный эффект пентоксифиллина при нарушении периферического кровообращения в большей степени связан с улучшением микроциркуляции. Пентоксифиллин умеренно усиливает кровоток в почках, что приводит к незначительному увеличению диуреза и натрийуреза. Дипиридамола, кроме того, усиливает коронарный кровоток.

Пентоксифиллин и дипиридамол хорошо всасываются, подвергаются биотрансформации в печени до неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Дипиридамол назначают внутрь, пентоксифиллин принимают внутрь и вводят внутривенно.

НПР. Все дезагреганты могут вызывать различные кровотечения, в том числе опасные для жизни (желудочно-кишечные, кровоизлияния в мозг). Наиболее часто они возникают при применении блокаторов гликопротеиновых P₂/P₁a рецепторов, реже — ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и тиклопидина. Группами риска развития кровотечений при применении дезагрегантов считают больных язвенной болезнью, с кровотечениями в анамнезе, принимающих другие ЛС, вызывающие кровотечения (антикоагулянты, фибринолитики). Этим категориям пациентов рекомендовано совместное применение дезагрегантов с ингибиторами протонной помпы (омепразол), что снижает риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Однако при применении дезагрегантов не требуется контролировать параметры коагулограммы из-за отсутствия достоверных методов оценки активности тромбоцитарного звена гемостаза. Для ацетилсалициловой кислоты характерны реакции со стороны ЖКТ: язвеногенное действие¹ (образование язв, эрозий желудка, двенадцатиперстной кишки), диспепсия. Кроме того, ацетилсалициловая кислота может вызывать бронхоспазм при применении у больных с аспириновым вариантом БА. Для тиклопидина характерно миелотоксическое действие², которое может проявляться нейтропенией (снижение количества нейтрофильных гранулоцитов в крови), вплоть до агранулоцитоза (исчезновение нейтрофильных гранулоцитов в крови), что сопровождается иммунодефицитом, а следовательно, и развитием опасных для жизни инфекций. Соответственно при применении тиклопидина необходимо 1 раз проконтролировать общий анализ крови. Дипиридамол и реже пентоксифиллин у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий могут вызывать «синдром обкрадывания»³. При внутривенном введении пентоксифиллина характерны чувство прилива к голове, жара в голо-

¹ Язвеногенный — способствующий образованию язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ.

² Миелотоксическое действие — токсическое поражение костного мозга, сопровождающееся нарушением кроветворения.

³ «Синдром обкрадывания» — состояние перераспределения кровотока в миокарде: при расширении неповрежденных сосудов испытывают недостаток кровоснабжения участки миокарда, которые снабжаются поврежденными атеросклерозом артериями.

ве и конечностях, что может сопровождаться гиперемией кожи лица и связано с вазодилатирующим действием пентоксифиллина в отношении сосудов кожи.

Противопоказания к применению. Дезагреганты абсолютно противопоказаны при кровотечениях любой локализации. Обострение язвенной болезни считают относительным противопоказанием, и в случаях, когда польза от применения антиагрегантов превышает риск, допустимо назначение этой группы ЛС в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Пентоксифиллин и дипиридамол противопоказаны больным острым ИМ и нестабильной стенокардией. Ацетилсалициловая кислота противопоказана при аспириновом варианте БА.

Взаимодействие с другими ЛС. Риск кровотечений увеличивается при совместном применении дезагрегантов с антикоагулянтами (гепарином натрия, варфарином, аценокумаролом, фениндионом), фибринолитиками. Глюкокортикоиды усиливают ulcerогенное действие ацетилсалициловой кислоты. Препараты, ингибирующие СYP3A4 (противогрибковые ЛС — производные азолов, макролиды), могут снижать антиагрегантное действие клопидогрела. Описано снижение антиагрегантного действия клопидогрела при его совместном применении с ЛС, подвергающимися биотрансформации с участием СYP3A4 (антагонистами кальция) и СYP2C19 (ингибиторами протонного насоса), при этом возникает конкурентное взаимодействие ЛС за данный изофермент.

26.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянтами прямого действия называют такие препараты, которые оказывают непосредственное влияние на активность циркулирующих в крови факторов свертывания. Общим свойством применяемых в настоящее время прямых антикоагулянтов считают их способность тормозить ферментативную активность тромбина (или фактора IIa), который имеет большое значение в тромбообразовании. Следовательно, по основному механизму антитромботического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина. Препараты этой группы, так же как и дезагреганты, останавливают рост тромбов и предотвращают образование новых. В настоящее время появились антикоагулянты

прямого действия для приема внутрь: ингибиторы X-фактора (ривароксабан, апексабан), II фактора (дабигатран).

Фармакокинетика. Биодоступность гепарина натрия невысока, на нее влияют множество факторов (взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов). Препарат не проникает через плаценту и в молоко. Подвергается биотрансформации в печени и почках до низкомолекулярных фрагментов. В неизменном виде элиминируется почками только при внутривенном введении в больших дозах. Период полувыведения укорочен у курильщиков, резко уменьшен при ТЭЛА и незначительно — при венозных тромбозах, остром некрозе печени, может увеличиваться при выраженных нарушениях функций почек и печени. Низкомолекулярные гепарины выводятся медленнее обычного гепарина натрия и характеризуются более длительным периодом полувыведения, а следовательно, действуют дольше, что обуславливает меньшую кратность применения (1–2 раза в сутки).

Фармакодинамика. Антикоагулянтный эффект гепарина натрия обусловлен связыванием с антитромбином III и образованием комплекса, который в первую очередь инактивирует тромбин (фактор IIa). Препарат подавляет также Xa, IXa, VIIa и другие факторы свертывания крови. Ингибирование тромбина сопровождается гипокоагуляцией (подавляется переход фибриногена в фибрин и увеличивается АЧТВ). Ингибирование протромбиназы (фактор Xa) в основном проявляется антитромботическим действием. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин натрия оказывает противовоспалительное действие.

Гепарин натрия — естественный прямой антикоагулянт, состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. От длины цепей зависят биологические эффекты гепарина натрия. Различают следующие группы этих цепей:

- фракции, состоящие из ди- и тетрасахаридов, которые лишены средства к антитромбину III и не обладают антикоагулянтным действием, но оказывают влияние на некоторые другие процессы;
- фракции с молекулярной массой 1700–5400 Да, характеризующиеся высокой способностью в комплексе с антитромбином III инактивировать фактор Xa и в более слабой степени — тромбин; эти фракции составляют основу низкомолекулярных гепаринов;
- крупномолекулярные фракции (молекулярная масса от 5400 до 24 000 Да), обладающие в комплексе с антитромбином III

преимущественно антитромбиновым и антикоагулянтным действиями, но значительно более слабым ингибирующим влиянием на фактор Ха; в большинстве препаратов эти фракции господствуют, благодаря чему эти препараты обладают преимущественным анти-Ха и антикоагулянтным действием.

Гепарин вырабатывается тучными клетками, расположенными во всех тканях организма, наибольшая их концентрация отмечена в легких и печени. Гепарин для клинического применения получают из слизистых оболочек свиньи и легких крупного рогатого скота. Наиболее широко используют натриевую и кальциевую (кальципарин®, гепарибене®) соли гепарина. Кальциевые соли гепарина применяют только подкожно. Препараты гепарина различаются по происхождению, степени очистки и содержанию, и их дозы выражают не в миллиграммах, а в единицах (ед).

Оптимальный метод лечебного применения гепарина натрия — длительная внутривенная инфузия, которую при необходимости достижения быстрой гипокоагуляции (острые или массивные тромбозы, тромбоэмболии) можно начинать с предварительного болюсного введения препарата. Необходимую дозу препарата подбирают по показаниям АЧТВ (см. табл. 21-1). При лечении большинства видов тромбозов вводят такие дозы гепарина натрия, которые обеспечивают АЧТВ в 1,5–2,0 раза выше нормы.

С профилактической целью малые дозы гепарина натрия вводят подкожно (в область живота). К внутримышечным введениям гепарина натрия прибегать не следует. Это обусловлено тем, что в богатой васкуляризованной мышечной ткани мест инъекций быстро образуются не всегда выявляемые, но легко инфицирующиеся гематомы, из которых препарат все хуже и хуже резорбируется в кровь. С этим связаны непредсказуемые перепады антикоагулянтного действия препарата. Возможно местное применение гепарина натрия в виде мази, геля, который 2–3 раза в сутки наносят тонким слоем на поврежденные участки (тромбофлебит поверхностных вен, постинъекционные флебиты, тромбоз геморроидальных вен) и, если это возможно, осторожно втирают. Гепарин натрия практически не абсорбируется из ЖКТ, но хорошо всасывается при подкожном введении.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) получают путем деполимеризации гепарина натрия, в них особое место занимают фракции с молекулярной массой менее 5400 Да и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные компоненты (более 12 000 Да), преобладающие в обычном гепарине натрия. Основная качественная осо-

бенность НМГ состоит в том, что они преимущественно ингибируют фактор Ха (анти-Ха активность), а не тромбин (анти IIa активность). По ряду свойств НМГ и гепарин натрия не отличаются друг от друга. Препараты не проникают трансплацентарно, оказывают стимулирующее влияние на фибринолиз — главным образом путем усиления выброса из эндотелия в кровь ТАП. К низкомолекулярным гепаринам относят далтепарин натрия (фрагмин[▲]), надропарин кальция (фраксипарин[▲]) и эноксапарин (клексан[▲]).

НМГ вводят подкожно — в область живота кнаружи от краев прямых мышц ниже уровня пупка. Из подкожной клетчатки эти препараты хорошо и быстро всасываются в кровь. Внутримышечные инъекции НМГ, как и гепарина натрия, противопоказаны, допустимо внутривенное введение (натриевые соли), но его применяют редко, в случаях необходимости получения немедленного антитромботического эффекта (в частности, при тромбоэмболии легочной артерии, остром ИМ).

Дозы НМГ измеряют в анти-Ха единицах. Единицы активности гепарина натрия и НМГ не соответствуют друг другу, и их нельзя перевести одни в другие. НМГ значительно дороже гепарина натрия.

НПР. Самое частое осложнение гепаринотерапии — кровотечение. Частота кровотечений при лечении гепарином натрия колеблется в широких пределах, зависит от дозы препарата, способа его введения и некоторых других факторов. Риск возникновения кровотечений повышен у пожилых лиц, больных почечной или печеночной недостаточностью, а также при одновременном назначении с аспетилсалициловой кислотой и тромболитическими препаратами. Лечение гепарином натрия необходимо проводить под обязательным контролем коагулограммы (АЧТВ) в условиях стационара, в то время как назначение НМГ более безопасно с точки зрения развития кровотечений и не требует контроля АЧТВ. Препараты этой группы можно применять в амбулаторной практике.

При применении гепарина натрия возможно развитие тромбоцитопении. Ранняя тромбоцитопения, возникающая в первые 3–4 сут применения препарата, как правило, умеренная (снижение тромбоцитов редко достигает $100 \times 10^9/\text{л}$), протекает чаще всего бессимптомно и не дает осложнений. Значительно более серьезным осложнением считают развитие отсроченной иммунной тромбоцитопении (6–12 сут), характеризующейся более выраженным и стабильным снижением количества тромбоцитов, иногда осложняющимся гемorragиями и рико-

шетными тромбозами. Это состояние требует немедленного отказа от дальнейшего введения гепарина натрия и перехода на другие методы антитромботической профилактики. При введении НМГ частота тромбоцитопении ниже, чем при применении гепарина натрия.

Из других осложнений гепаринотерапии следует отметить остеопороз, который становится диагностируемым при длительном применении препарата (более 2–4 нед), алопецию, аллергические реакции, повышение активности аминотрансфераз.

Противопоказания. Внутреннее кровотечение, геморрагический диатез, нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу или хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге, мочеполовых путях в последние 2 мес, неконтролируемая АГ, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, варикозное расширение вен пищевода, подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, острый перикардит.

26.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянтами непрямого действия (непрямые антикоагулянты) называют антитромботические препараты, нарушающие образование в печени активной формы витамина К, необходимого для синтеза предшественников протромбина и некоторых других факторов свертывания (факторы VII, IX, X). Непрямые антикоагулянты — конкурентные антагонисты витамина К₁. Основными преимуществами этих препаратов считают возможность приема внутрь, что делает удобным их длительное применение как с лечебной целью, так и для профилактики тромбозов. К непрямым антикоагулянтам относят варфарин, аценокумарол (синкумар*) и фениндион (фенилин).

Фармакокинетика. Непрямые антикоагулянты на 80–90% абсорбируются при приеме внутрь, связываются с альбуминами плазмы на 99%, подвергаются биотрансформации в печени под влиянием CYP2C9 (варфарин и аценокумарол). Пути метаболизма фениндиона неизвестны. Неактивные метаболиты препаратов экскретируются почками. Препараты проникают через плаценту и могут вызвать геморрагические нарушения и аномалии развития у плода (изменения лицевого черепа).

Фармакодинамика. Непрямые антикоагулянты блокируют в гепатоцитах конечный этап образования витамин К-зависимых фак-

горов свертывания (факторов VII, X, IX, II) — карбоксилирование путем блокады фермента витамин К эпоксидредуктазы. В результате этого возникает гипокоагуляция, препятствующая появлению и прогрессированию тромбозов. Таким образом, непрямые антикоагулянты, так же, как дезагреганты и прямые антикоагулянты, останавливают рост тромбов и предотвращают образование новых. Антикоагулянтный эффект достигает максимума к 3–4-м суткам (асенокумарол) и к 5–6-м суткам (варфарин). При назначении варфарина и асенокумарола отмечают более стабильный антикоагулянтный эффект, чем при применении фениндиона.

При приеме непрямых антикоагулянтов в коагулограмме удлиняется протромбиновое время и повышается показатель МНО. Именно МНО считают основным показателем для индивидуального подбора дозы, контроля эффективности и безопасности непрямых антикоагулянтов. Считают, что непрямые антикоагулянты эффективно предотвращают образование тромбов при значениях МНО 2–3 (для больных с протезированными клапанами сердца — 2,5–4). Контроль МНО обязателен при применении непрямых антикоагулянтов, и, если он невозможен, препараты не назначают. В настоящее время появилась возможность контроля МНО в домашних условиях с помощью портативного прибора «Коагучек».

НЛР. При применении непрямых антикоагулянтов достаточно часто развиваются кровотечения (до 25% в год), включая опасные для жизни, такие как желудочно-кишечные и кровоизлияния в мозг. Риск кровотечений увеличивается при значениях МНО выше 4. Следовательно, основным методом профилактики кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов можно считать только строгий контроль МНО. Индивидуальный выбор начальной дозы варфарина можно сделать на основе результатов фармакогенетического тестирования (см. гл. 9), что снижает риск кровотечений.

Непрямые антикоагулянты снижают активность не только факторов свертывания крови VII, IX, X II, но и двух важнейших физиологических антикоагулянтов — протеина С и S, что может стать причиной развития некрозов кожи в первые дни приема препаратов.

Противопоказания к применению. Непрямые антикоагулянты не назначают лицам старческого возраста (старше 80 лет), во время беременности и новорожденным, а также больным АГ высокой степени, тиреотоксикозом, с нарушениями мозгового кровообращения в ближайшем анамнезе, при наличии заболеваний, которые могут осложниться тяжелыми кровотечениями (язвенной болезни желудка

и двенадцатиперстной кишки, эрозивного гастрита, язвенного колита, геморрагических диатезов), при серьезных заболеваниях печени, больших травмах и хирургических вмешательствах.

Взаимодействие с другими ЛС. На эффективность применения непрямых антикоагулянтов влияют различные факторы, в том числе и множество ЛС. Их действие усиливают алкоголь, клюквенный сок, ацетилсалициловая кислота, НПВС, амиодарон, пенициллины, ампициллин, тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны, дигоксин, статины, тироксин, трициклические антидепрессанты, фитопрепараты (препараты чеснока, гинкго билоба, клюквы), коэнзим Q и другие препараты. Ослабляют действие непрямых антикоагулянтов продукты, богатые витамином K (зеленые овощи: салат, шпинат), барбитураты, галоперидол, глюкокортикоиды, рифампицин, поливитамины.

Антикоагулянты непрямого действия могут усиливать гипогликемическое действие препаратов сульфонилмочевины, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов.

26.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба и восстановлении кровотока в соответствующем органе или его части — при остром ИМ, ТЭЛА, инфаркте мозга. Тромболитические препараты применяют только в условиях реанимационных отделений стационаров.

Для тромболизиса необходимо повысить фибринолитическую активность крови больного, что можно достигнуть двумя путями:

- введением активированного плазмина, тем самым увеличивая его концентрацию в крови;
- введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.

Наиболее употребляемые в настоящее время тромболитические препараты по механизму действия представляют собой активаторы эндогенного плазминогена (табл. 26-4).

- Стрептокиназа — гетерогенный активатор плазминогена, получаемый из некоторых штаммов стрептококков или рекомбинантно.

- Урокиназа — фермент, который непосредственно превращает плазминоген в плазмин; проурокиназа (одноцепочечная урокиназа).
- Тканевый (эндотелиальный) активатор плазминогена — ТАП (алтеплаза).
- Тенектеплаза — создана с помощью генной инженерии путем замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы ТАП.

Таблица 26-4. Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза
Молекулярная масса, Да	47 000	33 000—54 000	70 000	40 000
$T_{1/2}$, мин	15–25	15–20	4–8	130
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальная	Умеренная	Умеренная	Высокая
Антигенные свойства	+	–	–	–
Риск развития гипотонии	+	+	+	+
Кровотечение как главный побочный эффект	+	+	+	+
Патентованные названия	Тромбофлюкс [▲] , целиаза [▲]	Гемаза [▲] , пууролаза [▲]	Актилизе [▲]	Метализе [▲]

Стрептокиназа активирует плазминоген как в тромбе, так и в крови, и этот препарат наиболее часто вызывает кровотечения. Стрептокиназа — очень аллергогенный препарат: при его введении часто развиваются аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Кроме того, у пациентов со стрептококковыми инфекциями в анамнезе или при повторном введении стрептокиназы эффективность лечения может снижаться путем блокирования препарата антителами. Урокиназа, получаемая из культуры клеток почечной ткани человека, лишена аллергогенных свойств, но частота кровотечений при ее применении сопоставима со стрептокиназой. Алтеплаза (генно-инженерный аналог ТАП) действует преимущественно в тромбе и благодаря этому реже вызывает аллергические реакции и крово-

течения. Стрептокиназу, урокиназу и алтеплазу вводят внутривенно с последующим внутривенным капельным введением. Тенектеплаза, кроме других преимуществ алтеплазы, обладает более длительным периодом полувыведения, а значит, действует дольше и ее можно вводить внутривенно болюсно однократно, без необходимости поддерживающей внутривенной капельной инфузии.

Противопоказания к проведению тромболитика — продолжающееся кровотечение, недавнее (последние 10 сут) кровотечение, хирургическое вмешательство или травма, состояния, при которых высока вероятность кровоизлияния в мозг (диагностированная опухоль мозга, первые 3 мес после геморрагического инсульта, черепно-мозговой травмы или нейрохирургического вмешательства), геморрагический диатез, расслаивающая аневризма аорты.

26.7. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Геморрагический синдром встречается при различных состояниях, сопровождающихся нарушениями гемостаза, и проявляется повышенной кровоточивостью. Можно выделить целый ряд заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом.

- **Наследственная недостаточность отдельных факторов свертывания.** Например, гемофилия А — редкое (1:50 000 новорожденных), сцепленное с полом¹, заболевание, связанное с отсутствием в крови больных фактора свертывания VIII. Клинически проявляется подкожными гематомами и длительными кровотечениями после порезов. Гемофилия В связана с недостаточностью фактора IX, а гемофилия С — с отсутствием фактора XI.
- **Нарушение функции эндотелия и синтеза фактора VIII (болезнь Виллебранда).**
- **Аутоиммунная тромбоцитопения** — хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с повышенным разрушением тромбоцитов. Для заболевания характерно снижение количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}^{-1}$. Проявляется подкожными кровоизлияниями, кровотечениями из слизистых оболочек.
- **Геморрагические васкулиты** — группа заболеваний, для которых характерны тромбозы и геморрагии мелких сосудов, вызванные повреждением эндотелия иммунными комплексами.

¹ Болеют только лица мужского пола.

- Передозировка антикоагулянтов, дезагрегантов или активаторов фибринолиза.
- Наследственная патология соединительной ткани (нарушения строения сосудистой стенки).
- Тяжелые заболевания печени (цирроз печени), сопровождающиеся недостаточностью факторов свертывания, синтезируемых в печени.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДВС-синдром — это состояние, при котором процесс тромбообразования в силу ряда причин не ограничивается поврежденными участками сосудов, а разворачивается диффузно во всем организме. При этом быстро развивается дефицит тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, что приводит к повышенной кровоточивости. Без лечения ДВС-синдром протекает с развитием недостаточности различных органов, в которых произошли тромбозы, с другой стороны, процесс может сопровождаться опасными для жизни кровотечениями. Наиболее частыми причинами ДВС-синдрома становятся тяжелые инфекции, сепсис, травмы и шок.

Основные симптомы геморрагических состояний

Симптомы геморрагических состояний очень разнообразны и зависят от характера и тяжести заболевания:

- образование гематом — болезненных, напряженных кровоизлияний в мягкие ткани или в суставы (типично для гемофилии А и В);
- образование петехий (точечные кровоизлияния) — характерно для тромбоцитопений и наследственного дефицита факторов X, II и VII;
- одновременное появление у больных гематом и петехий наблюдают при болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков;
- геморрагии в виде сыпи или эритемы (на коже) с гематурией¹ и кишечными кровотечениями, наблюдают при инфекционных и иммунных васкулитах²;

¹ Гематурия — наличие крови в моче.

² Васкулит — воспалительные заболевания сосудов различного происхождения. Наиболее часто васкулиты встречаются при тяжелых инфекциях (например, менингококковые инфекции) и системных заболеваниях соединительной ткани.

— кровотечения различных локализаций отмечают при заболеваниях, протекающих с разрушением (деструкцией) органов и тканей, — в первую очередь это злокачественные новообразования (наличие крови в каловых массах обычно становится первым симптомом опухолей ЖКТ) и инфекции (например, легочные кровотечения при туберкулезе).

Диагностика геморрагического синдрома

Диагностика геморрагического синдрома заключается в оценке состояния гемостаза и диагностике первичного заболевания, приводящего к кровоточивости.

Клинико-фармакологический подход

Клинико-фармакологический подход к выбору ЛС для лечения кровотечений представлен в табл. 26-5.

Для остановки кровотечения при гемофилии А в пред- и операционном периоде применяют антигемофильную плазму, криопреципитат, концентрат фактора VIII.

При гемофилии В внутривенно струйно вводят свежезамороженную плазму в дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки, стремясь к увеличению концентрации фактора IX в крови на 10–15%. Применяют концентрат фактора IX, в том числе и для профилактики кровотечений.

При болезни Виллебранда для лечения и профилактики кровотечений, подготовки и проведения операций назначают криопреципитат или свежезамороженную плазму.

Противозачаточные средства используют для профилактики и ограничения менструальных кровотечений.

При кровотечениях, связанных с дефицитом витамина К, применяют препараты витамина К. При передозировке непрямых антикоагулянтов больным назначают инъекции викасола^А, возможно назначение трансфузии свежезамороженной плазмы.

При геморрагиях, связанных с нарушением проницаемости сосудистой стенки, вводят этамзилат. Этот препарат назначают при гинекологических операциях для ограничения объема кровопотери, в урологической практике до и во время простатэктомии, в стоматологической хирургии (экстракция зубов), для лечения кровоизлияний на глазном дне. Кроме того, препарат способствует остановке желудочно-кишечных, легочных кровотечений, эффективен при передозировке кумариновых препаратов.

Передозировка гепарина натрия и связанные с этим кровотечения купируют внутривенным введением протамина сульфата.

При передозировке тромболитиков для остановки кровотечения применяют неспецифический ингибитор сериновой протеазы — апротинин (трасилол^а, контрикал^а), аминокaproновую кислоту, фибриноген, препараты крови.

Таблица 26-5. Клинико-фармакологические подходы к лечению кровотечений

Заболевание	Выбор препаратов
Дефицит факторов свертывания, синтезируемых при участии витамина К	Викасол ^а
Врожденный дефицит факторов свертывания (гемофилии, болезнь Виллебранда)	Препараты факторов свертывания, свежемороженая плазма
Острый панкреатит	Апротинин
Кровотечения, связанные с уменьшением количества тромбоцитов или нарушениями их функций	Тромбоцитарная масса, этамзилат
Профилактика и лечение послеоперационных кровотечений	Этамзилат, аминокaproновая кислота, апротинин, фибриноген
Кровотечения на фоне онкологических и деструктивных заболеваний — легочные, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, связанные с повышением проницаемости сосудистой стенки	Этамзилат, аминокaproновая кислота
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия.	Викасол ^а , этамзилат, свежемороженая плазма.
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой антикоагулянтов прямого действия	Протамина сульфат
Геморрагический синдром, связанный с передозировкой тромболитических средств	Апротинин, аминокaproновая кислота, фибриноген
Кровотечения из мелких сосудов (носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зуба)	Местные средства, аминокaproновая кислота
ДВС-синдром	Фибриноген, свежемороженая плазма

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И НАРКОЗ

27.1. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Боль — наиболее распространенный субъективный признак заболевания. Почти половина больных, обращающихся за медицинской помощью, жалуются на болевые ощущения. Выделяют несколько наиболее частых причин боли.

- Нарушение анатомической целостности органа или ткани (травма).
- Воспаление органов или нервных окончаний.
- Стойкое сокращение мускулатуры внутренних органов или сосудов (спазм), а также скелетных мышц.
- Сдавление нервных окончаний или нервов извне:
 - растущей опухолью;
 - грыжей межпозвоночных дисков или патологическим разрастанием костной ткани (остеофиты);
 - отскоком (например, боли в области печени у больных с сердечной недостаточностью).

Необходимо отметить, что в восприятии боли принимают участие механизмы высшей нервной деятельности — сознания. Следовательно, боль — это восприятие, а не ощущение. Известно, что разные люди могут различным образом реагировать на боль, возникающую при одном и том же заболевании. В состоянии максимального напряжения или стресса (например, при военных действиях) человек может не воспринимать боль даже при тяжелой травме или ранении. Вместе с тем больные с хроническим болевым синдромом испытывают боль даже после того, как источник болевых ощущений устранен (например, фантомные боли после ампутации конечности).

Правильное и своевременное патогенетическое лечение способно в большинстве случаев устранить боль. Так, применение глюкокортикоидов, не обладающих обезболивающим (анальгетическим) действием, у больных ревматоидным артритом быстро приводит к уменьшению болей в суставах. Боли, возникающие при инфек-

ционных заболеваниях (тонзиллит), исчезают после применения антибиотиков. При болях, связанных со спазмом гладкой мускулатуры, обезболивание достигается назначением спазмолитиков, а боли в костях, связанные с остеопорозом, постепенно проходят после длительного лечения витамином D_3 и препаратами кальция.

Тем не менее существуют ситуации, при которых показано симптоматическое лечение боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленной коррекции, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно (например, при злокачественных опухолях, не поддающихся лечению).

Обезболивания можно достичь, применяя следующие группы ЛС.

- Местные анестетики.
- Наркотические анальгетики.
- Ненаркотические анальгетики.
- Препараты, косвенно влияющие на восприятие боли, — седативные, транквилизаторы.

Лечение хронического болевого синдрома у больных со злокачественными новообразованиями — важная социальная и медицинская проблема.

В зависимости от выраженности болевого синдрома ВОЗ предложена трехступенчатая схема обезболивания при раке. При слабой боли назначают ненаркотические анальгетики совместно со вспомогательными (адьювантными) препаратами. При умеренной боли применяют слабые опиаты, например кодеин. Его эффект усиливают ненаркотическим анальгетиком и средствами адьювантной терапии. При сильной боли назначают сильный наркотический анальгетик, в частности морфин, в сочетании с ненаркотическим анальгетиком и вспомогательными средствами. При любой схеме назначения противоболевой эффект существенно усиливают адьювантные средства — нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, антигистаминные препараты.

Вместе с тем наркотические анальгетики остаются важнейшим компонентом лечения болевого синдрома.

Препараты опия — одни из первых ЛС с выраженным анальгетическим действием, которые начали применять в медицинской практике более двух столетий назад. Кроме того, это первые препараты, для которых около 100 лет назад было налажено фабричное производство, послужившее прототипом современных фармацевтических компаний.

В 70-е годы XX в. были обнаружены опиатные рецепторы и их эндогенные агонисты, что позволило не только раскрыть механизмы действия наркотических анальгетиков, но и по-новому классифицировать эти препараты.

27.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Наркотические анальгетики — это средства растительного и синтетического происхождения, оказывающие избирательное обезболивающее действие и вызывающие состояние эйфории, повторное применение которых может вызывать лекарственную зависимость.

В зависимости от характера взаимодействия с опиатными рецепторами все опиаты разделяют на агонисты, частичные агонисты и агонисты-антагонисты (табл. 27-1). Выделяют также средства со смешанным механизмом действия. При этом часть препаратов получают из опия, другие — синтетическим путем.

Таблица 27-1. Классификация наркотических анальгетиков

Агонисты	Частичные агонисты	Агонисты-антагонисты	Опиоидные анальгетики со смешанным механизмом действия
Морфин Кодеин Тримеперидин Фентанил Проксидол* Дипидолол®	Бупренорфин	Бупрофанол Пентазоцин® Налорфин	Трамадол

Фармакокинетика

Наркотические анальгетики — алкалоиды опия (морфин и кодеин) — сравнительно хорошо всасываются из места введения. Однако проникновение в системный кровоток определяется не только всасыванием в ЖКТ, но и особенностями пресистемной элиминации. При первом прохождении через печень препараты подвергаются метаболизму с образованием глюкуронидов. Следовательно, биоло-

гическая доступность при приеме внутрь может быть сравнительно низкой. Пресистемный метаболизм менее всего выражен у кодеина благодаря наличию в структуре метильной группы. У морфина биодоступность при приеме внутрь составляет 20%. Естественно, что при заболеваниях печени, в частности при циррозе, пресистемный метаболизм морфина нарушается.

Опиаты слабо связываются с белками плазмы крови. В частности, морфин связывается с ними на 35%, кодеин — всего на 7%. Морфин и кодеин сравнительно быстро распределяются из системного кровотока и поступают в те ткани, которые имеют хорошее кровоснабжение. Наибольшие концентрации отмечаются в легких, печени, почках. Значительное количество этих веществ может накапливаться в скелетной мускулатуре. Наркотические анальгетики хорошо проходят через плацентарный барьер и выделяются с материнским молоком.

Фармакокинетика наркотических анальгетиков определяет различную продолжительность их действия. Это необходимо учитывать при проведении обезболивания (табл. 27-2).

Таблица 27-2. Длительность обезболивающего эффекта при введении различных наркотических анальгетиков

Препараты	Продолжительность действия, ч
Морфин	4–5
Тримеперидин	2–4
Фентанил	0,5
Кодеин	3–4
Пентазоцин®	3–4
Бупренорфин	6–8
Бугорфанол	3–4
Просидол*	3–6

Фармакодинамика

Механизм действия наркотических анальгетиков связан с их способностью взаимодействовать с опиатными рецепторами подобно эндогенным соединениям. При этом выделяют несколько типов таких рецепторов: μ (мю), δ (дельта), κ (каппа), σ (сигма), ϵ (эпсилон), причем каждый из них может иметь подтипы. Эти рецепторы обнаружены

в различных отделах ЦНС, имеющих непосредственное отношение к передаче и анализу болевых сигналов. Высокая плотность рецепторов установлена в боковых отделах спинного мозга и в головном мозге. Были выделены эндогенные соединения — пептиды с опиатоподобными свойствами, способные воздействовать на специфические рецепторы, они получили название эндорфины, т.е. эндогенные морфины. Наиболее близок к морфину по фармакологическим характеристикам β -эндорфин. Выделены также короткие пептиды: мет-энкефалин и лей-энкефалин. Установлены пептиды-предшественники — проопиомеланокортин, проэнкефалин, продинорфин. Концентрация этих соединений в различных отделах мозга увеличивается при болевом стрессе. Эндорфины и препараты из группы наркотических анальгетиков способны оказывать антиноцицептивное действие — заметно повышать порог восприятия боли, за счет влияния на μ -, β - и κ -рецепторы. Действие этих соединений на нейроны головного и продолговатого мозга выражается в тормозящем нисходящем влиянии на пути передачи болевых сигналов в спинном мозге.

Влияние наркотических анальгетиков на эмоциональную сферу связано с их действием на опиатные рецепторы в лимбических структурах головного мозга.

Противоболевое действие — ведущий фармакологический эффект наркотических анальгетиков. При этом длительно существующая хроническая боль ослабляется лучше, чем острая. Понижается не только восприятие болевых воздействий, но и изменяется эмоциональная реакция на боль. Болевые ощущения могут не устраняться полностью, но больные оценивают их как мало актуальные.

Эйфория развивается при введении морфина и других наркотических анальгетиков и характеризуется чувством эмоциональной удовлетворенности, устранением страха, тревоги. Впрочем, у некоторых пациентов после приема морфина возможно развитие дисфории в виде страха, возбуждения, дискомфорта.

Седативное действие довольно типично для наркотических анальгетиков, в частности для морфина. Оно проявляется сонливостью, снижением двигательной активности, ослаблением концентрации внимания, безразличием. Выполнение мыслительных задач затрудняется. При увеличении дозы наступает глубокий сон.

Влияние на дыхание у наркотических анальгетиков проявляется его угнетением. Это действие препаратов связано как с прямым тормозящим влиянием на дыхательный центр, так и со снижением чувствительности его нейронов к повышению концентрации углекислого газа в крови.

Именно высокое содержание CO_2 поддерживает компенсаторное обеспечение функции дыхания, что особенно важно, например, при введении высоких доз морфина. Оксигенотерапия в этой ситуации устраняет стимулирующее действие CO_2 , что может вызвать апноэ.

Умеренное снижение дыхательной функции при введении терапевтических доз наркотических анальгетиков у большинства больных компенсируется. Однако у пациентов с патологией органов дыхания, ХСН, повышенным внутричерепным давлением может развиваться тяжелая дыхательная недостаточность.

Влияние на кашлевой центр — хорошо известное свойство наркотических анальгетиков. Морфин, кодеин и некоторые другие препараты этой группы угнетают кашлевой рефлекс. Однако следует иметь в виду, что подавление кашля может способствовать накоплению бронхиального секрета и приводить к развитию или усугублению бронхиальной обструкции.

Влияние на рвотный центр связано с воздействием наркотических анальгетиков на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка головного мозга. Таким образом, при введении морфина и его аналогов возможно появление тошноты и рвоты. Впрочем, при наращивании дозы препараты, напротив, могут угнетать рвотный центр.

Влияние на глаз в виде сужения зрачка (миоз) свойственно всем агонистам опиатных рецепторов. Миоз связан с влиянием наркотических анальгетиков на ядра III пары черепно-мозговых нервов. При этом миоз относят к эффектам, к которым толерантность практически не развивается. При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет.

Влияние на ядра блуждающего нерва. Морфин оказывает стимулирующее воздействие на ядра блуждающего нерва, при этом может развиваться брадикардия.

Влияние на мотонейроны спинного мозга. При назначении ряда наркотических анальгетиков повышается рефлекторная возбудимость моторных нейронов спинного мозга, а это приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры. Ригидность дыхательных мышц может ухудшить дыхательную функцию. Наиболее выражено влияние на скелетную мускулатуру у фентанила.

Влияние на тонус гладкой мускулатуры внутренних органов. Морфин повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ. Развивается спазм гладкомышечных сфинктеров, замедляется и ослабляется перистальтика. В итоге замедляется продвижение содержимого кишечника, повышается реабсорбция воды, нарастает плотность каловых

масс. Следовательно, при применении наркотических анальгетиков запор — весьма частое явление. Спазм сфинктера Одди¹ вызывает резкое повышение давления в желчном пузыре. Нарушение оттока желчи и панкреатического секрета приводит к повышению активности амилазы и липазы в плазме крови.

Аналогичным образом повышается тонус мочевыводящих путей. Это может привести к острой задержке мочи у больных с гиперплазией предстательной железы. Ухудшается состояние у пациентов с мочекаменной болезнью. Кроме того, при усилении образования антидиуретического гормона и уменьшении почечного кровотока наркотические анальгетики могут снижать диурез.

Хорошо известна способность наркотических анальгетиков увеличивать продолжительность родов. Полагают, что это связано как с центральным действием препаратов, так и с влиянием на гладкую мускулатуру матки.

Большинство наркотических анальгетиков в терапевтических дозах существенно не влияют на сердечный ритм и АД. Однако при введении морфина может наблюдаться умеренная брадикардия. Из-за увеличения высвобождения гистамина может происходить расширение сосудов. Способность морфина понижать АД следует учитывать у больных с гиповолемией.

Расширение сосудов кожи проявляется ее покраснением. Возможно появление зуда (из-за действия гистамина), потливости.

Толерантность к наркотическим анальгетикам

Толерантность к наркотическим анальгетикам развивается при повторяющемся введении препаратов в терапевтических дозах. Наблюдается постепенное ослабление эффективности, и для достижения прежнего результата приходится вводить все более высокие дозы. Сравнительно быстро формируется толерантность к анальгетическому, эйфоризирующему, противикашлевому действию препаратов, а также к их угнетающему влиянию на дыхание.

Клинико-фармакологические подходы к выбору наркотических анальгетиков

Наркотические анальгетики, в частности морфин, находят широкое применение для устранения интенсивной и постоянной боли при таких состояниях, как ИМ, переломы костей, ожоги.

¹ Сфинктер Одди — круговой мышечный жом, регулирующий поступление желчи из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку.

Наркотические анальгетики назначают для премедикации и потенцирования эффекта средств для наркоза. Морфин можно применять при интратекальной и эпидуральной анестезии. При введении наркотического анальгетика в эпидуральное пространство обезболивание имеет сегментарный характер, системные побочные реакции сравнительно редки. Для эпидуральной анестезии можно применять фентанил. В отличие от морфина и ряда других препаратов этой группы фентанил характеризуется хорошей растворимостью в липидах и низкой гидрофильностью. Благодаря этому он активно проникает через тканевые барьеры, воздействует на желатинозную субстанцию спинного мозга, нарушая проведение болевых импульсов. В связи с низкой гидрофильностью фентанил не накапливается в спинномозговой жидкости и меньше угнетает дыхательный центр.

Наркотические анальгетики применяют для уменьшения болей и в послеоперационном периоде. В этой ситуации чаще всего назначают тримеперидин, поскольку морфин может угнетать дыхание, вызывать задержку мочи и запор.

Некоторые из препаратов, в частности тримеперидин, находят применение для обезболивания родов. Морфин для этого непригоден из-за опасности угнетения дыхания у новорожденного.

При печеночной и почечной коликах морфин обычно не назначают, так как он усиливает спазм гладкой мускулатуры. Не показан морфин и в послеоперационном периоде при операциях на желчевыводящих путях, поскольку из-за спазма сфинктера Одди пассаж желчи может нарушаться, повышается вероятность развития панкреатита. Впрочем, для купирования печеночной и почечной колики может быть применен тримеперидин или омнопон⁴. Последний содержит в своем составе папаверин, который способствует расслаблению гладких мышц желчевыводящих и мочевыводящих путей.

Большое значение имеет применение наркотических анальгетиков в качестве средств, предупреждающих развитие болевого шока при травмах. Однако при подозрении на повреждение органов брюшной полости введение этих препаратов противопоказано из-за опасности затруднения диагностики.

Морфин применяют при острой левожелудочковой недостаточности (отеке легких). Его терапевтическое действие объясняется снижением возбуждения и подавлением патологической одышки (гипервентиляции).

Используют и противокашлевое действие наркотических анальгетиков. Обычно для этих целей применяют кодеин. Следует помнить,

что при наличии обильной вязкой мокроты эти препараты, подавляя кашлевой рефлекс, могут нарушать бронхиальную проходимость и усиливать бронхообструкцию.

Опиоидные анальгетики могут купировать диарею любого происхождения, однако сегодня для этих целей применяют другие препараты, например лоперамид.

Наркотические анальгетики необходимы для паллиативной (симптоматической) терапии у неоперабельных больных со злокачественными опухолями. В этой ситуации пренебрегают проблемами толерантности и зависимости для достижения максимального облегчения страданий обреченного больного.

В России успешно применяют схему лечения хронического болевого синдрома, предложенную МНИОИ им. П.А. Герцена:

1. При слабой боли рекомендуют ненаркотический анальгетик в сочетании со вспомогательными средствами.

2. При умеренной боли назначают трамадол и по показаниям адьювантные препараты.

3. Сильную боль купируют бупренорфином в сочетании со вспомогательными средствами. Препарат применяют для внутримышечного или внутривенного введения. Удобны для использования сублингвальные таблетки, которые назначают по 0,2–0,4 мг каждые 6–8 ч (табл. 27-3).

Таблица 27-3. Эквивалентные обезболивающие дозы наркотических анальгетиков

Препарат	Доза при внутримышечном введении, мг	Доза при приеме внутрь, мг
Морфин	10	30
Оmnopон*	15	—
Тримеперидин	75	—
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,3	0,8 (сублингвально)
Трамадол	100	150

Наряду с трамадолом и бупренорфином в альтернативной схеме паллиативной терапии можно применять и другие синтетические опиаты и опиоиды, например просидол*. Довольно удобны для применения защечные таблетки этого препарата. При их использовании эффект развивается через 10–30 мин. Длительность эффекта состав-

яет 3–6 ч. Просидол[▲] целесообразно назначать при недостаточной эффективности трамадола как промежуточное средство между трамадолом и бупренорфином. Препарат можно принимать длительно при условии постепенного повышения дозы. В случае плохой переносимости основных наркотических анальгетиков можно назначить буторфанол тартрат[▲]. После подкожной инъекции препарата действие развивается через 20–30 мин и продолжается в течение 3–4 ч.

При паллиативной терапии обычно применяют длительно действующие анальгетики. Например, можно назначить морфилонг[▲] — раствор для внутримышечного введения.

В последние годы благодаря появлению новых лекарственных форм морфина и других наркотических анальгетиков предпочтение отдают неинвазивным методам введения препаратов. Применение находят пролонгированные формы кодеина и морфина. При умеренной боли рекомендуют применение ДГК континус[▲] (дигидрокодеин — таблетки с системой контролируемого высвобождения активного вещества).

При сильной боли можно назначить МСТ континус[▲] (морфин — таблетки с системой контролируемого высвобождения активного вещества).

Хороший обезболивающий эффект обеспечивает трансдермальная терапевтическая система дюрогезик[▲], которая представляет собой пластырь, содержащий фентанил. После его аппликации достигается анальгезия длительностью до 72 ч. У больных, которые раньше не принимали наркотические анальгетики, лечение начинают с наименьшей дозы — 25 мкг/ч. При переходе от других наркотических анальгетиков к дюрогезику[▲] необходимо подсчитать предшествующую суточную потребность в анальгетике.

После первой аппликации дюрогезика[▲] концентрация фентанила в плазме крови нарастает постепенно в течение первых 12–18 ч, и больному могут потребоваться анальгетики короткого действия. Если на 2-е или 3-и сутки после аппликации начальной дозы препарата больной продолжает нуждаться в дополнительном введении других обезболивающих препаратов, то через 72 ч дозу следует увеличить на 25 мкг/ч. При необходимости подбор дозы продолжают с интервалом 72 ч.

В момент прекращения приема дюрогезика[▲] следует помнить, что концентрация фентанила в организме снижается постепенно, на 50% за 17 ч. Таким образом, переход к другим опиоидам должен быть осторожным, с постепенным повышением их дозы.

Нежелательные лекарственные реакции

Основные НЛР наркотических анальгетиков обусловлены их фармакологическими свойствами. Следует иметь в виду способность препаратов угнетать дыхание. При введении морфина в терапевтических дозах некоторое урежение дыхания компенсируется его углублением, и объем легочной вентиляции обычно не снижается. Однако при увеличении дозы этот эффект представляет опасность для пациентов (возможно развитие апноэ). Особенно это касается пожилых больных и детей первых лет жизни. Чувствительность к действию опиатов повышена у больных гипотиреозом и болезнью Аддисона¹.

У пациентов с эмфиземой легких, деформациями грудной клетки также легко развивается дыхательная недостаточность. Угнетение дыхания, подавление кашлевого рефлекса, а иногда и развитие бронхоспазма определяют опасность наркотических анальгетиков для больных бронхиальной астмой.

При назначении наркотических анальгетиков для обезболивания родов возможно угнетение дыхания новорожденного, в этом случае предпочтение отдают тримеперидину. Обычно этот препарат не влияет на плод, но при патологии беременности, недоношенности, асфиксии в родах, в сочетании с некоторыми другими ЛС возможно угнетение дыхания новорожденного.

Прием наркотических анальгетиков, особенно морфина, приводит к развитию запора; особенно нежелательным этот эффект считают в послеоперационном периоде, а также у онкологических больных, получающих паллиативную терапию. Запор — это стабильно сохраняющееся побочное действие морфина и кодеина, независимо от длительности их применения. У ряда пациентов может наблюдаться рвота, что требует назначения противорвотных средств, например метоклопрамида. Противорвотные препараты можно отменить через 2 нед, поскольку наступает резистентность к рвотному действию морфина.

Наркотические анальгетики способны повышать внутричерепное давление, при этом может появляться выраженная головная боль.

Повторные введения наркотических анальгетиков приводят к развитию толерантности. Клиническую значимость она приобретает обычно через 2–3 нед ежедневного приема терапевтических доз. Толерантность формируется скорее при частом введении больших

¹ Аддисонова болезнь характеризуется снижением продукции гормонов корковой зоны надпочечников.

доз. При этом толерантность к действию наркотических анальгетиков имеет перекрестный характер. При ослаблении действия, например триперидина, будет снижена эффективность морфина и других препаратов. Впрочем, при использовании препаратов из группы агонистов-антагонистов толерантность развивается в меньшей степени. Кроме того, не отмечается перекрестной толерантности между агонистами и агонистами-антагонистами опиатных рецепторов.

Лекарственная зависимость

Повторное введение наркотических анальгетиков приводит к развитию лекарственной зависимости. Скорость ее формирования и выраженность неодинаковы у различных препаратов. На первых этапах это психическая зависимость. Причиной ее формирования считают эйфорию и седативный эффект. Постепенно развивается физическая зависимость. Она проявляется возникновением синдрома отмены (абстинентного синдрома) при прекращении введения наркотических анальгетиков. Интенсивность абстиненции зависит от того, какой из препаратов был введен. Наиболее выражен синдром отмены при назначении морфина (или героина — у наркоманов). В первые 6–10 ч после отмены постепенно нарастают тревога, беспокойство, агрессивность. Затем появляются зевота, обильное потоотделение, слезотечение и насморк. Все эти проявления нарастают в первые 24 ч. Затем у больного расширяются зрачки, появляется «гусиная кожа», возникают болезненные судороги икроножных мышц и мышц живота, развивается диарея, рвота. Повышается АД и температура тела, достигая максимума на 3–4 сут. Наблюдаются крайне тяжелые субъективные ощущения, которые достигают пика через 2–3 сут после отмены наркотического анальгетика и постепенно ослабевают к 5–10-м суткам.

Синдром отмены при введении агонистов-антагонистов менее выражен. У больных отмечают тревожность, беспокойство, потерю аппетита, тахикардию, повышение температуры тела, озноб, спазмы гладкой мускулатуры органов брюшной полости.

Острый синдром отмены можно получить на фоне регулярного приема опиатных агонистов при введении антагониста (наллоксона) или агониста-антагониста.

С абстинентным синдромом можно столкнуться у младенцев, рожденных женщиной-наркоманкой. В первые часы после родов у новорожденного развиваются обильная потливость, учащение

дыхания с возможным развитием гипервентиляционного синдрома, нарушение сна, неэмоциональный крик с высокочастотными компонентами, тремор, гипервозбудимость, судороги, упорное сосание кисти, рвота, диарея, заложенность носа, чиханье, субфебрильная и фебрильная температура тела. Выраженная абстиненция может привести к нарушению адаптации новорожденного, возможны нарушения дыхания и даже внезапная смерть.

Острое отравление наркотическими анальгетиками

Отравление наркотическими анальгетиками возможно при случайном приеме этих препаратов или их структурных аналогов. В последние годы особенно часто приходится сталкиваться с отравлением опиатами у наркоманов. Особенно высока вероятность тяжелого отравления при использовании наркоманами «синтетических фентанилов».

Основные проявления интоксикации наркотическими анальгетиками — это угнетение функции большинства отделов ЦНС. Наибольшее значение имеет угнетение дыхания, которое определяет тяжесть интоксикации и появление других симптомов. Наблюдается выраженное снижение числа дыханий с появлением периодов апноэ (дыхание Чейна—Стокса). Дыхание становится поверхностным. Развиваются гипоксия, гипоксемия и ацидоз. Увеличение концентрации углекислоты в крови приводит к расширению сосудов мозга, что, в свою очередь, способствует повышению внутричерепного давления. В тяжелых случаях развивается отек мозга. При длительной гипоксии к дыхательному ацидозу присоединяется метаболический, нарушается электролитный баланс. Возможно развитие отека легких — это достаточно частое осложнение тяжелых отравлений опиатами.

Отмечается задержка мочеиспускания и дефекации. При возбуждении гистамина может наблюдаться гиперемия лица, кожный зуд. Важный диагностический признак интоксикации морфином и его аналогами — выраженный миоз и отсутствие реакции зрачков на свет. При прогрессировании гипоксии мозга зрачки расширяются. Сначала температура тела повышается, а затем наблюдается гипотермия.

Наряду с выраженным угнетением ЦНС в виде сопора и комы могут развиваться признаки энцефалопатии с гиперкинезами и судорогами. Последние обычно предшествуют развитию коматозного состояния.

Для правильной диагностики отравления наркотическими анальгетиками важно определение концентрации этих соединений в биологических жидкостях. Однако наиболее важным дифференциально-диагностическим признаком считают реакцию больного на введение налоксона. Применение данного препарата выполняет и лечебную функцию.

Налоксон — конкурентный антагонист опиатных рецепторов. Внутривенное введение препарата быстро устраняет угнетение дыхания, восстанавливает сознание. Поскольку налоксон — конкурентный антагонист, то при отравлении большими дозами опиатов необходима и большая доза налоксона. Обычно препарат вводят в дозе 0,4–2 мг. Следует помнить, что налоксон достаточно быстро выводится из организма. Период его полувыведения составляет 30–80 мин, и при отравлении наркотическими анальгетиками длительного действия возникает необходимость в повторных введениях.

Для борьбы с передозировкой наркотических анальгетиков можно применять еще один антагонист опиатов — налтрексон. При лечении отравления морфином, учитывая его поступление из крови в ЖКТ, необходимо повторное введение сорбентов и промывание желудка.

Взаимодействие с другими ЛС

Наркотические анальгетики широко сочетают с другими ЛС с целью усиления обезболивающего их действия. Наиболее часто для этого применяют нейролептические средства. Вместе с фentanилом назначают дроперидол. Существует комбинированный препарат этих ЛС — таламонал® (1 мл содержит 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фentanила), который применяют для проведения нейролептаналгезии.

Достаточно широко для премедикации используют сочетание тримеперидина и дроперидола.

Обезболивающий эффект наркотических анальгетиков могут усиливать бензодиазепиновые транквилизаторы. Комбинированное введение транквилизаторов и анальгетиков называют атаралгезией. Из транквилизаторов обычно применяют диазепам, а из анальгетиков — фentanил. Находит применение для премедикации и обезболивания в послеоперационном периоде сочетание тримеперидина и диазепама.

В настоящее время обнаружено потенцирующее действие трициклических антидепрессантов на противоболевой эффект анальгети-

ков. Сочетание тримеперидина с амитриптилином или имипрамином обеспечивает устранение боли у пациентов в послеоперационном периоде на 9–12 ч. Установлена хорошая эффективность сочетания фентанила с трициклическими антидепрессантами у пациентов с длительным болевым синдромом при ИМ. Важно, что гемодинамические расстройства при антидепрессаналгезии наблюдаются у таких пациентов реже, чем при нейролептаналгезии.

При сочетании с ингибиторами МАО наркотические анальгетики могут повышать токсичность этих антидепрессантов.

Эффективность опиоидов может быть блокирована введением антагонистов (налоксон). Антагонисты ослабляют все эффекты наркотических анальгетиков, в том числе угнетающее влияние на дыхательный центр, и противоболевое действие.

Характеристика основных препаратов

Морфин

Фармакокинетика. Морфин подвергается метаболизму в печени с образованием парных соединений с глюкуроновой кислотой. Уже через 20 мин после введения морфина в крови обнаруживают его глюкурониды. Конъюгированные метаболиты морфина включают в себя фармакологически активную форму морфин-6-глюкуронид. Только 5% от введенной дозы препарата инактивируется N-деметилированием в норморфин. Глюкурониды активно выводятся почками — 75% от введенной дозы за 24 ч. Около 10% препарата выводится с мочой после клубочковой фильтрации в неизменном виде. В моче следы морфина можно обнаружить в течение 48 ч, хотя 90% дозы экскретируется в первые сутки. При нарушении выделительной функции почек активные метаболиты морфина могут накапливаться в организме, что усиливает и пролонгирует его действие. Часть препарата вовлекается в гепатокишечную рециркуляцию.

Фармакодинамика. Морфин — агонист опиоидных рецепторов с преимущественным воздействием на μ -рецепторы. Препарат обладает антиноцицептивным действием, противошоковым эффектом. Морфин оказывает сильное противокашлевое действие, возбуждает центр блуждающего нерва, повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (в том числе сфинктеров желчевыводящих путей, бронхов, сфинктеров мочевого пузыря), ослабляет перистальтику ЖКТ, угнетает дыхательный центр. Эффект при подкожном введении препарата развивается через 10–15 мин и продолжается

3–5 ч. Пролонгированная форма морфина (морфилонг[▲]) при внутримышечном введении может оказывать противоболевое действие до 22–24 ч.

Показания к применению. Выраженный болевой синдром (ИМ, травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период). Предоперационная премедикация. Одышка и отек легких при острой левожелудочковой сердечной недостаточности. Кашель при неэффективности других противокашлевых средств.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату. Угнетение дыхания. Абдоминальные боли неясного происхождения. Травмы головы. Внутричерепная гипертензия. Эпилептический статус. Алкогольная интоксикация. Психоз. Лечение ингибиторами МАО. Беременность. Период лактации. Противопоказан детям до 5 лет. С осторожностью применяют у пожилых пациентов с аденомой предстательной железы.

Кодеин

Фармакокинетика. Кодеин частично (10% от введенной дозы) превращается в ходе метаболизма в печени в морфин. Кроме того, образуются и неактивные метаболиты, которые выводятся почками. Длительность действия составляет около 4–6 ч. Пролонгированная лекарственная форма дигидрокодеина (ДГК континус[▲]) обеспечивает эффект в течение 12 ч.

Фармакодинамика. Характеризуется менее выраженным противоболевым действием, чем морфин. Слабее угнетает дыхательный центр и менее выражено воздействует на гладкую мускулатуру кишечника. Снижает активность кашлевого центра.

Показания. Основное показание для применения кодеина — сухой кашель, для чего препарат чаще всего назначают в виде комбинированных препаратов. В сочетании с ненаркотическими анальгетиками применяют для лечения болевого синдрома. ДГК континус[▲] назначают для купирования болевого синдрома, в том числе у онкологических больных.

Оmnopон[▲]

Смесь хлористо-водородных солей алкалоидов опиия. Содержит до 50% морфина. Кроме того, в состав входят кодеин, наркотин, папанерин.

Фармакодинамика. Препарат обладает анальгезирующим и спазмолитическим действием.

Показания. Болевой синдром, кишечная, почечная, печеночная колика.

Тримеперидин

Фармакокинетика. Тримеперидин отличается сравнительно хорошей биодоступностью. Благодаря этому его анальгетический эффект при приеме внутрь всего в 1,5–2 раза ниже, чем при парентеральном введении. До 40% препарата связывается с белками плазмы крови. Незначительное количество препарата выводится почками в неизменном виде. Большая часть подвергается метаболизму в печени путем гидролиза с последующей конъюгацией.

Фармакодинамика. Синтетический заменитель морфина, но слабее его по анальгетическому действию в 2–4 раза. Обладает обезболивающим действием. Расслабляет гладкую мускулатуру внутренних органов, но повышает тонус и усиливает сокращения матки. Слабее, чем морфин, угнетает дыхательный центр, не вызывает рвоты.

Показания. Болевой синдром различного происхождения, кишечная, почечная, печеночная колика. Премедикация. Послеоперационное обезболивание. Обезболивание родов.

Просидол[▲]

Фармакокинетика. Просидол[▲] хорошо всасывается при приеме внутрь, связь с белками плазмы — около 40%, подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится преимущественно почками как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. При внутримышечном введении эффект развивается через 15–30 мин, длительность действия — до 4 ч.

Фармакодинамика. Наркотический анальгетик, по свойствам близкий к тримеперидину. Длительность анальгетического действия при приеме внутрь составляет 4–6 ч, при парентеральном введении — 1,5–6 ч. При длительном применении формируется толерантность.

Показания. Различные варианты болевого синдрома, для премедикации, при лечении острого ИМ.

Фентанил

Фармакокинетика. Фентанил имеет сравнительно малый период полувыведения — 2–4 ч. Препарат быстро перераспределяется из крови и мозга в мышечную и жировую ткань, и его эффект весьма кратковременен. С белками плазмы связывается до 79% препарата. Биотрансформация происходит в печени путем N-деалкилирования

и гидроксилирования. Фентанил медленно выводится из организма. За 3–4 сут с мочой выводится около 67% введенного препарата.

Фармакодинамика. По анальгетической активности в 100 раз превосходит морфин. Обладает коротким действием. Эффект развивается через 2–3 мин после внутривенного введения и продолжается 20–30 мин. Угнетает дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, на АД не влияет. Вызывает мышечную ригидность.

Показания. В сочетании с дроперидолом применяют для нейролептаналгезии. В виде трансдермальной системы — для обезболивания у пациентов с хроническим болевым синдромом при онкологических заболеваниях.

Бупренорфин

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при сублингвальном приеме. Это обеспечивает быстрое наступление анальгезии (около 30 мин). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. При внутривенном введении эффект формируется через 15 мин, а после внутримышечного или сублингвального введения — через 30 мин. Препарат оказывает длительное обезболивающее действие (6–8 ч). Трансдермальная терапевтическая система с бупренорфином обеспечивает длительность обезболивания 72 ч, и ее можно использовать при хроническом болевом синдроме средней и сильной интенсивности.

Связывание с белками плазмы крови — 96%. Бупренорфин подвергается N-деалкилированию и глюкуронидации в печени. Метаболиты экскретируются в незначительном количестве почками. В основном бупренорфин выводится кишечником в неизменном виде.

Фармакодинамика. Бупренорфин относится к частичным агонистам опиатных μ -рецепторов. Обладает некоторой антагонистической активностью в отношении κ -рецепторов. Превосходит по выраженности обезболивающего действия морфин. Обладает более продолжительным эффектом, что связано с прочной связью бупренорфина с μ -рецепторами. По этой же причине угнетение дыхания, вызванное бупренорфином, плохо устраняется налоксоном. Вместе с тем сам бупренорфин слабо угнетает дыхание. Менее опасен, чем морфин, в отношении развития лекарственной зависимости.

Показания. Болевой синдром высокой интенсивности у больных, перенесших большие полостные операции. Сублингвальные таблетки бупренорфина можно применять при оказании неотложной помощи большому числу пораженных в экстремальной медицине.

Буторфанол

Фармакокинетика. Быстро проникает из места внутримышечного введения в системный кровоток. Наиболее высокая концентрация препарата в крови достигается через 20–40 мин после инъекции. Подвергается метаболизму в печени, с мочой в виде метаболитов выводится 70–80% дозы. В неизменном виде почками выделяется только 5%. Препарат проникает в грудное молоко. $T_{1/2}$ у лиц среднего возраста составляет 4,7 ч, а у пожилых пациентов — 6,6 ч. При нарушении выделительной функции почек $T_{1/2}$ увеличивается до 10 ч.

Фармакодинамика. Буторфанол относят к агонистам-антагонистам опиатных рецепторов (стимулирует κ - и блокирует μ -рецепторы). По противоболевой активности сходен с морфином, но дыхание угнетает в меньшей степени. Эффект развивается через 10–15 мин после внутримышечного введения. Продолжительность действия — 3–4 ч. Буторфанол в меньшей степени вызывает лекарственную зависимость, чем морфин. Не оказывает влияния на моторику ЖКТ и тонус сфинктеров. Повышает системное АД и давление в легочной артерии.

Показания. Болевой синдром различного происхождения. Однако буторфанол не назначают при ИМ и легочной гипертензии. Показан для премедикации перед оперативными вмешательствами. Можно применять в качестве компонента внутривенного наркоза. В послеоперационном периоде назначают с целью обезболивания, особенно при введении в ходе анестезии фентанила. Буторфанол ослабляет остаточные эффекты фентанила (угнетение дыхания).

Трамадол

Фармакокинетика. Трамадол при приеме внутрь хорошо всасывается — до 90% от введенного количества. Его биодоступность составляет около 70%. Она имеет тенденцию к увеличению при повторных приемах препарата. При назначении ректальных свечей биодоступность несколько выше — 80%. С белками плазмы крови трамадол связывается сравнительно слабо — около 20%. Препарат быстро и хорошо проникает в органы и ткани. Проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. В печени трамадол подвергается биотрансформации путем деметилирования и конъюгации. С мочой выводится около 90% введенного препарата, преимущественно в виде метаболитов, с калом — 10%.

Фармакодинамика. Наркотический анальгетик со смешанным механизмом действия. Активирует опиатные μ -, κ -, δ -рецепторы

и оказывает противоболевое и тормозное действие на психофизиологические процессы. Анальгетический эффект также обусловлен подавлением обратного захвата норадреналина и серотонина. Действие слабее, чем у морфина. Меньше риск развития лекарственной зависимости. В терапевтических дозах трамадола не влияет на моторику кишечника и дыхание. Анальгетическое действие развивается через 15–30 мин после введения и продолжается 3–5 ч. Длительность действия ретардных форм трамадола — 8 ч.

Показания. Болевой синдром, в том числе воспалительного, травматического и сосудистого происхождения. Проведение болезненных медицинских манипуляций.

27.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Представители этой группы препаратов обладают противоболевым действием, которое сочетается с жаропонижающим эффектом. Поскольку противовоспалительное действие данных средств представлено сравнительно слабо, то их выделяют из группы НПВС в отдельную группу ненаркотических анальгетиков. Ненаркотические противоболевые средства по сравнению с наркотическими не обладают характерным для последних влиянием на ЦНС.

К ненаркотическим анальгетикам можно отнести парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, кетопрофен и лорноксикам.

Фармакокинетика. Ненаркотическим анальгетикам свойственны такие же особенности фармакокинетики, как и для НПВС. Все эти средства — это слабые органические кислоты, они хорошо всасываются в ЖКТ при приеме внутрь, в значительной мере связываются с белками плазмы крови. Активно биотрансформируются в печени, в том числе с образованием глюкуронидов. Выводятся почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При кислой реакции мочи некоторые из этих средств могут накапливаться в организме.

Фармакодинамика. Противоболевое действие этих средств, так же, как и у НПВС, обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, повышающих чувствительность ионцепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Скорее всего имеет значение и влияние на таламические центры болевой чувствительности. Противоболевое действие слабее, чем у наркотических анальгетиков, и ненаркотические анальгетики целесообразно

использовать при болях малой и средней интенсивности. Однако важным преимуществом ненаркотических анальгетиков считают отсутствие подавляющего влияния на активность дыхательного центра. Препараты этой группы не вызывают эйфории и лекарственной зависимости, спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

Для данной группы препаратов также характерно жаропонижающее действие. Его происхождение обусловлено снижением продукции простагландинов в гипоталамических центрах терморегуляции. В результате происходит уменьшение теплопродукции и увеличение теплоотдачи. Данный эффект реализуется при повышении температуры тела, обусловленном инфекционными заболеваниями, травмами, опухолями. Однако при перегревании или физической нагрузке гипотермическое действие не проявляется.

НЛР. Возможны различные аллергические реакции. Достаточно часты НЛР со стороны ЖКТ (тошнота, боли в эпигастрии). Возможны эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки иногда с развитием обильного желудочно-кишечного кровотечения, что представляет серьезную опасность для больных. Скрытая потеря крови может приводить к железодефицитной анемии. Препараты этой группы могут оказывать гепатотоксическое и нефротоксическое действие. Описаны апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз.

Взаимодействие НПВС с другими ЛС. Из-за высокого связывания с белками плазмы крови некоторые ненаркотические анальгетики способны увеличивать свободную фракцию непрямых антикоагулянтов и гипогликемических средств. Это ведет к повышению эффективности последних с развитием геморрагических осложнений и гипогликемии. Некоторые ненаркотические анальгетики, так же, как НПВС, ослабляют действие антигипертензивных средств, диуретиков.

Показания к применению. Болевой синдром различного происхождения. Назначают для обезболивания в послеоперационном периоде, для купирования болей у онкологических больных при проведении паллиативной терапии. Применяют при почечной и печеночной колике, а также при лихорадке (повышении температуры тела, как правило, выше 38,5 °С).

Характеристика основных препаратов

Парацетамол — наиболее часто применяемый ненаркотический анальгетик. Его широко используют не только как анальгетик, но и как жаропонижающее средство.

Фармакокинетика. Парацетамол при приеме внутрь хорошо всасывается: быстро и практически полностью. Концентрация в плазме крови достигает максимума через 30–90 мин после приема. Парацетамол активно связывается с белками плазмы крови. Подвергается метаболизму в печени. При этом основной путь метаболизма (при назначении терапевтических доз) — конъюгация с глюкуроновой кислотой, а также таурином и цистеином. Незначительное количество парацетамола (не более 4%) подвергается превращениям с участием изоферментов цитохрома Р-450. В результате образуется N-ацетилбензохинонимин, обладающий высокой токсичностью. Этот метаболит при введении терапевтических доз парацетамола нейтрализуется, взаимодействуя с глутатионом. Однако при приеме больших доз, а также у новорожденных и пациентов, страдающих алкоголизмом, запасы глутатиона могут истощаться, что приводит к повреждающему воздействию N-ацетилбензохинонимина на гепатоциты. Метаболиты парацетамола (в основном глюкурониды и сульфаты) выводятся с мочой. В неизменном виде почками выводится не более 5% парацетамола.

Фармакодинамика. По выраженности противоболевого и жаропонижающего эффектов подобен ацетилсалициловой кислоте. Парацетамол характеризуется низкой противовоспалительной активностью, и как противовоспалительное средство его не применяют. Он также не влияет на агрегацию тромбоцитов, не обладает ulcerогенным действием.

Показания к применению. Как анальгетик при болевом синдроме малой и средней интенсивности, в том числе и в послеоперационном периоде. Широко применяется как жаропонижающее средство. Несмотря на риск гепатотоксичности, предпочтителен как антипиретик для детей в разовой дозе 10 мг/кг. Препарат назначают внутрь (таблетки, суспензии, сиропы), ректально в виде свечей, внутривенно в виде раствора для инфузий.

НЛР. При применении в рекомендуемых дозах парацетамол хорошо переносится. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, отек Квинке), тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз. Редко могут развиваться анемия, тромбоцитопения. Возможно нефротоксическое действие. Наибольшую опасность представляет гепатотоксическое действие парацетамола при его передозировке. Риск непреднамеренной передозировки особенно велик при приеме суспензии или сиропа парацетамола у детей первых месяцев жизни. У взрослых поражения печени могут развиться

ся от разового приема более 8 г парацетамола. У детей гепатотоксическое действие проявляется при одномоментном введении препарата в дозе более 140 мг/кг. Клиническая картина отравления развивается постепенно в несколько стадий (табл. 27-4).

Таблица 27-4. Отравление парацетамолом

Стадии	Срок	Симптомы
I	Первые 12–24 ч	Легкие симптомы раздражения ЖКТ
II	2–3 сут	Тошнота, рвота, увеличение АСТ, АЛТ, билирубина
III	3–5 сут	См. выше, более выраженное. Признаки печеночной недостаточности
IV	Спустя 5 сут	Смерть или восстановление функции печени

Для спасения пациента с отравлением парацетамолом крайне важно своевременно поставить диагноз. Любая задержка с оказанием помощи грозит летальным исходом.

Меры помощи при интоксикации парацетамолом: промывание желудка, введение активированного угля, внутривенное введение ацетилцистеина с последующим переходом на прием внутрь (длительность применения не менее 72 ч). Рекомендовано введение (фито)менадиона. Следует иметь в виду, что гемодиализ неэффективен, а форсированный диурез опасен. Нельзя применять фенобарбитал, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, этиакриновую кислоту из-за риска усиления гепатотоксичности.

Метамизол натрия (анальгин[®]) — производное пиразолона. В ряде стран препараты метамизола натрия запрещены для использования в клинической практике из-за опасений развития агранулоцитоза. Однако, по данным фармакоэпидемиологических исследований, риск данной НЛР весьма незначителен. Тем не менее назначение препарата должно быть контролируемым.

Фармакодинамика. Обладает достаточно выраженным анальгетическим действием, которое обусловлено преимущественно центральными механизмами, в частности, изменением проведения болевых импульсов по проводящим путям спинного мозга. Обладает отчетливым и быстрым жаропонижающим действием.

Показания. Устранение болей при почечной колике, в стоматологии, при неврологических заболеваниях, травмах, в послеоперацион-

ный период. Как жаропонижающее средство, в частности, для парентерального введения.

НЛР. Аллергические реакции (крапивница, отек Квинке). При внутривенном введении возможен анафилактический шок. Длительный прием метамизола натрия может привести к развитию лейкопении и агранулоцитоза.

Лорноксикам — представитель группы оксикамов. Обладает выраженным противоболевым и противовоспалительным действием.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо всасывается с достижением максимума концентрации в плазме крови через 1–2 ч. Прием препарата вместе с пищей существенно снижает скорость и полноту всасывания. Биодоступность — 90–100%. Характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови — 99%. Подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов. Преимущественно выводится печенью (2/3) и частично почками (1/3).

Фармакодинамика. Лорноксикам в равной мере блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, при этом по способности блокировать ЦОГ превосходит другие препараты из группы оксикамов. Противоболевое действие препарата обусловлено как нарушением генерации болевых импульсов, так и ослаблением восприятия боли. Существуют данные о том, что при парентеральном введении лорноксикам может увеличивать концентрацию эндогенных опиоидов, тем самым активируя антиноцицептивную систему.

Показания к применению. Для устранения болей при почечной колике, при неврологических заболеваниях, травмах, у онкологических больных, в послеоперационном периоде.

НЛР. Аллергические реакции (кожная сыпь, тахикардия, одышка), эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с риском желудочно-кишечных кровотечений. Возможны головная боль, шум в ушах, сонливость или нарушения сна, повышение АД, тромбоцитопения, лейкопения, кровоочистность.

Кеторолак — производное пирролизинкарбоксилловой кислоты, характеризуется выраженным обезболивающим действием.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ практически полностью. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80–100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь или внутримышечного введения препарата. Всасывание из ЖКТ может замедляться

при приеме одновременно с жирной пищей. Связывается с белками плазмы крови — 99%. В печени подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизменном виде — 10% и в виде неактивных метаболитов (глюкурониды) — 90%. Продолжительность действия составляет около 4–6 ч.

Фармакодинамика. Кеторолак — неселективный ингибитор ЦОГ, с чем и связано его выраженное анальгетическое действие. Обладает также умеренными противовоспалительными свойствами. Оказывает жаропонижающее действие. Снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению. Рекомендован для обезболивания и послеоперационном периоде, купирования болей при травмах, в неврологической практике. Кеторолак необходимо назначать кратковременно — не более 5 сут. Препарат не следует применять в акушерской практике.

НПР. Боли в эпигастральной области, тошнота, рвота. Реже могут развиваться эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение. Достаточно часто возникают головная боль, головокружение, сонливость. Возможны асептический менингит, депрессия, психоз, снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения. Кеторолак может приводить к повышению АД, появлению отеков (лица, голеней, лодыжек). Возможно развитие анемии, лейкопении, кровоточивости. Отмечают аллергические реакции (крапивницу, кожный зуд, периорбитальный отек, бронхоспазм), синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла.

Кетопрофен — производное пропионовой кислоты.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо и быстро всасывается с биодоступностью более 90%. В крови активно связывается с белками плазмы — около 99%. Подвергается метаболизму в печени с образованием глюкуронидов. Метаболиты выводятся почками.

Фармакодинамика. Ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет выраженное противоболевое действие, обладает отчетливым противовоспалительным эффектом. Анальгетическое действие кетопрофена обусловлено как периферическими, так и центральными механизмами. Кетопрофен оказывает также жаропонижающий эффект.

Показания к применению. Рекомендован для обезболивания в послеоперационном периоде, купирования болей при травмах, почечной колике, в неврологической практике. Из других показаний следует отметить болевой синдром в гинекологии и отоларингологии. Другие показания — типичные для НПВС.

НЛР. Аллергические реакции, гастродуоденопатия, желудочно-кишечные кровотечения, эзофагит, стоматит, депрессия, тревожность, нарушения сна, повышение АД, отеки, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, нефротоксическое действие.

27.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

Под наркозом принято понимать искусственно вызванные наркотическими средствами угнетение сознания и стойкую утрату болевой чувствительности. Средства для наркоза или общие анестетики принято подразделять на два класса.

- Средства для ингаляционного наркоза:
 - летучие жидкости — эфир диэтиловый, галотан, энфлуран, изофлуран, метоксифлуран[®];
 - газы — динитрогена оксид, ксенон.
- Средства для неингаляционного наркоза:
 - препараты короткого действия — пропанидид[®], пропофол;
 - препараты средней продолжительности действия — кетамин, мидазолам, гексеобарбитал, тиопентал натрия;
 - препараты длительного действия — натрия оксибутират.

Клиническая фармакология средств для ингаляционного наркоза

Фармакокинетика. Скорость развития наркоза, его глубина зависят от поступления ингаляционных анестетиков в мозг из крови. В свою очередь, насыщение крови анестетиками обусловлено их содержанием в дыхательной смеси, поступающей в легкие. Повышение концентрации ингаляционного анестетика в дыхательной смеси ускоряет наступление анестезии. Парциальное давление анестетика последовательно увеличивается в альвеолах, крови и тканях до выравнивания во всех средах организма. Большое значение для распределения средств ингаляционного наркоза имеет их растворимость в крови и в тканевой жидкости.

Динитрогена оксид обладает сравнительно низкой растворимостью, а галотан, изофлуран, энфлуран[®] имеют большую растворимость. Еще выше растворимость у трихлорэтилена, метоксифлурана[®] и диэтилового эфира. Чем ниже растворимость анестетика,

тем быстрее достигается равновесие парциального давления в дыхательной смеси, крови и ткани мозга. Следовательно, при ингаляции динитрогена оксида быстро достигаются равновесные концентрации в крови и мозговой ткани. Соответственно сравнительно быстро наступает наркоз, а после прекращения введения анестетика он также быстро завершается.

Для хорошо растворимых препаратов характерны медленное развитие анестезии и медленное пробуждение после прекращения подачи ингаляционного анестетика. Это объясняется тем, что значительная часть препарата растворяется в крови и медленнее проникает в мозг в начале наркотизации. Однако анестетик, растворенный в крови, обеспечивает поддержание концентрации препарата в ткани мозга после окончания наркоза. В частности, при применении метоксифлурана[®] необходимая глубина наркоза достигается через 15–20 мин, а пробуждение наступает через 40–60 мин после прекращения введения препарата.

Важным показателем, характеризующим растворимость общих анестетиков, считают коэффициент распределения «кровь–газ».

Перенос ингаляционных анестетиков в кровь зависит также от состояния легочного кровотока. Увеличение сердечного выброса и повышение кровотока в легких замедляет увеличение концентрации анестетиков в артериальной крови. Напротив, при малом сердечном выбросе, но сохраненном мозговом кровообращении, даже при вдыхании невысоких концентраций средств ингаляционного наркоза, наркоз наступает быстрее и характеризуется большей выраженностью.

Ингаляционные анестетики выводятся из организма в основном с выдыхаемым воздухом. Впрочем, некоторые из препаратов подвергаются частичному метаболизму ферментами печени и некоторых других тканей. В ходе операционной анестезии около 15–20% галотана подвергается метаболизму. Окисляясь, он превращается в трифторуксусную кислоту с освобождением ионов брома и хлора. При гипоксии может образовываться свободный радикал хлортрифторэтили, который взаимодействует с клеточными мембранами гепатоцитов. Практически не подвергается биотрансформации закись азота. Очень слабо метаболизируют энфлуран[®] и изофлуран. Метоксифлуран[®] подвергается активной биотрансформации в печени с образованием нефротоксичного иона фтора.

Фармакодинамика. По современным представлениям ингаляционные анестетики способны влиять на физико-химические свойства липидов мембран нейронов и изменять проницаемость ион-

ных каналов. Уменьшается приток ионов натрия при сохранении выхода ионов калия и повышении проницаемости для ионов хлора. Развивается гиперполяризация клеточных мембран. При этом нарушается не только функция постсинаптических структур, но и пресинаптических образований, с угнетением высвобождения медиаторов. В связи с этим формируется основной нейрофизиологический эффект — повышение порога импульсации нервных клеток.

Наиболее чувствительными к действию ингаляционных анестетиков оказываются богатые синаптическими связями кора головного мозга, таламус, ретикулярная формация, спинной мозг. Дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга устойчивы к влиянию средств для ингаляционного наркоза, но высокие дозы анестетиков подавляют и их активность, что ведет к остановке дыхания и нарушению сердечной деятельности.

Последовательное вовлечение структур ЦНС в действие ингаляционных анестетиков определяет стадийность развития ингаляционного наркоза. Типична динамика развития эфирного наркоза, насчитывающая четыре стадии: 1 — аналгезии; 2 — возбуждения; 3 — хирургическая стадия (глубокий наркотический сон с потерей всех видов чувствительности, расслаблением мышц, угнетением рефлексов, урежением и углублением дыхания); 4 — пробуждения.

ИЛР. При передозировке ингаляционных анестетиков возможно угнетение дыхательного и сосудодвигательного центра продолговатого мозга. Уже на четвертом уровне хирургической стадии наркоза появляются признаки нарушения основных витальных функций. Дыхание сохраняется только диафрагмальное, становится поверхностным и аритмичным. Пульс нитевидный, определяется предельно низкое АД.

Некоторые из ингаляционных анестетиков обладают специфическими токсическими свойствами. Например, хорошо известно угнетающее влияние галотана на сократительную способность сердечной мышцы. Уменьшается сердечный выброс, что ведет к снижению АД. Галотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам и может провоцировать нарушения сердечного ритма.

Сравнительно редко наблюдается злокачественная гипертермия при введении галотана, метоксифлурана[®], диэтилового эфира, циклопропана, а также при введении миорелаксанта суксаметония йодид. Злокачественная гипертермия развивается у генетически предрасположенных пациентов. Предполагают, что синдром злокачественной гипертермии развивается у больных с наследственной миопатией, биохимическим показателем которой считают повышение

активности сывороточной кретиинкиназы. Злокачественная гипертермия проявляется стремительным повышением температуры тела до 42 °С и выше при проведении наркоза. Развиваются ригидность скелетной мускулатуры, тахикардия и аритмия, одышка. Возникает выраженная гипоксия. Начало может быть более острым при введении суксаметония йодида. Синдром протекает крайне тяжело с летальностью примерно в 2/3 случаев.

Средства для ингаляционного наркоза оказывают отрицательное воздействие на медицинский персонал, работающий в операционных. Беременные — сотрудницы операционных блоков — не должны находиться в операционных, воздух которых загрязнен анестетиками, поскольку существует риск тератогенных влияний. Повышается опасность выкидыша.

Взаимодействие препаратов для ингаляционного наркоза с другими ЛС. В настоящее время ингаляционный наркоз с применением только одного препарата не проводят. Широко применяют потенцированный наркоз с предварительным введением средств, усиливающих действие общего анестетика. Существует также потенцированный наркоз с применением нескольких общих анестетиков и комбинированный, когда наркоз начинают с введения одного общего анестетика, а продолжают другим.

Для устранения ряда нежелательных эффектов ингаляционных анестетиков и усиления их основных свойств назначают средства премедикации (холиноблокаторы, бензодиазепиновые транквилизаторы, наркотические анальгетики). Поскольку не все общие анестетики обеспечивают необходимое расслабление поперечно-полосатой мускулатуры, применяют миорелаксанты.

Эфир для наркоза* (эфир диэтиловый) — летучая жидкость с температурой кипения 34–35 °С.

Фармакодинамика. Диэтиловый эфир обладает высокой наркотической активностью и значительной шириной терапевтического действия. Стадия анальгезии развивается при концентрации 0,2–0,4 г/л, а передозировка наблюдается при 1,8–2,0 г/л. Наркоз с введением диэтилового эфира хорошо управляем. Важные достоинства препарата — хорошая анальгетическая активность и выраженное миорелаксирующее влияние. Усиливается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, что при введении диэтилового эфира в умеренной дозе обеспечивает увеличение сердечного выброса и повышение АД, увеличение концентрации глюкозы в крови.

Впрочем, при значительном повышении дозы сердечный выброс уменьшается и АД начинает снижаться. Диэтиловый эфир может повышать капиллярную кровоточивость.

Существенным клиническим недостатком препарата считают его раздражающее действие на слизистые оболочки, приводящее к усилению слюнотечения, увеличению бронхиальной секреции и развитию бронхоспазма.

Галотан

Фармакокинетика. Галотан выделяется из организма через легкие — до 80%, а 20% его подвергается метаболизму с образованием неактивных метаболитов (трихлоруксусная кислота и бромистый водород) и выводится почками.

Фармакодинамика. Средство для ингаляционного наркоза, по активности в 4–5 раз сильнее эфира. Обеспечивает быстрое введение в наркоз практически без стадии возбуждения. Не раздражает дыхательные пути, более того, обладает умеренным бронхорасширяющим действием. Ослабляет симпатический тонус, расширяет сосуды, особенно в коже, и снижает АД. Следовательно, у пациентов с кровотечением галотан может вызвать резкую гипотонию. К этому предрасполагает также и способность препарата оказывать прямое отрицательное инотропное действие. Повышение тонуса блуждающего нерва приводит к брадикардии.

Тонус скелетной мускулатуры галотан понижает умеренно, и обычно возникает необходимость в дополнительном введении миорелаксантов. Галотан ослабляет сократительную способность матки.

Галотан применяют для ингаляционного наркоза при хирургических вмешательствах как общий анестетик у больных хроническими заболеваниями легких, бронхов и СД.

Энфлуран[®] обладает мощным действием. Благодаря низкому коэффициенту растворимости «кровь–газ» (1,9) вызывает быстрое наступление наркоза. Пробуждение тоже происходит быстро. Энфлуран[®] не вызывает нарушений сердечного ритма, не угнетает дыхание, оказывает выраженное миорелаксирующее действие. При введении больших доз возможно падение АД и угнетение дыхания, которые быстро устраняются при снижении глубины анестезии.

Изофлуран. Существенно не влияет на сократительную способность миокарда, не вызывает аритмии. Плохо растворяется в крови

и быстро проникает в головной мозг. Соответственно состояние наркоза развивается достаточно скоро. Стадия выхода из наркоза также непродолжительна. При глубоком наркозе может усиливаться мозговой кровоток и как следствие повышаться давление ликвора.

Динитрогена оксид — наименее токсичный общий анестетик. При применении динитрогена оксида (закиси азота[▲]) обеспечиваются быстрая индукция анестезии и быстрое пробуждение. Он не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей. Вместе с тем даже при применении высоких концентраций закиси азота[▲] (до 95%) расслабление скелетной мускулатуры не достигается, полного подавления рефлексов не происходит. Именно поэтому закись азота обычно сочетают с другими ингаляционными и неингаляционными общими анестетиками.

После наркоза с динитрогена оксидом не наблюдается выраженного последствия. Однако возможна гипоксия, и после окончания наркоза целесообразно проведение ингаляции кислорода в течение 4–5 мин.

Ксенон — инертный газ, без запаха. При вдыхании вызывает металлический привкус во рту. Обладает более выраженным наркотическим действием, чем закись азота[▲]. Наркоз протекает в четыре стадии: через 1–2 мин после начала ингаляции происходит снижение болевой чувствительности; через 2–3 мин развивается возбуждение с эйфорией, повышается мышечный тонус, учащается сердечный ритм; через 4–5 мин наступает выраженная аналгезия; наконец через 5–7 мин проявляется хирургическая стадия наркоза.

Пробуждение происходит быстро, через 2–3 мин после прекращения ингаляции восстанавливается сознание, а через 4–5 мин больной ориентирован во времени и пространстве.

Ксенон рекомендуют для проведения наркоза в детской хирургии, нейрохирургии, для обезболивания родов, купирования болевого синдрома при ИМ, почечной и печеночной коликах, проведении перевязок и болезненных манипуляций.

Клиническая фармакология средств для неингаляционного наркоза

Неингаляционные анестетики вводят внутривенно, внутримышечно, ректально. Чаще всего используют внутривенное введение

препаратов. Средства для неингаляционного наркоза выгодно отличаются простотой и удобством применения, быстрым наступлением действия и отсутствием ряда осложнений, типичных для ингаляционного наркоза.

Внутривенные анестетики короткого действия

Пропанидид® и пропофол — препараты короткого действия, которые применяют для кратковременной анестезии при вправлении вывихов, репозиции отломков костей при переломах, для проведения болезненных диагностических манипуляций (биопсии, установки катетера, бронхоскопии), для вводного наркоза.

Пропанидид®. Внутривенный анестетик короткого действия с быстрым наступлением эффекта без стадии возбуждения. Через 15–20 с после введения наступает сон. При этом развивается ряд вегетативных реакций в виде учащения дыхания и увеличения частоты сердечных сокращений. Спустя несколько секунд анестезия стабилизируется. Действие продолжается всего 3–6 мин, следовательно, пропанидид® можно считать средством ультракороткого действия. Спустя 25 мин после введения препарат уже не определяется в крови. По окончании наркоза происходит быстрое восстановление всех функций ЦНС. Благодаря этому пропанидид® считают уникальным препаратом для поликлинической хирургии.

НЛР. При применении пропанидида® может развиваться судорожный синдром. У больных эпилепсией подобное действие препарата наиболее возможно.

Среди побочных эффектов следует отметить возможность развития тромбофлебита, бронхоспазма. Возможны тошнота и икота, а также перекрестная аллергия с прокаином.

Пропофол

Фармакокинетика препарата характеризуется тремя фазами. Первая — быстрое распределение ($T_{1/2}$ — 2–4 мин), вторая — быстрое выведение из организма ($T_{1/2}$ — 30–60 мин), третья — медленная конечная фаза с перераспределением препарата из тканей, плохо снабжаемых кровью. Пропофол подвергается метаболизму в печени и выводится в виде неактивных метаболитов с мочой.

Фармакодинамика. Средство для внутривенного наркоза быстрого и короткого действия. Наркотический сон развивается через 30 с после введения препарата. После прекращения наркотизации сознание восстанавливается быстро. Скорость наступления эффекта

и кратковременность действия обусловлены фармакокинетическими особенностями препарата.

Пропофол показан при вводной анестезии, для поддержания анестезии, обеспечения седативного эффекта у больных, которым проводится ИВЛ. Его применяют для получения седативного эффекта с сохранением сознания при проведении диагностических процедур.

Следует отметить способность препарата оказывать противорвотное действие, что особенно важно в послеоперационном периоде. Пропофол уменьшает мозговой кровоток, снижает внутричерепное давление. В период индукции анестезии может наблюдаться существенное снижение АД из-за уменьшения периферического сосудистого тонуса.

Вводная анестезия обычно протекает без возбуждения. Могут наблюдаться артериальная гипотензия и кратковременное апноэ (при введении больших доз препарата). При пробуждении редко возникают тремор, галлюцинации, повышение внутричерепного давления, лихорадка. Возможны аллергические реакции с бронхоспазмом, ангионевротическим отеком, кожными высыпаниями. Пропофол проникает через плацентарный барьер, и его не рекомендуют использовать в акушерстве. Следует помнить, что жировая эмульсия — хорошая питательная среда для микроорганизмов, соответственно необходимо тщательно соблюдать условия стерильности.

Внутривенные анестетики средней продолжительности действия

К препаратам средней продолжительности действия относят препараты барбитурового ряда, а также кетамин и мидазолам.

Барбитураты

Фармакокинетика. Быстрое действие тиопентала натрия и гексобарбитала обусловлено их высокой растворимостью в липидах и хорошей проницаемостью в головной мозг. Сравнительно небольшая длительность наркоза связана с быстрым снижением концентрации анестетиков в крови: либо из-за интенсивного метаболизма в печени (гексобарбитал), либо путем перераспределения в жировую ткань (тиопентал натрия). Оба препарата на 65–75% связываются с альбуминами плазмы крови, и при гипопротеинемии выраженность наркотического действия барбитуратов усиливается. При ацидозе степень связывания с белками плазмы крови снижается, что ведет к увеличению свободной фракции препаратов и усилению их эффекта. При алкалозе, который развивается в результате гипервентиляции,

напротив, связывание с белками плазмы усиливается и выраженность эффектов гексобарбитала и тиопентала натрия снижается.

Гексобарбитал быстро окисляется в печени с образованием неактивных метаболитов. Тиопентал натрия сначала распределяется во внеклеточной жидкости, а затем поступает в жировую ткань. Депонирование препарата в жировой ткани существенно замедляет выведение из организма, что определяет посленаркозную сонливость.

Фармакодинамика. Барбитураты способны угнетать активность ретикулярной формации среднего мозга и путем этого изменять функцию коры больших полушарий. Подавляется реакция на внешние раздражители. Общая анестезия достигается вторично и обусловлена развитием глубокой общей наркотической депрессии. Нейротропное действие барбитуратов объясняют их способностью изменять функцию ГАМК-эргических синапсов. Барбитураты повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК и могут сами выступать в качестве ГАМК-миметиков. Вместе с тем барбитураты подавляют эффекты возбуждающих аминокислот. В результате происходят увеличение тока ионов хлора через хлорные каналы мембран нервных клеток и, следовательно, гиперполяризация клеточных мембран. Это, в свою очередь, ведет к снижению активности нейронов в различных отделах головного мозга.

Среди многочисленных соединений барбитурового ряда по-прежнему наиболее приемлемыми анестетиками остаются тиопентал натрия и гексобарбитал. После внутривенного введения этих препаратов состояние наркоза развивается быстро и продолжается в течение 20–25 мин. Стадия возбуждения практически отсутствует, особенно при медленном внутривенном введении. Выключение сознания совпадает с усилением рефлексов: роговичного и зрачкового, глоточного и гортанного, повышением реактивности на болевое раздражение. В это время любое вмешательство представляет опасность для больного: может повышаться АД, нарушаться сердечный ритм, возникать ларинго- и бронхоспазм.

Барбитураты не обладают самостоятельным анальгетическим действием. Они не обеспечивают достаточного расслабления скелетной мускулатуры.

НЛР. НЛР этих ЛС в значительной мере связаны с их основными свойствами и проявляются угнетением дыхания. При этом степень нарушения вентиляции прямо зависит от дозы и скорости внутривенного введения препаратов. Барбитураты угнетают сердечную деятельность, компенсаторно вызывая тахикардию.

Эти свойства определяют противопоказания для гексобарбитала и тиопентала натрия при ХСН, почечной и печеночной недостаточности, БА, кишечной непроходимости, шоке, болезни Аддисона.

Барбитураты угнетают дыхательный центр. Путем возбуждения блуждающего нерва вызывают повышение тонуса бронхов, увеличивают продукцию бронхиального секрета. Препараты понижают сократительную способность миокарда, уменьшают ударный объем сердца, приводят к умеренному расширению сосудов и снижению АД.

Гексобарбитал оказывает угнетающее влияние на двигательные и сенсорные зоны коры головного мозга, тормозит стволовые образования. Слабее действует на спинной мозг, чем обусловлена сравнительно слабая миорелаксация при его введении. Наркоз развивается через 1–1,5 мин и длится 20–30 мин. В течение наркоза, вызванного гексобарбиталом, выделяют пять стадий: атараксия, сонливость; возбуждение (кратковременное); сон и устранение сознания (в эту стадию происходит усиление глоточного и гортанного рефлексов, возможно развитие апноэ и ларингоспазма, кашля и икоты); хирургический наркоз. При введении высоких доз наркоз может быть очень глубоким, с угнетением дыхания и развитием сердечно-сосудистой недостаточности.

Препарат применяют для вводного и базисного наркоза, а также для кратковременного однокомпонентного наркоза при малых хирургических вмешательствах. Показан для купирования судорог при столбняке, эклампсии, анафилаксии.

Тиопентал натрия сходен по своим характеристикам с гексобарбиталом, однако несколько активнее. Кроме того, он сильнее стимулирует активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, чаще вызывает ларингоспазм и бронхоспазм.

Препарат применяют для вводного наркоза, а также для кратковременного однокомпонентного наркоза при малых хирургических вмешательствах. Хорошо подходит для купирования судорог при столбняке, эклампсии, анафилаксии.

Небарбитуровые анестетики средней продолжительности действия — кетамин и мидазолам. В настоящее время кетамин занимает одно из ведущих мест в анестезиологии. Наркоз, вызываемый кетаминном, имеет ряд особенностей, и его рассматривают как диссоциированную анестезию. У пациента при кетаминном наркозе подавляется боль, частично утрачивается сознание, но сохраняются рефлексы и повышается мышечный тонус.

Кетамин

Кетамин — неконкурентный антагонист возбуждающего медиатора ЦНС — глутамата. Чувствительные к глутамату NMDA-рецепторы регулируют функции натриевых, калиевых и кальциевых каналов, и при блокаде рецепторов кетаминном нарушается процесс деполяризации мембран нервных клеток. Вместе с тем кетамин активирует обмен эндорфинов, приводит к стимуляции серотонинергической и норадреналинергической передачи.

При внутривенном введении кетамина наркоз развивается через 0,5–1 мин и длится до 5–10 мин. При внутримышечном введении эффект наступает в течение 3–5 мин и длится до 30 мин. Кетамин обладает выраженным анальгетическим действием. В то же время он не снижает мышечный тонус, напротив, может развиваться каталептический мышечный гипертонус. Вместе с тем в течение нескольких часов после завершения кетаминовой анестезии сохраняется обезболивающее действие, что очень важно в послеоперационном периоде.

Кетамин практически не угнетает дыхание. Рефлексы с дыхательных путей не подавляются, что снижает вероятность аспирации при самостоятельном дыхании. С другой стороны, без применения миорелаксантов выполнение интубации невозможно. Секретция слюнных и бронхиальных желез повышается, что требует сочетания кетамина с атропином.

В целом кетамин отличает большая широта терапевтического действия и минимальная токсичность. Этот анестетик незаменим при малых хирургических вмешательствах, гинекологических операциях, перевязках у ожоговых больных, эндоскопических процедурах и транспортировке пациентов с травматическим шоком и кровопотерей. Препарат можно применять для наркоза у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом. Кетамин подходит для вольного и комбинированного наркоза.

НЛР. При выходе из наркотического сна возможны галлюцинации и бред, что наблюдается при нарушении технологии использования анестетика. Препарат вызывает антероградную амнезию¹. Избыточное возбуждение лимбических структур, вызываемое кетаминном, требует коррекции с помощью бензодиазепинов. Действительно, сочетание кетамина с диазепамом обеспечивает оптимальное течение наркоза с минимальным риском осложнений.

¹ Амнезия — утрата воспоминаний о событиях, непосредственно предшествовавших наркозу.

Кетамин повышает АД, вызывает тахикардию, что связано с мобилизацией центральных адренергических механизмов. Стимулирующее влияние кетаминна на сердечно-сосудистую систему отличает его от всех других общих анестетиков и позволяет вводить его больным в состоянии шока. Препарат усиливает мозговой кровоток, повышает внутричерепное давление. Гемодинамические эффекты кетаминна сглаживаются при его сочетании с диазепамом.

Натрия оксibuтират

Средство ингаляционного наркоза длительного действия. После внутривенного введения наркоз развивается через 10–15 мин и длится до 1,5–2 ч. Механизм действия натрия оксibuтирата связан с его трансформацией в мозговой ткани в тормозной медиатор ЦНС — ГАМК. Препарат малотоксичен. Он обладает свойствами антигипоксанта. Существуют сведения, что натрия оксibuтират повышает устойчивость мозга, миокарда, печени, сетчатки глаза к гипоксии.

Накопление ГАМК в спинном мозге определяет расслабление скелетной мускулатуры. Препарат существенно не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры. Натрия оксibuтират повышает АД, при этом интраоперационная гипертензия трудно поддается коррекции.

Учитывая недостаточную глубину анестезии и слабое анальгетическое действие, натрия оксibuтират при общем обезболивании обычно применяют в сочетании с другими препаратами. Он подходит для венозного и базисного наркоза, анестезии у больных с печеночной и почечной недостаточностью, тяжелыми интоксикациями и гипоксией.

27.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Важным условием выполнения хирургического вмешательства считают хорошее мышечное расслабление при выполнении анестезиологического пособия. Не все общие анестетики обеспечивают снижение мышечного тонуса, для усиления их действия вводят миорелаксанты. Особенно необходимы эти препараты для проведения эндотрахеального наркоза.

Классификация миорелаксантов периферического действия.

- Недеполяризующие средства (конкурентного типа действия):
 - бензилизохинолины — тубокурарина хлорид[®]; атракурия бенилат; цисатракурия бензилат; мивакурния хлорид;

— аминостероиды — пипекурония бромид, панкурония бромид[®]; векурония бромид.

- Деполяризующие миорелаксанты — суksamетония хлорид.

Фармакокинетика. Скорость наступления эффекта миорелаксантов зависит от их поступления из крови (эти препараты вводят внутривенно) в область нервно-мышечных синапсов. Длительность действия определяется скоростью их элиминации. Изменение концентрации недеполяризующих миорелаксантов в крови происходит в две фазы — быструю, когда их плазменная концентрация быстро уменьшается, и медленную. Первая связана с поступлением препаратов в ткани. Вторая фаза характеризует их экскрецию из организма.

Тубокурарина хлорид[®] в малой степени подвергается метаболизму, и около 50–60% введенной дозы выводится почками за 24 ч.

Атракурия безилат биотрансформируется в печени с образованием неактивных соединений. Основной метаболит — лаудоназин. Ранее считали, что лаудоназин, проникая через ГЭБ в ЦНС, может спровоцировать судороги. Однако клинические испытания не выявили связи между концентрацией лаудоназина в крови и развитием судорожного синдрома. Около 15% введенной дозы выводится почками. Прекращение нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом, не зависит от его метаболизма в печени и от выведения с мочой. Следовательно, на длительность миорелаксантного эффекта атракурия безилата изменения функции печени и почек влияния не оказывают.

Панкурония бромид[®] преимущественно выделяется почками, но около 15–25% введенной дозы подвергается биотрансформации в печени. Его основной метаболит — 3-гидроксипанкуроний малоактивен. Пипекурония бромид также выводится в неизменном виде почками. Векурония бромид выводится преимущественно с желчью. За 24 ч этим путем элиминируется 40–80% от введенной дозы. Около 30% выводится почками.

Суksamетония хлорид после внутривенного введения распределяется в крови и внеклеточной жидкости. Более 90% введенной дозы подвергается гидролизу бутирилхолинэстеразой крови. Таким образом, длительность действия препарата в первую очередь обусловлена активностью этого фермента.

Фармакодинамика. С клинической точки зрения недеполяризующие миорелаксанты целесообразно разделить на препараты короткого действия (15–30 мин), средней продолжительности действия (30–40 мин) и длительного действия (60–120 мин). Коротко действу-

ющие — мивакурия хлорид; средней продолжительности действия — атракурия безилат, цисатракурия безилат, векурония бромид; длительного действия — панкурония бромид[®] и пипекурония бромид.

Анестезиологи выделяют также миорелаксанты двухфазного действия (суксаметония хлорид) и однофазного — препараты недеполяризующего типа. Такое разделение препаратов обусловлено клиническими различиями в развитии миорелаксации при их применении.

Для препаратов двухфазного действия типично появление мышечных подергиваний сразу после внутривенного введения. Их эффект усиливается при введении антихолинэстеразных средств, гипотермии, респираторном алкалозе. Выраженность действия уменьшается внезапно по мере снижения концентрации в области нервно-мышечного синапса.

Миорелаксанты однофазного действия не вызывают мышечных фасцикуляций, антихолинэстеразные средства уменьшают их эффект. Выраженность блокады нервно-мышечной передачи усиливается при повторном введении, анестезии диэтиловым эфиром, галотаном, гипотермии.

Недеполяризующие миорелаксанты (конкурентного типа действия) угнетают нервно-мышечную передачу, взаимодействуя с Н-холинорецепторами концевых пластинок постсинаптических мембран. Они конкурируют за места связывания с ацетилхолином и препятствуют деполяризации клеточных мембран. Если повысить концентрацию ацетилхолина в области Н-холинорецепторов концевой пластинки, то действие миорелаксантов будет ослабляться.

Деполяризующие средства возбуждают Н-холинорецепторы концевой пластинки нервно-мышечного синапса так же, как и ацетилхолин. Они вызывают стойкую деполяризацию мембран, поскольку не подвергаются гидролизу ацетилхолинэстеразой. В действии деполяризующих средств выделяется две фазы. Первая фаза проявляется мышечными сокращениями, вторая — расслаблением поперечно-полосатой мускулатуры. Антихолинэстеразные средства усиливают влияние деполяризующих миорелаксантов на нервно-мышечную передачу, так как накопление ацетилхолина в синаптической щели еще больше увеличивает деполяризацию клеточных мембран.

При введении недеполяризующих миорелаксантов (курареподобных средств) расслабление мускулатуры происходит в определенной последовательности. Сначала расслабляются мышцы глаз и век, затем мимическая и жевательная мускулатура. Далее релаксируются мышцы гортани, глотки, рук и ног живота. Последними расслабляются мышцы

диафрагмы. При этом препараты не вызывают утраты сознания, седативного и обезболивающего действия. Восстановление функции поперечно-полосатой мускулатуры происходит в обратном порядке.

Показания к применению. Миорелаксанты вводят при общей анестезии для выполнения интубации трахеи, расслабления поперечно-полосатой мускулатуры во время ортопедических операций, вмешательств на органах брюшной полости, проведения ИВЛ. При кратковременных вмешательствах средством выбора считают суксаметония хлорид.

ИЛР. Недеполяризующие миорелаксанты могут вызывать освобождение гистамина, что ведет к гиперемии кожи, снижению АД, тахикардии, бронхоспазму.

Возможны некоторые вегетативные эффекты: снижение АД (губокурарина хлорид[®]) или его повышение (панкурония бромид[®]).

Для деполяризующего миорелаксанта — суксаметония хлорида характерны послеоперационные мышечные боли. Редко возникают миоглобинемия, тахикардия, гиперкалиемия, гипертермия, повышается или понижается АД, внутриглазное и внутричерепное давление.

Взаимодействие с другими ЛС. Действие недеполяризующих миорелаксантов усиливают общие анестетики, фентанил, аминогликозидные антибиотики (гентамицин, амикацин), полипептидные антибиотики (полимиксин), клиндамицин, линкомицин, тетрациклины, метронидазол в высоких дозах, диуретики, БАБ, тиамин, хинидин, лидокаин, прокаинамид, препараты солей лития, α -адреноблокаторы, препараты магния.

Эффективность недеполяризующих миорелаксантов ослабляется при длительном предшествующем приеме глюкокортикоидов, фенитоина, карбамазепина, азатиоприна, теофиллина, норэпинефрина, кальция хлорида. Антагонистами недеполяризующих миорелаксантов считают антихолинэстеразные средства.

Растворы недеполяризующих миорелаксантов разрушаются в щелочной среде, например, при смешивании в одном шприце с тиопенталом натрия.

Деполяризующий миорелаксант суксаметония хлорид при его введении с антихолинэстеразными средствами действует гораздо дольше, так как последние, блокируя бутирилхолинэстеразу крови, подавляют разрушение препарата. Усиливают действие суксаметония хлорида аминазин, циклофосфамид, кетамин, морфин. Повышают длительность нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметония

хлоридом, следующие препараты: соли магния и лития, аминокликозиды, полимиксин и клиндамицин, хинидин, прокаинамид, верапамил, БАБ.

27.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Местные анестетики — препараты, обратимо снижающие возбудимость чувствительных нервных окончаний и блокирующие проведение импульсов в нервных волокнах зоны введения. Их применяют для устранения боли.

Существует клиническая классификация местных анестетиков, в основу которой положена возможность применения препаратов для определенного вида анестезии.

- Средства, применяемые для поверхностной анестезии: кокаин, тетракаин, анестезин, бумекаин.
- Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии: прокаин, тримекаин, артикаин.
- Средства, применяемые для спинно-мозговой анестезии: бупивакаин.
- Средства, применяемые для всех видов анестезии: лидокаин.

Фармакокинетика. Степень всасывания местных анестетиков зависит от васкуляризации области, в которую их вводят. В хорошо кровоснабжаемых органах проникновение препаратов в системный кровоток велико и можно ожидать резорбтивных эффектов. Более того, сосудорасширяющее действие самих местных анестетиков еще более усиливает их всасывание. Для уменьшения всасывания из места инъекций к растворам местных анестетиков добавляют раствор эпинефрина. Присутствие последнего необходимо учитывать, поскольку у некоторых больных этот препарат (даже в минимальных количествах) может спровоцировать нарушения сердечного ритма.

Местные анестетики производных амидов подвергаются биотрансформации в печени. Эфиры в основном гидролизуются эстеразами крови и тканей. Метаболиты выводятся почками.

Местные анестетики проникают через плацентарный барьер и могут оказывать токсическое влияние на плод.

Фармакодинамика. Все местноанестезирующие средства состоят из гидрофильной аминогруппы и липофильной ароматической группы. Они представляют собой основания, которые с кислотами обра-

зуют растворимые соли. При введении их в ткани со слабощелочной средой (рН 7,4) происходит освобождение основания, которое оказывает влияние на нервные окончания и проводники. Следовательно, в кислой среде (при воспалении) обезболивающее действие местных анестетиков ослабляется.

Местные анестетики изменяют функцию клеточных мембран, блокируя натриевые каналы. Растворяясь в липидах мембран нервных клеток, препараты проникают к внутренней поверхности мембраны. Особенно подвержены действию местных анестетиков чувствительные нервные окончания афферентных нервов и безмиелиновые волокна. Наиболее чувствительными к препаратам оказываются тонкие нервные проводники. Поскольку последние отвечают за проведение болевых и температурных сигналов, то в первую очередь нарушаются восприятие боли и температурная чувствительность. Несколько позднее блокируются тактильная чувствительность и функция двигательных нервов. Восстановление функций происходит в обратном порядке.

Следует помнить о наличии у местноанестезирующих средств и резорбтивных эффектов, которые развиваются при их проникновении в системный кровоток и распределении в органах и тканях. Препараты стимулируют ЦНС, вызывая беспокойство, тремор. Возможны судороги. После фазы возбуждения начинается фаза торможения с сонливостью, угнетением сознания и депрессией дыхательного центра. В больших дозах может сразу проявляться угнетающее действие препаратов на ЦНС с параличом дыхания.

Влияя на мембраны клеток миокарда, местные анестетики повышают порог возбудимости и увеличивают рефрактерный период. Это свойство определяет применение некоторых препаратов в качестве антиаритмических средств (лидокаин, тримеканин, бумеканин). В больших дозах местные анестетики оказывают кардиодепрессивное действие, замедляют внутрисердечную проводимость. Может наблюдаться блокада нервно-мышечной передачи.

Сосудистый тонус понижается под действием местных анестетиков, может развиваться системная гипотония. Впрочем, кокаин обладает сосудосуживающим действием. Местные анестетики понижают тонус гладкой мускулатуры бронхов и кишечника.

Применение. В зависимости от места и способа введения анестетиков выделяют несколько видов местной анестезии.

- Терминальная (поверхностная) анестезия — достигается нанесением препаратов на слизистые оболочки и раны. В этом случае

блокируются чувствительные нервные окончания. Для этого вида анестезии применяют бупивакаин, бумекаин, тетракаин, анестезин, лидокаин, тримекаин.

- Инфильтрационная анестезия выполняется путем пропитывания тканей местным анестетиком. Этот вид обезболивания используют в хирургической практике для выполнения небольших операций. Для продления эффекта анестетиков к ним добавляют сосудосуживающие средства (эпинефрин, фенилэфрин).
- Проводниковая анестезия — достигается введением местного анестетика в околоневральное пространство, с блокированием проведения импульсов по нерву. Как варианты проводниковой рассматривают эпидуральную (применяют лидокаин, тримекаин, артикаин, ропивакаин) и спинальную анестезию (применяют лидокаин, тримекаин, артикаин, бупивакаин). Эпидуральная и проводниковая анестезия оптимальны при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях.

НЛР. Осложнения при введении местных анестетиков обусловлены в основном их резорбтивным действием на ЦНС, сердечно-сосудистую систему. При передозировке могут развиваться слабость, головная боль, нарушения зрения, онемение языка, тремор, судороги, повышение или снижение АД, брадикардия. Достаточно часто наблюдают аллергические реакции, как правило, при применении эфиров. Следует помнить о возможности перекрестной аллергии между представителями одной химической группы.

Характеристика отдельных препаратов

Прокаин относится к группе сложных эфиров аминок спиртов и ароматических кислот (производное парааминобензойной кислоты). Наряду с местноанестезирующим действием прокаин способен оказывать ганглиоблокирующее действие, снижает синтез ацетилхолина и уменьшает чувствительность ацетилхолиновых рецепторов, спазм гладкой мускулатуры внутренних органов. После введения прокаин быстро гидролизуется с образованием диэтиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты. Последняя снижает противомикробную активность сульфаниламидных средств.

Прокаин применяют для инфильтрационной (0,25–0,5% раствор) и проводниковой анестезии (1–2% раствор). Для пролонгации местноанестезирующего действия прокаина в его растворы добавляют эпинефрин. Этот местный анестетик также подходит для проведения различных видов блокад.

Прокаин — один из наименее токсичных местных анестетиков, но при его введении достаточно часты аллергические реакции. У ряда больных имеет место индивидуальная непереносимость препарата с резким падением АД, рвотой, одышкой, потерей сознания.

Лидокаин относится к группе замещенных амидов кислот (производное ацетанилида). Поскольку амиды не подвергаются быстрому гидролизу, как эфиры, лидокаин характеризуется более длительным действием, чем прокаин. Его можно применять для всех видов анестезии: поверхностной (2–4% раствор, 10% спрей — в стоматологии и отоларингологии), инфильтрационной (0,5–1% раствор), проводниковой (1–2% раствор), эпидуральной, спинальной. Наряду с местноанестезирующим обладает отчетливым противоаритмическим действием (при желудочковых тахикардиях).

Лидокаин обычно хорошо переносится. Тем не менее возможны падение АД, брадикардия, сонливость или беспокойство, нарушения зрения и слуха, тремор, угнетение дыхания.

Артикаин — представитель группы амидов (производное тиюфенонов). Отличается быстрым наступлением анестезирующего действия и достаточной его продолжительностью (1–3 ч). В некоторые препараты артикаина для продления действия добавляют эпинефрин. Артикаин подходит для инфильтрационной, проводниковой, спинальной и люмбальной анестезии. Наиболее часто его применяют в виде специальной лекарственной формы (карпулы) в стоматологии.

Аллергические реакции развиваются достаточно редко (по сравнению с прокаином и лидокаином), но бывают в виде изменений в месте введения (отек, гиперемия), отека Квинке. Возможна индивидуальная непереносимость артикаина с головной болью, двоением в глазах, ухудшением зрения, нарушением сознания.

Среди других местных анестетиков следует отметить дикаин, который применяют для поверхностной анестезии в офтальмологии и отоларингологии. Дикаин — один из наиболее токсичных местных анестетиков. Для проведения эпидуральной анестезии применяют ропивакаин, который хорошо зарекомендовал себя в акушерской практике (для обезболивания при кесаревом сечении).

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

28.1. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Психотропные средства (от греч. *psyche* — душа и *tropos* — поворот, направление) преимущественно влияют на психические функции человека. К этим препаратам относят антидепрессанты, нейролептические, психостимулирующие и седативные средства, снотворные и транквилизаторы.

Назначение и продажа психотропных средств в нашей стране регламентированы соответствующими инструкциями. Это обусловлено тем, что неадекватное применение этих ЛС способно привести к тяжелым нарушениям психического здоровья, а сами препараты могут вызывать лекарственную зависимость. Кроме того, применение большинства психотропных препаратов несовместимо с деятельностью, требующей повышенного внимания и быстрой реакции (управление транспортными средствами, механизированное производство). Большинство средств, влияющих на психические процессы, вызывают и другие серьезные НЛР, следовательно, их назначение требует постоянного контроля со стороны специалиста. Кроме того, при тяжелых нарушениях психической деятельности (психозы¹), когда поведение больных качественно отличается от нормы, эффективность этих ЛС выше, чем при неврозах², при которых отличия от нормы преимущественно количественные.

¹ Под психозом понимают болезненные расстройства психики, которые проявляются неадекватным отражением реального мира, нарушением поведения и изменением различных сторон психической деятельности.

² Неврозы — группа функциональных, так называемых пограничных психических заболеваний (неврастения, истерия, психастения), развивающихся в результате длительного воздействия психотравмирующих факторов, эмоционального или умственного перенапряжения, иногда под влиянием инфекций и других заболеваний.

В ряде случаев неадекватное лечение психически больных может привести только к уменьшению проявлений, не влияя на течение заболевания и его медицинские и социальные последствия.

В силу этих причин применение психотропных средств врачами общей практики (терапевты поликлиник) ограничено назначением седативных, снотворных препаратов и некоторых антидепрессантов. Решение о назначении сильнодействующих психотропных препаратов должен принимать психиатр. На всех этапах лечения больной должен оставаться под наблюдением врачей психиатрических стационаров (острое течение болезни) и специалистов диспансеров (хроническое течение болезни). Фармацевтическое консультирование и безрецептурный отпуск любых психотропных средств совершенно недопустимы и могут повлечь за собой юридическую ответственность.

Тем не менее провизор должен знать особенности клинической фармакологии психотропных ЛС, в первую очередь их возможные ИЛР и взаимодействия с другими препаратами.

Симптомы нарушения психических процессов могут отличаться от нормальных проявлений психической жизни человека. Например, бред¹ и галлюцинации², свойственные больному психозом, никогда не отмечаются у психически здоровых людей. Этиология и патогенез многих психических заболеваний до сих пор недостаточно изучены. Предполагают, что причиной психических расстройств может служить избыток или недостаток ряда нейромедиаторов (дофамин, серотонин, норадреналин, γ -аминомасляная кислота), ответственных за передачу нервных импульсов в определенных областях головного мозга³. Психотропные средства влияют преимущественно на активность выделения различных нейромедиаторов.

Многие симптомы психических заболеваний не считаются специфическими, например сниженное настроение может в одинаковой степени отмечаться и у пациентов с пограничными расстройствами (невроз), и у больных психозами. Атеросклероз сосудов головного

¹ Бред — совокупность идей, суждений, не соответствующих действительности и полностью овладевающих сознанием больного. Бред не поддается коррекции путем разъяснений или убеждения.

² Галлюцинации — расстройства восприятия в виде ощущений и образов, произвольно возникающие без реального раздражителя (объекта) и приобретающие для больного характер объективной реальности.

³ Например, ретикулярная система отвечает за внимание, возбуждение, тревогу, при торможении нейронов этой системы наступает сон; лимбическая система контролирует эмоциональные (аффективные) процессы; гипоталамус регулирует функцию вегетативной нервной системы и т.д.

мозга, инсульт (подробнее в приложении на компакт-диске) и тяжелые соматические заболевания (инфекционные, онкологические) также могут вызывать депрессию. Слабоумие (деменция) возможно в исходе психоза (шизофрения), инфекционных поражений ЦНС (нейросифилис, энцефалит), эпилепсии¹, болезни Альцгеймера, сосудистых заболеваний головного мозга. Галлюцинации, психомоторные² и аффективные³ расстройства чаще всего становятся проявлениями психозов, но встречаются и у наркоманов, алкоголиков, а также при органическом (в том числе инфекционном) поражении ЦНС.

Таким образом, лечение психотропными средствами можно считать симптоматическим, а выбор препарата, как правило, зависит от присутствия и выраженности тех или других симптомов.

- Аффективные расстройства (изменения эмоциональной сферы) — депрессия — антидепрессанты;
— мания⁴ — препараты лития.
- Психозы (в острых формах проявляются галлюцинациями, бредом, психомоторными и аффективными расстройствами) — нейролептики.
- Инсомнии (расстройства сна) — снотворные средства (гипнотики)
- Состояния тревоги, беспокойства — анксиолитики (транквилизаторы).

28.2. РАССТРОЙСТВА СНА

Расстройства сна (инсомния) — нарушение засыпания, уменьшение продолжительности сна или нарушение его структуры, приводящие к ощущению недостаточности сна.

Эпидемиология. Нарушения сна в той или иной степени отмечают у 8–15% населения.

¹ Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся преимущественно в виде судорожных припадков с потерей сознания и изменений личности (вязкость мышления, негибкость, забывчивость). Эпилепсия может быть самостоятельным заболеванием (генуинная эпилепсия) или симптоматической (как следствие воспалительных заболеваний, опухолей, травм головного мозга). Выделяют многочисленные формы этой болезни по особенностям припадков и течению.

² Психомоторные расстройства — общее название нарушений произвольных движений и мимики.

³ Аффективные расстройства — общее название эмоциональных нарушений.

⁴ Мания — психическое расстройство, характеризующееся повышенным настроением, двигательным возбуждением, ускоренным мышлением, говорливостью.

Этиология и патогенез. Инсомния встречается при ряде состояний и заболеваний. Нарушение сна с ранним утренним пробуждением часто отмечают у людей пожилого возраста и больных депрессией. Нарушение общего ритма сна и бодрствования может возникнуть при быстрой смене часовых поясов, у пациентов с поражением гипоталамуса (черепно-мозговая травма), при злоупотреблении снотворными препаратами и у лиц с синдромом ночного апноэ. Другими причинами инсомнии считают хронический стресс, переутомление, эмоциональные расстройства, болевой синдром.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения. Лечение зависит от причины инсомнии. При инсомнии, связанной с эмоциональными расстройствами (за исключением депрессии), показан кратковременный прием снотворных средств (нитразепам, зопиклон). При инсомниях, связанных с депрессией, за 1 ч до сна назначают трициклические антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин). Если причиной нарушения сна стал болевой синдром, то предпочтительны обезболивающие препараты.

Так как все снотворные ЛС способны вызвать толерантность и лекарственную зависимость, лечение должно быть кратковременным (максимально 2–4 нед). Седативные средства при хронической инсомнии нежелательны и малоэффективны.

28.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (НЕЙРОЛЕПТИКОВ)

Антипсихотические препараты — основное средство для лечения наиболее тяжелых психических заболеваний. К нейролептикам относят ЛС, способные редуцировать психотическую симптоматику и психомоторное возбуждение.

Фармакодинамика нейролептиков имеет несколько важнейших параметров.

- Антипсихотическое действие — способность уменьшать или полностью устранять проявления психоза.
- Седативное (затормаживающее) действие.
- Депрессогенное действие — способность при длительном применении вызывать специфические (так называемые заторможенные) депрессии.
- Экстрапирамидное действие.

В зависимости от этих параметров выделяют четыре группы нейролептиков.

- Седативные нейролептики — препараты, которые независимо от дозы дают выраженный затормаживающий эффект (хлорпромазин, периптазин).
- Препараты с мощным антипсихотическим действием — инцизивные антипсихотики (галоперидол, тиопроперазин). При применении этих ЛС в низких дозах преобладает активирующий эффект, а в более высоких — они купируют психотические и маниакальные проявления.
- Дезингибирующие антипсихотики — препараты, у которых в широком диапазоне доз сохраняется активирующее действие (тиоридазин);
- Атипичные антипсихотики.

Действие антипсихотических ЛС основано на блокаде дофаминовых рецепторов¹ ЦНС. При передаче нервных импульсов в ЦНС благодаря D_2 подтипу дофаминовых² рецепторов осуществляется пре- и постсинаптическое торможение. Выраженность антипсихотического действия нейролептиков прямо пропорциональна их сродству к D_2 -дофаминовым рецепторам (при психозах активация этого подтипа рецепторов бывает патологически повышенной; прием амfetаминa также увеличивает высвобождение дофамина, что проявляется кратковременным возникновением симптомов психоза даже у психически здоровых людей). Дофаминовые рецепторы (подтипы D_2 , D_1 и D_4) локализованы в основном в лимбической системе³ головного мозга.

D_1 -дофаминовые⁴ рецепторы участвуют в процессах постсинаптического торможения передачи сигнала в ЦНС. Большинство нейро-

¹ Существует пять видов дофаминовых рецепторов. Подобно адренорецепторам, дофаминовые рецепторы относят к группе трансмембранных, действие связано с активацией регуляторных G-протеинов, определяющих активность аденилатциклазы и синтез в клетках цАМФ. Стимуляция D_1 и D_5 подтипов дофаминовых рецепторов завершается активацией аденилатциклазы; D_2 , D_3 и D_4 подтипы, напротив, угнетают активность аденилатциклазы.

² Аналогичное действие оказывают D_3 и D_4 подтипы.

³ Лимбическая система — часть ЦНС, включающая участки коры больших полушарий и тесно связанные с ними подкорковые образования (базальные ядра, часть ядра таламуса, гипоталамус). Нейроны лимбической системы имеют большое значение в регуляции сна и бодрствования, эмоций, мотиваций и других наиболее общих реакций организма.

⁴ Аналогичное действие оказывают и D_3 -рецепторы.

лептиков блокируют эти рецепторы, но антипсихотическое действие препарата не зависит от степени блокады рецепторов этого подтипа.

Многим препаратам этой группы свойственны седативное (успокаивающее) действие, обусловленное блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, и противорвотное действие (блокада D_2 -дофаминовых рецепторов рвотного центра).

Механизм антипсихотического действия нейролептиков изучен недостаточно. Все антипсихотические средства обладают свойствами антагонистов дофамина, что обуславливает связь развития психозов с патологической активацией дофаминергической системы (но неоспоримые доказательства этого положения до сих пор не представлены).

Показания. Острые и хронические психозы, синдром психомоторного возбуждения, маниакальные состояния.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы (для ЛС с холиноблокирующими эффектами), паркинсонизм, беременность и лактация.

НЛР. За пределами лимбической системы D_2 -дофаминовые рецепторы расположены в гипофизе¹ и проводящих путях экстрапирамидной системы², из-за чего нейролептики способны вызывать эндокринные нарушения и двигательные расстройства. Блокада D_2 -рецепторов гипофиза приводит к увеличению синтеза пролактина, что проявляется галактореей (увеличение молочных желез у мужчин), галактореей (патологическое истечение молока из молочных желез вне связи с кормлением ребенка), нарушениями менструального цикла, импотенцией и увеличением массы тела. НЛР, связанные с воздействием нейролептиков на экстрапирамидную систему, проявляются паркинсонизмом³ и дискинезией⁴. Многие нейролептики оказывают также м-холиноблокирующее (атропиноподобное) действие и могут вызы-

¹ Гипофиз — железа внутренней секреции, непосредственно связанная с головным мозгом. Гормоны гипофиза регулируют функцию других желез внутренней секреции.

² Экстрапирамидная система — совокупность нервных путей, соединяющая кору больших полушарий мозга, ядра полосатого тела головного мозга и мозжечок. Экстрапирамидная система осуществляет координацию движений и регуляцию мышечного тонуса.

³ Паркинсонизм — сочетание гипокинезии (ограничение объема и скорости движений), ригидности (негибкость, оцепенелость, обусловленные напряжением мышц) и дрожания мышц в покое. Это явление наблюдается при болезни Паркинсона и некоторых других, в том числе лекарственных, поражениях экстрапирамидной системы.

⁴ Дискинезия — нарушение временной и пространственной координации движений и/или неадекватная интенсивность отдельных движений.

вать сухость во рту, нарушения зрения, затруднение мочеиспускания, запор. α -Адреноблокирующее действие некоторых нейролептиков может проявляться ортостатической гипотензией. Выраженность НЛР нейролептиков варьирует в зависимости от их химического строения (табл. 28-1).

Таблица 28-1. НЛР нейролептиков

Свойства	Алифатические производные фенотиазина (хлорпромазин)	Пиперидиновые производные фенотиазина (тиоридазин — соннапакс*)	Пиперазиновые производные фенотиазина (флуфеназин)
Седативное действие	+++	++	+
M-холинблолирующее действие	++	+++	+
Экстрапирамидные расстройства	++	+	+++

Примечание. Выраженность НЛР: +++ — высокая, ++ — умеренная, + — низкая.

Препараты с преимущественным седативным действием

Хлорпромазин

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается после внутримышечного введения и при приеме внутрь. Биодоступность после приема внутрь составляет 50%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после внутримышечного введения и через 2–4 ч после приема внутрь. Связь с белками плазмы — 90–99%.

Выводится почками и с желчью. $T_{1/2}$ составляет 15–30 ч. За сутки выводится около 20% принятой дозы, 1–6% дозы выделяется с мочой в неизменном виде.

Фармакодинамика. Оказывает антипсихотическое, седативное, вазодилатирующее (α -адреноблокирующее) и противорвотное действие, снижает температуру тела, устраняет икоту. Препарат снижает АД, увеличивает ЧСС, оказывает слабое антигистаминное действие.

Седативный эффект наступает через 15 мин после внутримышечного введения и через 2 ч после приема внутрь, еще позднее после ректального введения.

Антипсихотический эффект развивается на 4–7-е сутки после приема внутрь, когда создается стабильная концентрация препарата в плазме.

НЛР. Нейровегетативные явления, ортостатическая гипотензия, депрессии.

Взаимодействие с другими ЛС. Совместим с другими антипсихотическими средствами, анксиолитиками и антидепрессантами. При одновременном применении с другими препаратами, угнетающими ЦНС (средства для наркоза, наркотические анальгетики, этанол и содержащие его препараты, барбитураты, транквилизаторы), возможно угнетение дыхания. Снижает эффективность противосудорожных препаратов. Усиливает антихолинергические эффекты, при этом собственное антипсихотическое действие может уменьшаться.

Дроперидол

Фармакокинетика. Максимальная концентрация в плазме достигается через 15 мин после введения. Связь с белками плазмы — 85–90%. $T_{1/2}$ составляет 120–130 мин. Метаболизм этого ЛС происходит в печени. 75% выделяется с мочой в виде метаболитов.

Фармакодинамика. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное, гипотензивное и антиаритмическое действие.

Седативное действие обусловлено блокадой адrenoцепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное — блокадой D_2 -рецепторов триггерной зоны рвотного центра.

При внутримышечном или внутривенном введении действие начинается через 5–15 мин, максимальный эффект достигается через 30 мин. Седативное действие препарата продолжается 2–4 ч, общая продолжительность эффекта на ЦНС — 12 ч.

НЛР. Снижение АД, тахикардия, дисфория, сонливость в послеоперационном периоде.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает действие барбитуратов, бензодиазепинов, наркотических анальгетиков, снотворных и средств для наркоза, миорелаксантов и гипотензивных препаратов.

Ослабляет эффект агонистов дофаминовых рецепторов. Эпинефрин на фоне действия дроперидола может значительно снизить АД.

Левомепромазин

Антипсихотическое средство (нейролептик) фенотиазинового ряда.

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается при введении любым путем. Максимальная концентрация достигается: при приеме внутрь через 1–3 ч, внутримышечном введении — через 0,5–1,5 ч.

Подвергается биотрансформации в печени путем деметилирования с образованием активного метаболита (затем трансформируется в моносульфоксид).

Фармакодинамика. Оказывает седативное, спотворное, гипотензивное, анальгетическое, умеренное противорвотное, гипотермическое, миорелаксирующее, антигистаминное и м-холиноблокирующее действие.

Седативное действие обусловлено блокадой аднерорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга. Уменьшает продуктивную симптоматику психозов — бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение.

Н.ЛР. Связаны с влиянием на активность нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной системы и проявляются экстрапирамидными нарушениями, сонливостью, снижением АД, ортостатической гипотензией, тахикардией, угнетением кроветворения (агранулоцитоз). Прием нейролептиков фенотиазинового ряда может привести к внезапной смерти (в том числе вызванной кардиологическими причинами).

Взаимодействие с другими ЛС. Несовместим с ингибиторами MAO (усиление возбуждения ЦНС), гипотензивными препаратами (ортостатическая гипотензия). Усиливает седативное и м-холиноблокирующее действие бензодиазепинов, спотворных, анальгетиков, общих анестетиков и трициклических антидепрессантов. Снижает эффективность леводопы.

Инцизивные антипсихотики

Галоперидол

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное бутирофенона.

Фармакокинетика. Абсорбция составляет 70%, имеется эффект первого прохождения через печень. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 3 ч, после внутримышечного введения — через 1 ч.

Объем распределения — 20 л/кг, связь с белками плазмы — 90%. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический. Активных метаболитов нет. $T_{1/2}$ составляет 12–40 ч.

Фармакодинамика. Оказывает выраженное антипсихотическое действие, которое сочетается с умеренным седативным и выраженным противорвотным эффектом. Вызывает экстропирамидные расстройства, практически не оказывает холиноблолирующего действия.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает угнетающее влияние на ЦНС этанола, трициклических антидепрессантов, опиоидных анальгетиков, барбитуратов. Несовместим с непрямими антикоагулянтами, периферическими холиноблокаторами, гипотензивными средствами, эпинефрином. Тормозит метаболизм трициклических антидепрессантов и увеличивает их токсичность. При длительном приеме карбамазепина концентрация галоперидола в плазме снижается. При сочетании с препаратами лития возможно развитие синдрома, подобного энцефалопатии.

Дезингибирующие антипсихотики

Тиоридазин

Фармакокинетика. Абсорбция высокая, время достижения максимальной концентрации после приема препарата внутрь составляет 1–4 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов (мезоридазин и сульфооридазин).

Легко проходит через гистогематические барьеры (в том числе гематоэнцефалический), в грудное молоко.

Фармакодинамика. Оказывает антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное, противозудное и противорвотное, а также симпатолитическое, м-холиноблолирующее действие. В малых дозах обладает анксиолитическим эффектом; снижает напряженность и тревогу, в более высоких дозах проявляет антипсихотические (нейролептические) свойства.

Взаимодействие с другими ЛС. Проявляет синергизм с общими анестетиками, опиатами, барбитуратами, этанолом, атропином.

Хининидин усиливает кардиодепрессивное действие тиоридазина, а эфедрин при одновременном назначении вызывает парадоксальное снижение АД. Симпатомиметики усиливают аритмогенное действие тиоридазина. Этот препарат ослабляет эффекты леводопы и амфетамина.

Атипичные антипсихотические средства

Атипичные антипсихотические средства получили такое название из-за того, что они редко вызывают двигательные нарушения. Основным представителем этой группы — клозапин, при его применении практически не возникают экстрапирамидные расстройства, кроме того, он эффективен у пациентов с резистентностью к другим нейролептикам. Последнее обстоятельство в основном и определяет область применения этого препарата. Атипичное действие клозапина объясняют тем, что в терапевтических дозах он блокирует почти исключительно D_4 -рецепторы лимбической системы и практически не влияет на рецепторы D_2 -подтипа. Вместе с тем клозапин оказывает выраженное м-холиноблокирующее действие, что также снижает риск развития паркинсонизма. Другие ЛС этой группы все же способны вызывать двигательные расстройства, но в меньшей степени, чем классические нейролептики.

Клозапин

Антипсихотическое средство (нейролептик), усиливает действие снотворных препаратов и анальгетиков.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность препарата составляет 27–60%. Максимальная концентрация в крови определяется через 2,5 ч (1–6 ч), стабильная равновесная концентрация — через 8–10 сут и составляет в среднем 319 нг/мл (102–771 нг/мл). Связь с белками плазмы — 95%.

Фармакодинамика. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное, гипотермическое действие, снижает порог судорожной готовности. Не влияет на высшие интеллектуальные функции, практически не вызывает экстрапирамидных расстройств.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает эффект седативных и снотворных средств, препаратов для наркоза, наркотических анальгетиков, ингибиторов МАО и гипотензивных препаратов.

При сочетании с бензодиазепинами возможны чрезмерное снижение АД, нарушения сознания, угнетение или остановка дыхания.

Одновременный прием с препаратами лития увеличивает нейротоксичность клозапина (бред, судороги, экстрапирамидные расстройства).

Ослабляет эффект леводопы и других дофаминомиметиков.

Клозапин нельзя применять совместно с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими ЛС, препаратами, повреждающими клетки крови (пиразололонсодержащие НПВС), антидепрессантами.

сантами, карбамазелином, препаратами золота, тиреостатиками и противомаларийными средствами.

Рisperидон

Фармакокинетика. Абсорбция быстрая и полная (пища не влияет на полноту и скорость всасывания). Время достижения максимальной концентрации составляет 1–2 ч. Быстро распределяется, проникает в ЦНС, грудное молоко. Объем распределения — 1–2 л/кг. Связь с белками — до 88%.

Препарат медленно выводится у пожилых пациентов и у больных почечной недостаточностью.

Фармакодинамика. Нейролептик, обладает антипсихотической активностью, обусловленной блокадой D_2 -рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Рисперидон — селективный моноаминергический антагонист с высокой аффинностью к серотонинергическим $5-HT_2$ и D_2 -рецепторам, связывается также с β_2 -адренорецепторами и при несколько меньшей аффинности с H_1 -рецепторами и α_2 -адренорецепторами. Не обладает аффинностью к холинергическим рецепторам. Подавляет продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации, агрессивность), автоматизм.

Вызывает меньшее подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует катаlepsию¹, чем классические нейролептики.

Основные показания к применению рисперидона: шизофрения с преобладанием продуктивной симптоматики (бред, галлюцинации, агрессивность). Поведенческие расстройства у пациентов с деменцией, детей, подростков и взрослых при проявлении симптомов агрессивности.

Взаимодействие с другими ЛС. Снижает эффективность леводопы и других агонистов допаминовых рецепторов. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и β_2 -адреноблокаторы повышают концентрацию рисперидона в плазме (не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции).

¹ Катаlepsия — двигательное расстройство, которое заключается в длительном сохранении больным приданной ему позы, в том числе и нефизиологичной.

28.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНКСИОЛИТИКОВ

Анксиолитики (транквилизаторы¹) или противотревожные препараты (от лат. *anxius* — тревожный и греч. *lysis* — растворение) представляют собой одну из самых часто назначаемых групп психотропных средств. К анксиолитикам или транквилизаторам относят препараты, способные уменьшать выраженность тревоги, страха и эмоциональной напряженности. Анксиолитики способны снимать состояние психического напряжения и страха как у здоровых людей, так и при широком круге невротических и неврозоподобных расстройств. Разработка первых транквилизаторов началась в 50-е годы XX в. (мепробамат, хлордиазепоксид). В настоящее время группа анксиолитиков насчитывает более 100 препаратов, причем производных 1,4-бензодиазепина, наиболее популярной подгруппы, более 40. К группе транквилизаторов относят препараты различных фармакологических групп: агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, феназепам*, оксазепам, лоразепам), препараты небензодиазепиновой структуры (афобазол*, гидроксизин), кроме того, анксиолитическое действие оказывают некоторые антидепрессанты (амитриптилин).

Фармакодинамика и механизм действия. Препаратам этой группы свойственны:

- анксиолитическое действие (уменьшают эмоциональное напряжение, тревогу, страх и беспокойство);
- седативное и снотворное действие;
- миорелаксирующее действие (ощущение вялости, слабость, усталость);
- противосудорожное действие.

Кроме того, некоторые препараты оказывают психостимулирующее действие (мелазепам, оксазепам). В клинической практике традиционно выделяют группу «дневных транквилизаторов», у которых наименьшим образом выявляются сопутствующие анксиолитическому эффекту, такие как седативный, снотворный, миорелаксирующий. Все дневные транквилизаторы, в том числе новый анксиолитик афобазол*, можно назначать амбулаторно и в дневное время.

¹ Транквилизаторы (анксиолитики) — ЛС, подавляющие патологические страхи, напряжение, беспокойство. Их, как правило, назначают при невротических расстройствах.

Механизм действия бензодиазепинов связан с усилением ГАМК-эргического торможения в ЦНС, которое обусловлено взаимодействием нейромедиатора ГАМК со специфическими рецепторами. ГАМК — основной тормозной медиатор ЦНС, который выделяется примерно в трети всех синапсов. Активация ГАМК-рецепторов увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов хлора, стабилизируя потенциал покоя клеточных мембран. Бензодиазепины, присоединяясь к ГАМК-рецептору, изменяют его конформацию, благодаря чему увеличиваются аффинность связи ГАМК с рецептором и проницаемость хлорных каналов.

При лечении транквилизаторами следует избегать употребления алкоголя, воздерживаться от деятельности, требующей повышенного внимания и быстрых физических и психических реакций. Риск формирования лекарственной зависимости возрастает при приеме больших доз транквилизаторов, значительной длительности лечения и у пациентов, ранее злоупотреблявших алкоголем или ЛС. У пациентов с зависимостью резкое прекращение приема препарата сопровождается синдромом отмены.

Показания. Невротические и тревожные расстройства, нарушения сна, лечение алкогольной абстиненции.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, тяжелые нарушения функций печени и почек, беременность, грудное вскармливание, злоупотребление алкоголем, тяжелая сердечная или дыхательная недостаточность.

НПР. Лихорадка, сонливость, утомляемость, слабость, депрессия, нарушения памяти, сна (при длительном приеме), функций печени, недержание или задержка мочи, расстройства пищеварения.

Диазепам

Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда. Оказывает седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

Фармакокинетика. Абсорбция высокая. После приема внутрь всасывается около 75%. Биодоступность — 90%. Связь с белками плазмы составляет 98%. Подвергается биотрансформации в печени (98—99%). Диазепам и его метаболиты проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, присутствуют в грудном молоке в концентрациях, соответствующих 0,1 концентрации в плазме крови. Препарат на 70% выводится почками (в виде глюкуронидов).

Фармакодинамика. Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства.

Взаимодействие с другими ЛС. Ингибиторы микросомального окисления (в том числе циметидин, оральные контрацептивы, дисульфирам, флуоксетин, изониазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен[®], вальпроевая кислота) увеличивают $T_{1/2}$ и усиливают действие диазепам.

Препарат усиливает угнетающее действие на ЦНС этанола, седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, анальгетиков, анестетиков, миорелаксантов.

Антацидные средства замедляют всасывание диазепам из ЖКТ.

Оксазепам

Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда.

Фармакокинетика. Абсорбция высокая. Связь с белками плазмы — 90%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2–3 ч после приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 5–11 ч. Проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьер и в грудное молоко. Не кумулирует.

Фармакодинамика. Оказывает седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства.

Взаимодействие с другими ЛС. Снотворные и противосудорожные препараты, этанол, феноксиазины усиливают действие оксазепам.

Ингибиторы МАО и коразол ослабляют действие препарата.

Усиливает действие снотворных, наркотических и противосудорожных препаратов, этанола.

Большие дозы кофеина ослабляют анксиолитическую активность оксазепам.

Анксиолитики небензодиазепиновой структуры

Афобазол[®]

Фармакокинетика. $T_{1/2}$ при приеме внутрь составляет 0,82 ч, средняя величина максимальной концентрации — $0,130 \pm 0,073$ мкг/мл; среднее время удержания препарата в организме — $1,60 \pm 0,86$ ч.

Фармакодинамика. Производное 2-меркаптобензимидазола, селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Основным отличием селективных анксиолитиков от традиционных транквилизаторов считают отсутствие седативного, снотворного и миорелаксирующего действия, а также психической и физической зависимости и синдрома отмены при длительном применении.

Действие препарата реализуется в виде сочетания анксиолитического и легкого стимулирующего (активирующего) эффекта, он обладает вегетонормализующим действием. Уменьшение или устранение тревоги (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженности (пугливость, плаксивость, бессонница, страх), соматических (мышечные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных нарушений (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) наблюдают на 5–7-е сутки приема. Максимальный эффект достигается к концу 4-й недели приема и сохраняется в течение 1–2 нед после отмены препарата. Афобазол* нетоксичен.

Основные показания к применению: генерализованные тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает противосудорожный эффект карбамазепина и анксиолитическое действие диазепама.

28.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ (ГИПНОТИКОВ)

К группе гипнотиков (снотворных ЛС) относят препараты различных фармакологических групп — барбитураты (фенобарбитал), агонисты бензодиазепиновых рецепторов¹ (нитразепам, триазолам[®]), а также ЛС других фармакологических групп — имидазопиридинов (золпидем), циклопирролонов (зопиклон).

Снотворные ЛС нельзя длительно принимать из-за высокого риска лекарственной зависимости. Пациенты, принимающие снотворные средства, должны находиться под наблюдением врача. Если препарат не вызывает дневной сонливости, его можно назначать лицам, профессия которых требует быстрой психической и двигательной реакции, но пациентов предупреждают о возможности замедления реакции.

¹ С преобладанием снотворного эффекта.

Барбитураты

Фенобарбитал

Фармакокинетика. Фенобарбитал быстро всасывается из ЖКТ, частично связывается с белками плазмы. Липофильность фенобарбитала несколько меньше, чем у других барбитуратов. Препарат хорошо проникает через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический барьер. Подвергается биотрансформации в печени, главным образом при участии микросомальных ферментов.

Фармакодинамика. Противоэпилептическое средство, повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК. Барбитураты сочетают в себе снотворное, противосудорожное и транквилизирующее действие, в малых дозах обладают седативным эффектом. Угнетение ЦНС может быть от легкого седативного и снотворного эффектов до состояния наркоза. В зависимости от дозы фенобарбитал вызывает глубокий и устойчивый сон в течение 6–8 ч. В снотворных дозах фенобарбитал облегчает засыпание, но меняет фазовую структуру сна. Все барбитураты вызывают дозозависимое угнетение дыхания.

НЛР. Слабость, сонливость, утомляемость, атаксия, депрессия.

Противопоказания. Тяжелые заболевания печени или почек, острая перемежающаяся или смешанная порфирия.

Взаимодействие с другими ЛС. При одновременном применении с другими средствами, угнетающими ЦНС, возможно усиление угнетающего влияния.

Барбитураты считают мощными индукторами цитохрома Р-450, индукцию микросомальных ферментов отмечают уже через 10 ч после введения препарата.

Путем усиления метаболизма, вызванного индукцией ферментов микросомального окисления, возможно уменьшение интенсивности и длительности действия препаратов, подвергающихся метаболизму в печени, — глюкокортикоидов, сердечных гликозидов, метронидазола, хинидина, карбамазепина, эстрогенсодержащих контрацептивов, антикоагулянтов (производные кумарина и индандиона), трициклических антидепрессантов, ксантинов.

Нитразепам

Снотворное средство из группы бензодиазепинов.

Оказывает снотворное, центральное миорелаксирующее, анксиолитическое и противосудорожное действие.

Основной механизм снотворного действия заключается в угнетении клеток ретикулярной формации ствола головного мозга. Под влиянием препарата увеличиваются глубина и продолжительность сна. Сон и пробуждение — физиологические. Действие начинается через 30 мин после приема внутрь и продолжается 6–8 ч.

Взаимодействие с другими ЛС. Взаимное усиление действия с психотропными средствами, препаратами лития, анальгетиками, этанолом, миорелаксантами, антигистаминными и седативными препаратами, клонидином, барбитуратами, транквилизаторами.

Эффект нитразепама усиливается и удлиняется циметидином, оральными эстрогенсодержащими контрацептивами.

Зопиклон

Снотворное средство.

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается в ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации составляет 1–3 ч. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический, и распространяется по органам и тканям, в том числе головного мозга. $T_{1/2}$ 5,5–6 ч; не кумулирует.

Фармакодинамика. Снотворное средство из группы циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Оказывает седативное, снотворное действие, которое обусловлено взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами. Быстро вызывает сон, не уменьшая фазы быстрого сна в его структуре, и затем поддерживает сон с сохранением его нормального фазового состава. Не вызывает постсомнических нарушений — ощущения разбитости и сонливости на утро следующего дня нет.

Сон наступает в течение 30 мин и продолжается 6–8 ч. Препарат также уменьшает головные боли.

Противопоказания. Гиперчувствительность, дыхательная недостаточность, беременность, лактация. Препарат не рекомендован детям до 15 лет.

НЛР. Металлический привкус во рту, тошнота, рвота, психические нарушения (раздражительность, спутанность сознания, подавленное настроение), аллергические реакции (крапивница, сыпь), сонливость, головокружение, нарушение координации движений.

Взаимодействие с другими ЛС. Снижает концентрацию тримипрамина® в плазме и снижает его эффект, потенцирует действие этанола. Усиливает влияние препаратов, угнетающих ЦНС.

Золпидем

Фармакокинетика. Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность достигает 70%. Связь с белками плазмы — 92%. $T_{1/2}$ — 0,7–3,5 ч. Между величиной дозы препарата и его концентрацией в плазме существует линейная зависимость.

Фармакодинамика. Снотворное средство из группы имидазопиридинов. Оказывает седативное, незначительное анксиолитическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Укорачивает время засыпания, уменьшает частоту ночных пробуждений, увеличивает продолжительность сна и улучшает его качество. Удлиняет II стадию сна и глубокий сон (III–IV стадия).

НЛР. Нарушение памяти, тревожность, дневная сонливость, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими ЛС. Опиоидные анальгетики, противокашлевые препараты, барбитураты, антидепрессанты, седативные, антигистаминные ЛС, бензодиазепины, клонидин, антипсихотические средства (нейролептики) и этанол повышают риск развития симптомов угнетения ЦНС.

28.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Фармакодинамика и НЛР. Большинство антидепрессантов угнетают обратный нейрональный захват норадреналина и/или серотонина. К антидепрессантам первого поколения относят трициклические антидепрессанты (нитофезин, амитриптилин). Наряду с высокой активностью, связанной с блокадой обратного захвата норадреналина и/или серотонина в синапсах ЦНС, эти ЛС оказывают выраженное седативное действие и способны влиять на многие вегетативные процессы. Последнее свойство трициклических антидепрессантов связано с блокадой м-холинорецепторов (атропиноподобные НЛР) и α -адренорецепторов (ортостатическая гипотензия, тахикардия).

Антидепрессанты второго поколения — избирательные ингибиторы нейронального захвата серотонина (флуоксетин) — во многом лишены НЛР, связанных с блокадой периферических холино- и адренорецепторов.

Кроме вышеперечисленных препаратов, к антидепрессантам относят ряд ЛС, не влияющих на обратный захват норадреналина/серо-

томина и не ингибирующих MAO, — атипичные антидепрессанты (тразодон, миансерин).

Показания. Депрессивные состояния различного происхождения.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, психомоторное возбуждение, судорожные состояния, заболевания печени и почек, стойкая артериальная гипотензия, беременность.

Трициклические антидепрессанты

Взаимодействие с другими ЛС. Препараты этой группы несовместимы с ингибиторами MAO (возможны гиперпиретические кризы, судороги, смерть), их следует назначать не ранее чем через 14 сут после отмены ингибиторов MAO.

Амитриптилин

Абсорбция высокая. Биодоступность амитриптилина при введении различными путями составляет 30–60%, его метаболита нортриптилина — 46–70%. Связь с белками плазмы — 96%. Максимальная концентрация — 0,04–0,16 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации после приема внутрь — 2,0–7,7 ч. При равных дозах максимальная концентрация при приеме капсул ниже, что обуславливает меньший кардиотоксический эффект. Терапевтическая концентрация в крови для амитриптилина равна 50–250 нг/мл, для нортриптилина — 50–150 нг/мл. Препарат легко проходит через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический и плацентарный, проникает в грудное молоко.

Подвергается биотрансформации в печени (путем деметилирования, гидроксילирования, N-окисления) с образованием активных (нортриптилин, 10-гидроксиамитриптилин) и неактивных метаболитов. Выводится с мочой (главным образом в виде метаболитов) и частично с калом. $T_{1/2}$ составляет 10–26 ч, нортриптилина — 18–44 ч.

Пипофезин

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается из ЖКТ. Биодоступность — около 80%, время достижения максимальной концентрации составляет 2 ч. Связь с белками плазмы — 90%. $T_{1/2}$ — 16 ч. Подвергается биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится из организма в основном почками.

Фармакодинамика. Антидепрессант из группы трициклических соединений; оказывает тимолептическое и седативное действие. Механизм действия связан с ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норэпинефрина, что приводит к увеличению их концентрации и купированию симптомов депрессии. В отличие от других антидепрессантов данной группы, практически не обладает м-холиноблокирующей активностью и не влияет на активность MAO. Не оказывает кардиотоксического действия.

НЛР. Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, аллергические реакции.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает эффекты антикоагулянтов, этанола, антигистаминных и других ЛС, угнетающих ЦНС, снижает эффективность противосудорожных препаратов.

Тианетин

Атипичный трициклический антидепрессант.

После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ, равномерно распределяется в организме. Связь с белками плазмы — примерно 94%. Легко проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический.

Подвергается биотрансформации в печени путем р-окисления и N-деметилирования.

Выводится почками (8% в неизмененном виде). $T_{1/2}$ — 2,5 ч. При почечной недостаточности, а также у пациентов старше 70 лет $T_{1/2}$ увеличивается на 1 ч. При печеночной недостаточности фармакокинетика существенно не меняется (даже при циррозе печени у больных хроническим алкоголизмом).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Фармакодинамика. Эффективны при лечении депрессий, действие наступает через 1–2 нед лечения. В отличие от трициклических антидепрессантов не вызывают ортостатической гипотензии, не обладают седативным эффектом, отсутствует кардиотоксичность.

НЛР. Избыточная седация и м-холиноблокирующее действие у ингибиторов обратного захвата серотонина выражены меньше, чем у трициклических антидепрессантов. Препараты этой группы часто вызывают тошноту, рвоту, диспепсию (дозозависимые НЛР),

также могут вызывать головокружение, головную боль, сонливость или бессонницу. При лечении пациентов с дефицитом массы тела следует учитывать анорексигенные эффекты (возможно прогрессирующее похудение).

Взаимодействие с другими ЛС. Препараты этой группы несовместимы с ингибиторами МАО, их следует назначать не ранее чем через 2 (для пароксетина) — 5 нед (для флуоксетина) после отмены ингибиторов МАО.

Препараты, угнетающие ЦНС, повышают риск развития побочных эффектов и усиления угнетающего действия на ЦНС.

Флуоксетин

Абсорбция высокая, время достижения максимальной концентрации после приема внутрь в дозе 40 мг составляет 6–8 ч, значение максимальной концентрации — 15–55 нг/мл. Капсулы и водный раствор препарата биоэквивалентны, прием пищи не влияет на биодоступность.

Связь с белками плазмы — 94,5% (включая альбумин и α_1 -гликопротеин). Объем распределения высокий, легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

У больных циррозом печени $T_{1/2}$ увеличивается в 3–4 раза.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Применение ингибиторов МАО в настоящее время ограничено из-за высокой частоты НЛР и нежелательных взаимодействий с другими ЛС.

Моклобемид — антидепрессант, избирательный (МАО-А) и обратимый ингибитор МАО.

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ быстрая и полная. Максимальная концентрация достигается через 1 ч после однократного приема.

Подвергается биотрансформации в печени путем окислительных реакций изоферментами CYP2C9 и CYP2D6. В виде метаболитов (в неизменном виде 1%) быстро выводится из организма почками. $T_{1/2}$ — 1–4 ч.

Фармакодинамика. Моклобемид избирательно и обратимо ингибирует МАО-А, тормозит метаболизм серотонина (преимущественно), норадреналина и дофамина, повышает их содержание в ЦНС.

Оказывая антидепрессивное действие, повышает настроение и способность к концентрации внимания, устраняет усталость, дисфорию, нервное истощение, психомоторную загроможденность, улучшает сон. Оптимальный антидепрессивный эффект развивается при угнетении МАО на 60–80%. Действие проявляется к концу 1-й недели лечения. Не оказывает отрицательного влияния на скорость реакции.

НЛР. Головокружение, головная боль, тревожность, возбуждение, ажитация, бессонница, страх, нечеткость зрительного восприятия, парестезии.

Противопоказания. Гиперчувствительность, острые состояния со спутанностью сознания, возбуждение, ажитация, феохромоцитома, беременность, лактация. Препарат противопоказан детям.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает и удлиняет действие симпатомиметиков, опиатов и ибупрофена.

28.7. БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (дрожательный паралич) — медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, проявляющееся гипокинезией (замедленностью и обеднением рисунка движений), мышечной ригидностью (тугоподвижностью), тремором (дрожание) в покое и нестабильностью позы.

Эпидемиология. Болезнь Паркинсона отмечается у 0,4% лиц старше 40 лет и у 1% лиц старше 65 лет.

Этиология и патогенез. В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит постепенная утрата подкорковых дофаминергических нейронов в зоне базальных ганглиев головного мозга у лиц старшего возраста. Утрата этих клеток приводит к уменьшению содержания нейромедиатора дофамина и к разнообразным нарушениям регуляции тонуса и характера движений скелетной мускулатуры. Причиной гибели клеток могут стать возрастная дегенерация, ишемия или воспалительные заболевания головного мозга.

Вторичный паркинсонизм (вследствие блокады дофамина в базальных ганглиях) чаще развивается при приеме нейролептиков или резерпина.

Симптомокомплекс. Болезнь обычно начинается с тремора покоя в одной руке. С течением времени нарастает ригидность мышц,

движения замедляются, обедняется их рисунок, больной испытывает затруднения в начальной фазе движения. Походка становится шаркающей, медленной, шаги мелкие, больному трудно внезапно останавливаться, удерживать равновесие. Лицо делается маскообразным, рот полуоткрыт, речь замедляется. Обычно с болезнью Паркинсона сочетается деменция (слабоумие).

Течение заболевания медленно прогрессирующее, приводящее к инвалидизации больного.

Диагностика главным образом основана на данных объективного осмотра больного.

Клинико-фармакологические подходы к выбору препаратов для лечения. Препаратом выбора при лечении больных болезнью Паркинсона считают леводопу (или сочетание леводопы и карбидопы). При легком течении заболевания этот препарат способен полностью устранять все симптомы заболевания, а при тяжелом заметно снижает выраженность двигательных нарушений. Лечение пожизненное. Спустя 2–5 лет после начала лечения у 50% больных развивается феномен включения — выключения (*on-off effect*): действие препарата укорачивается, после приема каждой очередной дозы ригидность резко уменьшается (включение), но вскоре вновь развивается грубая акинезия (выключение). При появлении этого феномена необходимо увеличить частоту приема леводопы с уменьшением разовой дозы препарата.

Амантадин не имеет самостоятельного значения при лечении паркинсонизма, так как его действие недостаточно выражено, кроме того, через несколько месяцев постоянного приема в качестве единственного препарата действие амантадина прекращается. Препаратами второго ряда при лечении болезни Паркинсона также считают алкалоиды спорыньи (на ранних стадиях болезни), ингибиторы МАО-В (в сочетании с леводопой для уменьшения выраженности феномена включения — выключения), антихолинергические средства (на ранних стадиях болезни).

Контроль эффективности проводимого лечения осуществляет специалист с учетом динамики симптомов заболевания.

Контроль безопасности проводимого лечения проводят с учетом НЛР применяемого препарата.

28.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Леводопа + карбидопа

Леводопа + карбидопа — противопаркинсоническое комбинированное средство, сочетание карбидопы (ингибитора декарбоксилазы ароматических аминокислот) и леводопы (предшественника дофамина).

Фармакокинетика. Данные о фармакокинетике карбидопы ограничены. Леводопа при приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Абсорбируется 20–30% принятой дозы, время достижения максимальной концентрации при приеме внутрь составляет 2–3 ч.

Фармакодинамика. Препарат устраняет гипокинезию, ригидность, тремор, дисфагию и слюнотечение. Противопаркинсоническое действие леводопы обусловлено ее превращением в дофамин непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению дефицита дофамина в ЦНС. Большая часть леводопы превращается в дофамин в периферических тканях, но этот дофамин не участвует в противопаркинсоническом эффекте леводопы (не проникает в ЦНС) и обуславливает большинство НЛР леводопы. Карбидопа — ингибитор периферической дофа-декарбоксилазы, снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС. Оптимальное сочетание леводопы и карбидопы — 4:1 или 10:1.

Противопоказания. Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, печеночная и/или почечная недостаточность, сердечная недостаточность, лейкопения, беременность, период лактации. Препарат противопоказан детям до 12 лет.

НЛР. В начале лечения — тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, дисфагия, ulcerогенное действие (у предрасположенных пациентов), в отдельных случаях — нарушения ритма, ортостатическая гипотензия.

Взаимодействие с другими ЛС. При одновременном применении леводопы с β -адреномиметиками, суксаметония йодидом и средствами для ингаляционного наркоза возможно увеличение риска нарушений сердечного ритма, с трициклическими антидепрессантами — уменьшение биодоступности леводопы, при применении с диазепамом, клозапином, фенитоином, клонидином, м-холиноблокаторами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), производными бутирофенона, дифенилбутилпиперидина,

тиоксанта, феногиазина, а также с пиридоксином, папаверином, резерпином возможно уменьшение противопаркинсонического действия, с препаратами лития повышается риск развития дискинезий и галлюцинаций, с метилдопой — усугубление НЛР.

Тригексифенидил

Холиноблокатор центрального действия.

Фармакодинамика и механизм действия. Оказывает центральное и периферическое холиноблокирующее, а также миорелаксирующее действие.

Уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикардию. Благодаря периферическому м-холинолитическому действию уменьшает слюно- и в меньшей степени потоотделение.

Противопоказания. Гиперчувствительность, механические стенозы ЖКТ, мегаколон, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, гиперплазия предстательной железы (при наличии остаточной мочи в мочевом пузыре), беременность (I триместр), отек легких.

НЛР. Головная боль, головокружение, раздражительность, бред, галлюцинации, повышенная утомляемость, снижение способности к концентрации внимания, психозы. Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью.

Взаимодействие с другими ЛС. При совместном применении с H_1 -блокаторами, производными феногиазина, трициклическими антидепрессантами усиливаются периферические холинолитические эффекты; с хлорпромазином — возможно уменьшение его концентрации в плазме.

Леводопа повышает противопаркинсоническую активность тригексифенидила.

Под влиянием ингибиторов MAO возможно усиление антихолинергического действия.

Селегилин

Избирательный ингибитор MAO-B.

Фармакокинетика. Абсорбция высокая. Максимальная концентрация после приема внутрь составляет 5 мг (0,033–0,035 мкг/мл), время достижения — 0,5–2 ч.

Связь с белками плазмы — 94%. Активное вещество и его метаболиты хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Подвергается биотрансформации в печени. Выводится преимущественно почками; 15% — через кишечник.

Фармакодинамика. Избирательный ингибитор МАО-В, участвующий в метаболизме дофамина и других катехоламинов. Угнетает метаболизм дофамина, его обратный захват на уровне пресинаптических окончаний, способствуя тем самым повышению его содержания в ядрах экстрапирамидной системы и других отделах головного мозга.

Противопоказания. Гиперчувствительность, экстрапирамидные расстройства, прогрессирующая деменция, психозы, беременность, лактация. Противопоказан до 18 лет.

НЛР. Анорексия, тошнота, запор или диарея, сухость во рту, дисфагия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает эффекты леводопы, этанола, увеличивает вероятность побочных эффектов амантадина.

Повышает эффект (взаимно) симпатомиметиков и препаратов, угнетающих ЦНС.

Несовместим с опиоидными анальгетиками, неспецифическими ингибиторами МАО.

В сочетании с флуоксетином повышается риск развития серотонинового синдрома с манией, гипергидрозом, лихорадкой и АГ.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

29.1. ВИДЫ ИНФЕКЦИЙ И СИМПТОМЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

При всех инфекционных заболеваниях можно выделить несколько групп признаков и симптомов, которые позволяют установить диагноз.

Общие симптомы, характерные для большинства случаев инфекций:

- повышение температуры тела, озноб;
- симптомы интоксикации (недомогание, общая слабость, потливость, потеря аппетита, тошнота, рвота, мышечные боли).

Выраженность общих симптомов может существенно изменяться в зависимости от тяжести инфекции. При ограниченной инфекции общие симптомы отсутствуют.

Местные симптомы, появление которых зависит от локализации инфекции, например: боль в грудной клетке, кашель с мокротой, одышка — при пневмонии; боль в поясничной области, частые позывы на мочеиспускание — при пиелонефрите.

Лабораторные симптомы: при бактериальной инфекции — обычно лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, резкое повышение концентрации С-реактивного белка в крови¹.

О развитии инфекции свидетельствуют также результаты ряда инструментальных исследований. Например, рентгенография органов грудной клетки дает ценную информацию при диагностике

¹ Лейкоцитоз — увеличение общего количества лейкоцитов в крови; нейтрофилез — увеличение числа нейтрофилов (подвида лейкоцитов, принимающих участие в защите организма от бактериальных инфекций); сдвиг формулы влево — появление в крови незрелых форм нейтрофилов, что свидетельствует об активной продукции этих клеток в костном мозге; лейкопения — снижение количества лейкоцитов (характерна для тяжелого течения бактериальной инфекции и ряда вирусных инфекций); увеличение СОЭ может косвенно указывать на активный воспалительный процесс.

пневмонии или туберкулеза, результаты микроскопического исследования мочи позволяют поставить диагноз мочевого инфекции.

Для каждого инфекционного заболевания существуют свои критерии, по которым устанавливают диагноз. Например, для пневмонии решающее значение имеют результаты дополнительных методов исследования: диагноз этого заболевания может быть установлен только при наличии специфической инфильтрации (затемнения) на рентгеновском снимке. Однако для установления диагноза целого ряда инфекций достаточно клинических симптомов. Окончательным признаком, свидетельствующим об инфекционном процессе, считают выделение возбудителя в тканях и физиологических жидкостях организма, а также результаты серологического исследования — выявление в крови больного антител к микроорганизмам.

Понятие нозокомиальной инфекции. В зависимости от места возникновения все инфекции можно разделить на внебольничные и нозокомиальные (внутрибольничные, госпитальные). К нозокомиальной инфекции относят заболевания, возникавшие в условиях лечебного учреждения (через 48 ч после госпитализации больного или позже). Выделение нозокомиальной инфекции в отдельную группу обусловлено особым характером возбудителей. Например, обычную (внебольничную) пневмонию, как правило, вызывают пневмококки, чувствительные к пенициллину и другим бета-лактамам препаратам. Нозокомиальную пневмонию чаще вызывают другие микроорганизмы — стафилококки, синегнойная палочка, клебсиеллы, причем в большинстве случаев эти микроорганизмы устойчивы к целому ряду антибиотиков. Нозокомиальная инфекция передается в стационарах от одного больного к другому, при этом выживают только штаммы¹, обладающие природной или приобретенной устойчивостью к антибиотикам. Это обстоятельство требует особого подхода к этиологическому лечению нозокомиальных инфекций, кроме того, нозокомиальная инфекция, как правило, протекает тяжелее и имеет более серьезный прогноз.

Виды антибактериальной терапии. Специфические возбудители вызывают заболевания со строго определенной клинической картиной: бледная трепонема — сифилис, микобактерия туберкулеза — туберку-

¹ Штамм — культура микроорганизмов одного вида, выделенная из общего источника и обладающая определенными общими свойствами (способность возбуждать инфекционный процесс, резистентность к антибиотикам).

лез, но есть заболевания, которые могут быть вызваны целым рядом различных неспецифических возбудителей: пневмония, пиелонефрит, отит (оппортунистические инфекции).

Антимикробная терапия, в свою очередь, бывает двух видов: этиотропная и эмпирическая. Этиотропная терапия — целенаправленное применение антимикробных препаратов против установленного возбудителя инфекционного процесса. Этот вид лечения считают наиболее рациональным. Эмпирическая терапия — применение антимикробных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к этим препаратам. В большинстве случаев острой инфекции врач вынужден прибегать к эмпирической терапии из-за того, что идентификация возбудителя требует нескольких суток и не всегда возможна. Выбор препарата для эмпирической терапии проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции, например наиболее частый возбудитель пневмонии — пневмококк.

Общие принципы эмпирической терапии. Для повышения эффективности эмпирической терапии следует придерживаться определенных принципов применения антибактериальных препаратов.

- Выбор препарата должен быть основан на точном диагнозе. Знание диагноза позволяет определить предполагаемого возбудителя.
- Следует избегать необоснованного назначения антибактериальных препаратов, например, при вирусной инфекции.
- Предпочтение следует отдавать препаратам с более узким спектром действия, направленным на предполагаемый возбудитель.
- Антибактериальные препараты необходимо назначать с учетом особенностей их фармакокинетики (биодоступность, распределение, проникновение через физиологические барьеры, концентрация в жидкостях и тканях организма, метаболизм, скорость выведения).

Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов. В микробиологии выделяют понятие минимальной ингибирующей концентрации (МИК) — минимальная концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*. Чем меньше значение МИК, тем больше чувствительность микроорганизма к препарату. Антимикробное действие антибиотиков зависит от создания и поддержания определенной концентрации препарата в очаге инфекции, при этом эффективная концентрация препарата должна превышать величину МИК.

Эффективность антибактериальных препаратов зависит от следующих факторов (рис. 29-1):

- $T > \text{МИК}$ — время, в течение которого концентрация препарата в тканях превышает величину МИК;
- величина пиковой концентрации (ПК) — максимальная концентрация антибиотика в крови;
- величина площади под кривой «время — концентрация» (AUC — *area under curve*).



Рис. 29-1. Фармакокинетические/фармакодинамические параметры антимикробных препаратов

Ряд препаратов эффективны только при $T > \text{МИК}$ больше 50% от интервала между очередными дозами препарата. Другие препараты обладают постантибиотическим действием — способностью подавлять размножение организмов даже после того, как концентрации препаратов в организме снижается. Для таких антибиотиков критерием эффективности считают отношение $\text{ПК}/\text{МИК}$ или $\text{AUC}/\text{МИК}$. Таким образом, по антимикробной активности все антибактериальные препараты можно разделить на три основные группы.

- *Эффективность зависит от дозы.* Препараты, имеющие выраженный постантибиотический эффект. Антимикробная активность определяется созданием высокой пиковой концентрации (например, аминогликозиды). Эффективность этих ДС в основном зависит от величины соотношений $\text{AUC}/\text{МИК}$ или $\text{ПК}/\text{МИК}$. Эти препараты, как правило, имеют большой интервал дозирования.

- *Эффективность зависит от продолжительности действия.* Препараты, эффективность которых зависит от продолжительности действия и имеющие минимальное постантибиотическое действие (β -лактамы). В этом случае основным параметром эффективности считают отношение $T > \text{МИК}$. Для таких препаратов необходимо постоянное превышение МИК, следовательно, их необходимо вводить чаще. К таким препаратам относят большинство β -лактамных антибиотиков и макролиды (кроме азитромицина).
- *Эффективность зависит и от дозы, и от продолжительности действия.* В третьей группе эффективность определяется как продолжительностью действия, так и концентрацией (фторхинолоны, тетрациклины). Таким образом, основным фармакокинетическим/фармакодинамическим параметром эффективности можно считать соотношение $\text{AUC}/\text{МИК}$.

Еще одним важным параметром, определяющим эффективность антимикробных средств, считают их способность проникать в очаг инфекции, т.е. преодолевать гистогематические барьеры (гематоэнцефалический и пр.), проникать в ткани (например, в костную ткань хорошо проникают линкозамиды), клетки (на внутриклеточных возбудителей воздействуют макролиды), а также не терять активность в кислой среде, возникающей в воспалительном очаге.

Контроль эффективности антибактериальной терапии. К критериям клинической эффективности относят нормализацию температуры тела, исчезновение общих и местных симптомов инфекции. Из лабораторных показателей об эффективности лечения свидетельствует снижение количества лейкоцитов (в первую очередь нейтрофилов), уменьшение концентрации С-реактивного белка и уменьшение СОЭ. При ряде инфекций важную информацию об эффективности лечения можно получить при рентгенологическом исследовании пораженных органов или с помощью других методов визуализации (УЗИ, компьютерной томографии, эндоскопического исследования).

При оценке микробиологической эффективности необходимо учитывать возможность:

- эрадикации возбудителя — исчезновения первоначального возбудителя;
- суперинфекции — появления в ходе лечения нового возбудителя;
- рецидива — повторного появления возбудителя;
- реинфекции — появления нового вида, нового серотипа или нового биотипа возбудителя после эрадикации первоначального;

— колонизации — присутствия микроорганизмов в месте локализации инфекции без признаков активного инфекционного процесса.

Контроль безопасности антибактериальной терапии. Для оценки безопасности применения любого антимикробного препарата существуют клинические и лабораторные методы обнаружения НЛР, т.е. любых неблагоприятных событий, возникших в период приема препарата.

Кроме клинического контроля развития НЛР необходимо проводить лабораторный контроль, при этом метод зависит от имеющихся сведений о препарате и имеющегося опыта работы с ним. Соответственно при применении препаратов, обладающих нефротоксическим действием, необходимо контролировать функцию почек (по концентрации креатинина в крови), например выявление нефротоксического действия аминогликозидов по повышению концентрации креатинина более чем на 50% от первоначальных данных, на фоне приема препарата. Для выявления гепатотоксического действия определяют активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), например выявление гепатотоксического действия пefлоксацина при увеличении активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) более чем в 2,5–3 раза.

Одним из методов оценки безопасности фармакотерапии также считают терапевтический лекарственный мониторинг — контроль концентрации ЛС в плазме крови с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата. Этот метод используют при приеме аминогликозидов, ванкомицина.

Регистрация НЛР может потребовать прекращения проводимого лечения или нет. Тактика зависит от тяжести зарегистрированных НЛР.

29.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

Класс β -лактамов включает в себя пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Все эти препараты объединяет наличие в структуре молекулы β -лактамного кольца, что объясняет одинаковый механизм действия, сходные механизмы резистентности, а также целый ряд общих свойств данных препаратов (бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкую токсичность, возможность перекрестной аллергии).

Пенициллин был открыт Александром Флемингом в 1928 г., но коммерческое производство бензилпенициллина (пенициллина G) стало доступным только в 1940-е годы. После идентификации 6-аминопеницилланового ядра было создано большое количество производных, обладающих различными преимуществами в сравнении с бензилпенициллином: по спектру активности, стабильности к действию β -лактамаз, фармакокинетики.

Пенициллины разделяют на группы в зависимости от спектра активности (табл. 29-1).

Механизм действия β -лактамных препаратов заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий путем необратимого связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Эти белки по своей природе — ферменты, обеспечивающие синтез клеточной стенки бактерий. Нарушение их функции вызывает гибель микробной клетки. Таким образом, пенициллины обладают бактерицидными свойствами. Особенно чувствительны к пенициллинам грамположительные бактерии с толстой клеточной стенкой.

Таблица 29-1. Классификация пенициллинов

Природные	Бензилпенициллин (пенициллин), феноксиметилпенициллин
Антистафилококковые	Оксациллин
Расширенного спектра (аминопенициллины)	Ампициллин, амоксициллин
Антисегнойные	
Карбоксипенициллины	Карбенициллин, азлоциллин
Уреидопенициллины	Пиперациллин
Комбинированные с ингибиторами β -лактамаз (ингибиторозащищенные)	Амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам

Резистентность к β -лактамам возможна у большинства микроорганизмов и обусловлена разнообразными механизмами.

Первый механизм — в большей степени бактерии защищаются от действия антибиотиков путем продукции ферментов — β -лактамаз. Эти ферменты нарушают целостность β -лактамного кольца, что приводит к инаktivации антибиотиков. β -Лактамазы часто вырабатывают такие микроорганизмы, как стафилококки, кишечная палочка, гонококки, анаэробы.

β -лактамазы разделяют:

- по субстратному профилю — пенициллиназы, цефалоспорины, карбапенемазы;
- по локализации в микробной клетке генов, кодирующих продукцию β -лактамаз: хромосомные и плазмидные.

Из всех β -лактамных препаратов только карбапенемы отличаются высокой стабильностью к гидролизу всеми хромосомными и плазмидными β -лактамазами, в том числе β -лактамазы расширенного спектра действия.

Для преодоления резистентности, связанной с продукцией β -лактамаз, были разработаны соединения, способные подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы β -лактамаз, — клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам. Их используют при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам и др.), а также цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам), но сами по себе антимикробной активностью они не обладают.

Второй механизм — изменение ПСБ участка микробной клетки, на которую действует антибиотик (модификация мишени). Это ведет к тому, что антибиотик не может связаться с мишенью, на которую направлена его активность. Примером таких микроорганизмов можно считать пенициллинорезистентный пневмококк.

Третий механизм — синтез дополнительного ПСБ (механизм «обходного пути»). При этом, несмотря на действие антибиотика, жизнедеятельность микроорганизма не нарушается. Такой механизм характерен для стафилококков, устойчивых к метициллину[®], оксациллину и другим пенициллинам и цефалоспорином.

Четвертый механизм — нарушение проницаемости клеточной стенки для β -лактамов. Такой механизм обеспечивает устойчивость синегнойной палочки к β -лактамам.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические свойства пенициллинов следующие:

- сохраняют активность в очаге воспаления (при низком рН, концентрации O_2 , высокой концентрации белка, большом количестве лейкоцитов);
- плохо проникают в моноциты и через гематоэнцефалический барьер при отсутствии воспалительного процесса.

Безопасны при беременности. Бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются

в желудке, из-за этого их вводят только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы, их можно назначать внутрь. Наилучшее всасывание из ЖКТ характерно для амоксициллина — 75–93%, в то же время его биодоступность не зависит от пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40–60% (при приеме натощак концентрация в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35–40%) и оксациллин (25–30%), причем пища значительно снижает их биодоступность. Всасывание ингибитора β -лактамаз — клавулановой кислоты — составляет 75%.

Бензилпенициллина новокаиновую соль[▲] и бензатина бензилпенициллин вводят только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, они создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Обладают пролонгированным действием, их иногда называют «депо-пенициллины». Терапевтическая концентрация бензилпенициллина новокаиновой соли[▲] в крови сохраняется на протяжении 18–24 ч, а бензатина бензилпенициллина — 3–4 нед.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокая концентрация в желчи характерна для уреидопенициллинов, проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не подвергаются метаболизму и выводятся из организма в неизмененном виде. Среди ингибиторов β -лактамаз наиболее интенсивно биотрансформируется клавулановая кислота (около 50%), в меньшей степени — сульбактам (около 25%), еще слабее — тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их $T_{1/2}$ составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины выводятся двумя путями — через почки и желчевыводящие пути. Их $T_{1/2}$ в меньшей степени изменяется при нарушении функций почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама снижается при проведении гемодиализа на 30–40%.

Спектр активности

Природные пенициллины

Все препараты из группы природных пенициллинов обладают идентичным спектром активности против следующих микроорганизмов.

- Грамположительные аэробные кокки (кроме стафилококков) и палочки:
 - стрептококки (за исключением пневмококка и некоторых штаммов зеленящих стрептококков) — возбудители фарингита, тонзиллита, флегмоны, рожистого воспаления, эндокардита, синусита, отита;
 - энтерококки — возбудители инфекций мочевых путей, сепсиса, эндокардита (встречаются резистентные штаммы);
 - *Corynebacterium diphtheriae* — возбудитель дифтерии;
 - *Bacillus anthracis* — возбудитель сибирской язвы;
 - листерии.
- Грамотрицательные микроорганизмы:
 - менингококки;
 - некоторые штаммы гонококков;
 - большинство бактерий рода *Leptospira*;
 - спирохеты (*Treponema pallidum* — возбудитель сифилиса, *Borrelia burgdorferi* — возбудитель болезни Лайма);
 - анаэробные микроорганизмы (кроме *Bacteroides spp.*).
- *Actinomyces israelii* — возбудитель актиномикоза.
- Клостридии — возбудители газовой гангрены, столбняка.

Антистафилококковые пенициллины

Основной антибиотик этой группы — оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, но при этом уступает им по активности в отношении большинства микроорганизмов. Оксациллин устойчив к действию стафилококковой пенициллиназы, следовательно, активен в отношении пенициллинорезистентных стафилококков. Исходя из этого стафилококковые инфекции (абсцессы, эндокардит, остеомиелит, флегмона) считают основным показанием к назначению данного препарата. Однако необходимо помнить о наличии так называемых метициллиноустойчивых штаммов стафилококков (MRSA — *meticillin resistant staphylo-*

coccus aureus), устойчивых как к пенициллинам, так и цефалоспори-
нам.

Аминопенициллины

В начале применения в клинической практике аминопенициллины имели преимущество по сравнению с природными пенициллинами, в основном благодаря действию на грамотрицательные палочки — представители семейства *Enterobacteriaceae* (возбудителей кишечных инфекций): *E. coli*, шигелл, сальмонелл, а также энтерококков, *P. mirabilis*, *H. pylori* (только амоксициллин), листерий. Однако в настоящее время все больше видов приобретают устойчивость к аминопенициллинам. К ампициллину устойчивы большинство штаммов шигелл, клебсиелл, 30–50% *E. coli*, значительная часть *P. mirabilis*, разной степенью устойчивости обладает *H. influenzae*, встречаются резистентные штаммы сальмонелл. Следует помнить, что аминопенициллины разрушаются всеми β -лактамазами, и применение комбинации с β -лактамазами значительно расширяет спектр действия аминопенициллинов.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам) расширен за счет микроорганизмов, резистентность которых к аминопенициллинам обусловлена выработкой некоторых видов β -лактамаз — стафилококков, гонококков, гемофилов, *E. coli*, *P. mirabilis*, клебсиелл, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также некоторых анаэробов (в том числе группы *B. fragilis*).

Карбоксипенициллины

Спектр действия карбенициллина и в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже. Карбоксипенициллины действуют на некоторые штаммы *P. aeruginosa* и *Proteus spp.* Следует учитывать, что многие штаммы *P. aeruginosa* уже устойчивы к антибиотикам этой группы. Эффективность карбоксипенициллинов ограничена способностью многих бактерий к выработке β -лактамаз, разрушающих эти антибиотики.

Ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Тикарциллин/клавулановая кислота имеет более широкий антимикробный спектр в сравнении с тикарциллином за счет стафилококков, клебсиелл, протеев, анаэробов. Однако необходимо иметь

в виду, что тикарциллин/клавулановая кислота не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P. aeruginosa*.

Уреидопенициллины

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром и практически равноценным уровнем антибактериальной активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к природным пенициллинам и аминопенициллинам. Уреидопенициллины высокоактивны в отношении многих грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, не вырабатывающих β -лактамаз, большинства штаммов *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов довольно ограничено, так как они нестабильны к действию большинства β -лактамаз — как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата — пиперациллин/тазобактам, обладающего наиболее широким спектром (все анаэробные бактерии) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Однако штаммы, вырабатывающие β -лактамазы расширенного спектра действия, устойчивы к пиперациллину/тазобактаму.

Показания к применению

Природные пенициллины

В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение природных пенициллинов для парентерального введения (обычных или пролонгированных) или приема внутрь при следующих состояниях.

- Инфекции, вызванные стрептококками, и их последствия (тонзиллофарингит, скарлатина, рожистое воспаление), а также для круглогодичной профилактики ревматизма.
- Менингококковая инфекция.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Клещевой боррелиоз.
- Газовая гангрена.

- Актиномикоз.
- Профилактика бактериального эндокардита перед стоматологическими процедурами.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, они не применяются для лечения тяжелых инфекций. Показания к их применению включают в себя только лечение сифилиса (кроме нейросифилиса), длительную профилактику ревматической лихорадки, рожистого воспаления, скарлатины.

Феноксиметилпенициллин применяют для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожистое воспаление).

Из-за нарастания устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение при гонорее не оправдано.

Оксациллин

Показан при подтвержденных или предполагаемых стафилококковых инфекциях различной локализации: кожи, мягких тканей, костей и суставов; пневмонии, инфекционном эндокардите, сепсисе.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Основные показания к применению этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обосновано при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также наличии данных о высокой частоте распространения β -лактамазапродуцирующих бактерий. Путь введения (парентерально или внутрь) выбирают в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно назначать амоксициллин или амоксициллин/клавулановая кислота.

Препараты данной группы применяют для лечения внебольничных бактериальных инфекций:

- верхних и нижних дыхательных путей (средний отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- внебольничных инфекций мочевыводящих путей, вызванных энтерококком (острый цистит, пиелонефрит);
- менингита, вызванного гемофильной палочкой или *Listeria monocytogenes* (ампициллин в высокой дозе внутривенно);
- эндокардита (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином) и его профилактики;

— кишечных инфекций — шигеллеза, сальмонеллеза (ампициллин в больших дозах); эрадикации *H. pylori* (амоксциллин).

Дополнительными показаниями считают инфекции кожи и мягких тканей, органов малого таза, интраабдоминальные инфекции, периоперационную профилактику в хирургии.

Карбоксипенициллины, уреидопенициллины и их ингибиторозащищенные соединения

Карбоксипенициллины в настоящее время потеряли клиническое значение и практически полностью вытеснены пиперациллином или комбинированными препаратами (тикарциллин/клавулановой кислоты, пиперациллин/тазобактам). Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин) в сочетании с аминогликозидами применяют при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P. aeruginosa*).

Пиперациллин/тазобактам назначают при лечении тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации, например дыхательных путей (нозокомиальные пневмонии, включая вентиляционную; эмпиема плевры, абсцесс легкого); кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу); интраабдоминальных и тазовых инфекций; послеродовых гнойно-септических осложнений; инфекций желчевыводящих путей, желчного перитонита, абсцессов печени; осложненных инфекций мочевыводящих путей; инфекций на фоне нейтропении, раневых и ожоговых инфекций.

Нежелательные лекарственные реакции

Обычно пенициллины хорошо переносятся. Наиболее частыми НЛР пенициллинов считают аллергические реакции: крапивницу, сыпь, отек Квинке, лихорадку, эозинофилию, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при введении бензилпенициллина). Аллергия имеет перекрестный характер ко всем антибиотикам пенициллиновой группы. У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия и на пенициллины. Необходимо учитывать данные аллергологического анамнеза, в сомнительных случаях проводить кожные пробы со специальными аллергенами, приготовленными на основе метаболитов пенициллина. Пациентам с аллергией на прокаин (новокаин[▲]) нельзя назначать бензилпенициллина новокаиновую соль[▲]. При появлении признаков аллергической реакции (сыпи) во время лечения пенициллинами следует немедленно отменить антибиотик.

При применении аминопенициллинов иногда отмечается неаллергическая «ампициллиновая» макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75–100% пациентов с инфекционным мононуклеозом, получающих аминопенициллины.

Могут появляться неврологические симптомы: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень высоких доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении высоких доз бензилпенициллина повокаиновой соли*).

Со стороны ЖКТ иногда отмечают боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При приеме оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов могут появляться НЛР со стороны печени.

При применении высоких доз калиевой соли бензилпенициллина у пациентов с почечной недостаточностью, а также при ее сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ИАПФ может развиваться гиперкалиемия. При назначении карбенициллина, высоких доз натриевой соли бензилпенициллина может развиваться гипернатриемия, что сопровождается появлением или усилением отеков у пациентов с сердечной недостаточностью, повышением АД.

При парентеральном введении пенициллинов возможны местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении (особенно калиевой соли бензилпенициллина), флебиты при внутривенном введении (чаще при применении карбенициллина).

Введение «депо-пенициллинов» (бензилпенициллина новокаиновая соль* и бензатина бензилпенициллин) может приводить к развитию сосудистых осложнений: синдрома Онэ (ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию), синдрома Николау (эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену). Для предотвращения подобных осложнений следует соблюдать правила введения «депо-пенициллинов»: препараты вводят строго внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы; пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении; непосредственно перед введением препарата необходимо потянуть поршень шприца на себя для предотвращения попадания в сосуд.

Возможны гематологические реакции: анемия, нейтропения (чаще при введении оксациллина); нарушение агрегации тромбоци-

тов, иногда — тромбоцитопения (при применении карбенициллина, реже — уреидопенициллинов).

Очень редко отмечается транзиторная гематурия (оксациллин); интерстициальный нефрит.

Взаимодействие с другими ЛС

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с аминогликозидами из-за их физико-химической несовместимости.

При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск развития «ампициллиновой» сыпи. Оксациллин проявляет антагонизм к рифампицину.

Применение высоких доз калиевой соли бензилпенициллина в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ИАПФ повышает риск развития гиперкалиемии. Необходимо соблюдать осторожность при сочетании антисинегнойных пенициллинов с антикоагулянтами и антиагрегантами из-за потенциально го риска повышения кровоточивости. Не рекомендовано сочетание с тромболитиками.

29.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Цефалоспорины — один из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям (табл. 29-2), внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального применения и приема внутрь.

Механизм действия такой же, как и других β -лактамных препаратов.

Таблица 29-2. Классификация цефалоспоринов

Путь введения	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные формы	Цефазолин	Цефуросим	Цефтриаксон, Цефтазидим*, Цефоперазон*, Цефоперазон/ сульбактам**	Цефепим*

Окончание табл. 29-2

Путь введения	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Формы для приема внутрь	Цефалексин	Цефаклор, аксетин*	Цефиксим	—

* Препараты с антисинегнойной активностью.

** Сочетание цефоперазона с ингибитором β -лактамаз — сульбактамом, обладает антисинегнойной и антианаэробной активностью.

Фармакокинетика

Цефалоспорины для парентерального применения и приема внутрь значительно различаются по своим фармакокинетическим характеристикам.

Цефалоспорины для приема внутрь быстро и хорошо всасываются из ЖКТ, биодоступность составляет от 40–50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефаклор). Одновременный прием с пищей замедляет скорость всасывания цефаклора, цефиксима и цефтибутена, но не снижает биодоступность этих препаратов. Аксетин* представляет собой пролекарство, гидролизуется в ЖКТ с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.

Цефалоспорины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях (легкие, почки, печень, мышцы, кожа и мягкие ткани, кости, синовиальная, плевральная, перикардальная и перитонеальная жидкость). Цефалоспорины III (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим), а также IV поколения (цефепим) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и подходят для лечения менингитов. Цефалоспорин II поколения цефуроксим проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек.

Большинство цефалоспоринов не подвергаются метаболизму. Исключением считают цефотаксим, 50% введенной дозы которого подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита — дезацетилцефотаксима, обладающего также антимикробной активностью и более длительным (по сравнению с цефотаксимом) $T_{1/2}$ (1,5 ч).

$T_{1/2}$ большинства цефалоспоринов составляет 1–2 ч, что определяет необходимость назначения антибиотиков этой группы 3–4 раза в сутки. Большой $T_{1/2}$ (3–4 ч) характерен для цефалоспоринов III поколения — цефиксима и цефтибутена и их принимают 1 раз в сутки. Наибольшим $T_{1/2}$ обладает препарат III поколения цефтриак-

сон (до 5–7 ч), который при большинстве инфекций назначают 1 раз в сутки, а при менингите — 1–2 раза в сутки.

Большинство цефалоспоринов выделяются почками в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения (печень и почки).

Спектр активности

Следует отметить «пробелы» в спектре активности, характерные для всех цефалоспоринов. Они не активны в отношении MRSA, энтерококков, листерий, микобактерий, внутриклеточных возбудителей (легионелл, хламидий, микоплазм).

По активности против анаэробов большинство цефалоспоринов обладают умеренным действием на фузобактерии, пептококки, пептострептококки и не действуют на неспорообразующие анаэробы группы *B. fragilis*.

Цефалоспорины I поколения (ЦС-I) имеют узкий спектр антимикробной активности, напоминающий спектр аммиопенициллинов.

Цефалоспорины II поколения (ЦС-II) отличаются от ЦС-I более высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella spp.*), *S. pneumoniae*, по действию на стафилококков и стрептококков близки к ЦС-I. Следует отметить, что ЦС-II для приема внутрь — цефаклор менее активен против гемофил и пневмококков, чем цефуроксим. Несмотря на хорошую активность *in vitro*, ЦС-II не применяют для лечения кишечных инфекций и менингита вследствие большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтриаксона).

Цефалоспорины III поколения (ЦС-III) обладают более высокой, чем ЦС-I–II поколения, активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *M. catarrhalis*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*), пневмококков (в том числе пенициллинорезистентных штаммов), высоко активны против других стрептококков, но несколько уступают ЦС-I–II поколения по антистафилококковой активности.

Необходимо отметить, что все ЦС-III не действуют на представителей семейства *Enterobacteriaceae*, имеющих механизмы приобретенной резистентности: продуцирующие β -лактамазу расширенного спектра действия штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, штаммы энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, являющиеся гиперпродуцентами хромосомных β -лактамаз класса AmpC.

Среди ЦС-III поколения два препарата — цефоперазон и особенно цефтазидим обладают клинически значимой антисинегнойной активностью. Однако по активности против стрептококков и пневмококков антисинегнойные цефалоспорины уступают цефуроксиму, цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефоперазон/сульбактам (сочетание антисинегнойного ЦС-III — цефоперазона с ингибитором β -лактамаз — сульбактамом) отличается высокой активностью против β -лактамазапродуцирующих микроорганизмов: грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактера, *B. fragilis* и других неспорообразующих анаэробов.

ЦС-III для приема внутрь (цефиксим и цефтибутен) обладают более узким спектром активности, чем парентеральные препараты того же поколения. Прежде всего это касается активности против пенициллинорезистентных пневмококков и связано с относительно невысокой биодоступностью и меньшей степенью аффинности этих препаратов к ПСБ.

Цефалоспорины IV поколения (ЦС-IV) (цефепим) более активны в сравнении с ЦС-III в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, особенно против энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, продуцирующих хромосомные AmpC β -лактамазы; *P. aeruginosa* и стафилококков. По действию на пневмококки, другие стрептококки, анаэробы, ЦС-IV близки к ЦС-III. Обладают большей устойчивостью к β -лактамазам по сравнению с ЦС-III.

Показания к применению

Принимая во внимание различия в спектре антимикробной активности и фармакокинетических показателей цефалоспоринов разных поколений, а также препаратов одного поколения для парентерального применения и приема внутрь можно выделить следующие основные показания к их назначению.

ЦС-I в настоящее время применяют для лечения инфекций, вызванных стрептококками (но не пневмококками и энтерококками) и метициллиночувствительными стафилококками. Так, цефазолин применяют для лечения внебольничных инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также для периоперационной профилактики в хирургии.

Основные показания для назначения ЦС-I для приема внутрь:

- стрептококковый тонзиллофарингит;
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к ним стрептококками и стафилококками.

Применение ЦС-I при инфекциях мочевыводящих и дыхательных путей в настоящее время нельзя считать рациональным, что обусловлено узким спектром активности, распространением устойчивости среди наиболее вероятных возбудителей и появлением в клинической практике более эффективных антибактериальных препаратов.

ЦС-II можно назначать при всех состояниях, перечисленных для ЦС-I, а также при следующих заболеваниях:

- инфекциях верхних дыхательных путей (остром среднем отите, остром синусите);
- инфекциях нижних дыхательных путей (обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии);
- инфекциях мочевыводящих путей (остром цистите, пиелонефрите).

Цефуросим считают альтернативой цефазолину в качестве антибиотикопрофилактики в хирургии. Цефуросим и аксетин* успешно назначают при проведении ступенчатой терапии.

Цефаклор уступает аксетину* по активности в отношении респираторных возбудителей (пневмококков и гемофилов), недостаточно хорошо проникает в жидкость среднего уха и не рекомендован для лечения острых средних отитов.

ЦС-III назначают для лечения тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций по следующим показаниям.

- Тяжелые инфекции верхних дыхательных путей (острый и хронический синусит — при необходимости парентерального введения).
- Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Абсцесс легкого и эмпиема плевры (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Инфекции желчевыводящих путей.
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Бактериальный менингит (вызванный гемофилами, пневмококком, энтерококками, менингококками).
- Сепсис.
- Гонорея.

Эти препараты можно назначать для лечения некоторых инфекций в амбулаторной практике, например при острой гонорее (цефтриаксон), а также острым средним отите у детей (цефтриаксон 1 раз в сутки внутримышечно курсом на 3 сут).

ЦС-III с антисинегнойной активностью (цефоперазон, цефтазидим) применяют при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Антисинегнойные ЦС-III обычно становятся одним из обязательных компонентов комбинированной антибиотикотерапии инфекций на фоне нейтропении. Данные препараты обладают более низкой активностью против *S. pneumoniae*, из-за чего не рекомендованы для лечения пневмококковых инфекций.

Цефоперазон/сульбактам назначают при тех же показаниях, что и цефоперазон, однако он имеет преимущества при лечении абсцессов легких, эмпиемы плевры, интраабдоминальных и тазовых, а также вызванных бактериями рода ацинетобактер инфекций благодаря высокой антианаэробной активности.

Назначение ЦС-III–IV для периоперационной профилактики в хирургии нерационально прежде всего вследствие их недостаточной активности против *S. aureus*.

Показания к назначению ЦС-III для приема внутрь (цефиксима и цефтибутена) ограничены и включают в себя случаи ступенчатой терапии после применения парентеральных ЦС-III, инфекции мочевыводящих путей (особенно у детей, беременных и кормящих), дыхательных путей (цефтибутен не рекомендован при возможной пневмококковой этиологии).

ЦС-IV применяют для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями (энтеробактериями — энтеробактером, цитробактером, серрацией и провиденцией, резистентными к ЦС-II–III из-за гиперпродукции хромосомных AmpC β-лактамаз; а также *P. aeruginosa*), в том числе пневмонии, осложненных инфекций мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекций (в сочетании с антианаэробными препаратами), при менингите, сепсисе и нейтропенической лихорадке.

Нежелательные лекарственные реакции

В целом цефалоспорины хорошо переносятся. Наиболее частая НЛР цефалоспоринов — аллергия (крапивница, кореполобная сыпь, лекарственная лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, ана-

филактический шок). Возможна перекрестная аллергия между цефалоспоридами и пенициллинами.

При приеме цефалоспоринов возможны гематологические реакции (лейкопения, гемолитическая анемия). Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемия со склонностью к кровотечениям и дисульфирамоподобный синдром (повышение чувствительности к алкоголю).

Со стороны ЖКТ могут отмечаться боли в животе, тошнота, рвота, диарея, описаны случаи развития псевдомембранозного колита, со стороны печени возможно обратимое повышение активности трансаминаз, возникновение холестаза и псевдохолелитиаза (при применении цефтриаксона).

При назначении цефалоспоринов парентерально могут возникать местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном, флебиты — при внутривенном введении.

Взаимодействие с другими ЛС

Цефалоспорины не рекомендуют смешивать с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе, необходимо четко следовать инструкциям производителя по использованию определенных растворителей. На всасывание цефалоспоринов для приема внутрь в кишечнике может влиять пища; одновременный прием антацидов снижает их всасывание, интервалы между приемом этих препаратов должны быть не менее 2 ч.

При сочетании ЦС с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функций почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений. Цефоперазон обладает дисульфирамоподобным эффектом, следовательно, недопустимо принимать алкоголь во время приема этого препарата.

29.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЗТРЕОНАМА

Единственный представитель монобактамов (моноциклических β-лактамов), применяемый в клинической практике. — азтреонам.

Фармакокинетика

Азтреонам вводят только парентерально. Он хорошо проникает в различные биологические жидкости, органы и ткани. Не подвергается метаболизму, выводится преимущественно почками (55–74%), $T_{1/2}$ составляет 1,5–2 ч, практически не изменяется при циррозе печени, а при почечной недостаточности увеличивается до 6–8 ч.

Азтреонам хорошо переносится. При применении азтреонама не отмечено аллергических реакций у пациентов с гиперчувствительностью немедленного типа к пенициллинам, но описаны редкие случаи перекрестной аллергии с цефтазидимом.

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы азтреонама.

Спектр активности

Азтреонам обладает узким спектром антимикробной активности — действует только на грамотрицательные аэробные бактерии: нейссерии, гемофилы, *M. catarrhalis*, энтеробактерии (*E. coli*, энтеробактеры, протей, клебсиеллы, серрации, провиденции и др.) и *P. aeruginosa*. Азтреонам не действует на грамположительные бактерии и анаэробы.

Показания к применению

Азтреонам применяют для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями, как альтернативу аминогликозидам. Его можно назначать в сочетании с пенициллинами и цефалоспоридами (кроме имипенема), аминогликозидами, фторхинолонами, линкозамидами, ванкомицином, метронидазолом.

29.5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАРБАПЕНЕМОВ

Карбапенемы, как пенициллины и цефалоспорины, содержат в своей структуре β -лактамное кольцо и благодаря этому входят в семейство β -лактамов. В России применяют два антибиотика из группы карбапенемов: имипенем и меропенем.

Фармакокинетика

Карбапенемы не всасываются при приеме внутрь. После парентерального введения быстро и в высокой концентрации распределя-

ются в жидкостях и тканях организма, включая ликвор. Выделяются почками путем гломерулярной фильтрации. Одной из особенностей имипенема считают его гидролиз в почках ферментом дегидропептидазой I, разрушающей 60–95% введенной дозы препарата. При этом концентрация активного препарата в моче недостаточна для эрадикации возбудителей при инфекциях мочевыводящих путей. Для снижения метаболизма имипенема в почках применяют ингибитор дегидропептидазы I — циластатин, обладающий сходным с имипенемом фармакокинетическим профилем. В настоящее время имипенем назначают в сочетании с циластатином (1:1) под торговым названием тиснам*. В отличие от имипенема меропенем стабилен к действию дегидропептидазы I.

Спектр активности

Карбапенемы обладают целым рядом микробиологических особенностей, выгодно отличающих их от других β -лактамов: наиболее широким спектром активности из всех β -лактамов; устойчивостью к действию плазмидных и хромосомных β -лактамаз; низкой частотой приобретенной резистентности; отсутствием перекрестной резистентности с пенициллинами и цефалоспориными.

Имипенем и меропенем обладают самым широким спектром активности из всех известных антибактериальных препаратов, который включает в себя подавляющее большинство клинически значимых аэробных и анаэробных бактериальных возбудителей.

В отношении грамотрицательных микроорганизмов меропенем более активен по сравнению с имипенемом. Однако меропенем менее активен, чем имипенем, в отношении грамположительных микроорганизмов. Карбапенемы высокоактивны в отношении пневмококков, в том числе пенициллинорезистентных штаммов, анаэробов, включая возбудителей интраабдоминальных инфекций.

Показания к применению

Широкий спектр антимикробной активности карбапенемов в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов делает их препаратами для эмпирической монотерапии тяжелых, угрожающих жизни инфекций.

- Нозокомиальные инфекции.
- Тяжелые инфекции полимикробной этиологии (особенно вызванные ассоциациями аэробов и анаэробов) мягких тканей, костей.
- Инфекции дыхательных путей.

- Инфекции брюшной полости и малого таза.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, при невозможности назначения фторхинолонов.
- Инфекции у пациентов с нейтропениями.
- Бактериальный менингит (только меропенем).
- При неэффективной эмпирической терапии тяжелых инфекций у пациентов, получавших другие антибиотики.

Имипенем и меропенем при назначении в одинаковых дозах обладают равной клинической эффективностью. Монотерапию карбапенемами считают такой же действенной, а в ряде случаев превосходящей по эффективности традиционно применяемые препараты и их сочетания.

Нежелательные лекарственные реакции

Карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития НЛР. Наиболее часто отмечают реакции в месте введения препаратов и со стороны ЖКТ: диарею, тошноту и рвоту. Диспепсические явления чаще возникают при назначении имипенема, следовательно, его следует вводить в виде длительной внутривенной капельной инфузии (0,5 г в течение 20–30 мин). При применении меропенема тошнота и рвота отмечаются реже, что позволяет вводить его внутривенно струйно.

У пациентов с аллергией на β -лактамы возможно развитие перекрестной аллергической реакции немедленного типа (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница) к карбапенемам.

В очень редких случаях при назначении имипенема отмечают повышение судорожной готовности, что может приводить к возникновению судорог у 0,2–1,5% тех пациентов, которые имеют определенные факторы риска (черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия; почечная недостаточность; пожилой возраст; превышение рекомендованных доз имипенема). Меропенем не влияет на порог судорожной готовности, что позволяет применять его для лечения менингита.

Взаимодействие с другими ЛС

При приготовлении растворов карбапенемов для парентерального введения следует использовать только рекомендованные производителями растворители. Недопустимо смешивать карбапенемы с другими препаратами в одной инфузионной системе.

Карбапенемы нельзя сочетать с другими β -лактамами (пенициллинами, цефалоспоринами и азтреонамом) из-за антагонизма.

При одновременном применении имипенема/циластатина с циклоспорином или теофиллином увеличивается риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительными нарушениями функций почек.

29.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Аминогликозиды — один из классов антибиотиков, давно применяемых в клинической практике. Несмотря на появление новых антибактериальных препаратов, они незаменимы при лечении ряда инфекций. Аминогликозиды имеют бактерицидные свойства. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 29-3).

Таблица 29-3. Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
	Нетилмицин	

Механизм действия

Аминогликозиды — бактерицидные антибиотики. Проникая через цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки и связываясь с 30S и 50S субъединицами бактериальных рибосом, аминогликозиды нарушают синтез белка бактериальной клетки. Таким образом, для развития антибактериального эффекта необходимо проникновение аминогликозидов внутрь бактерии. Этот процесс может нарушаться в анаэробной среде или при уменьшении pH, а назначение антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки, наоборот, усиливает антимикробный эффект аминогликозидов.

Фармакокинетика

К характерным особенностям фармакокинетики аминогликозидов относят:

- плохое всасывание из ЖКТ;
- быстрое достижение пиковой концентрации после внутривенного и внутримышечного введения;

- плохое проникновение в клетки (кроме внутреннего уха и коркового вещества почек);
- плохое проникновение в ЦНС и ткани глаза;
- хорошее распределение во внеклеточной жидкости, проникновение в полости и серозные жидкости организма;
- выраженный постантибиотический эффект, что позволяет назначать аминогликозиды один раз в сутки (кроме эндокардита, асцита, беременности);
- необходимость терапевтического лекарственного мониторинга;
- при беременности назначают только по строгим показаниям в случае невозможности применения других антибиотиков.

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому их вводят только парентерально (кроме неомицина). После внутримышечного введения препараты этой группы всасываются быстро и полностью. Максимальные (пиковые) концентрации достигаются через 30 мин после окончания внутривенной инфузии и через 0,5–1,5 ч после внутримышечного введения. Аминогликозиды не подвергаются биотрансформации.

Пиковые концентрации аминогликозидов индивидуальны у различных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния больного. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Однако при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкость. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Препараты этой группы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. Проницаемость мозговых оболочек при воспалении несколько увеличивается. У новорожденных в ликворе достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых. Аминогликозиды выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функций почек и сопутствующей патологии. У пациентов с лихо-

радкой она может увеличиваться, при снижении скорости фильтрации значительно замедляется. У пожилых пациентов в результате возрастного снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальными функциями почек составляет 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч, у детей — 2,5–4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрасть до 70 ч и более.

Правила дозирования

Для взрослых пациентов существует два режима парентерального назначения аминогликозидов: традиционный, когда их вводят 2–3 раза в сутки, и однократное введение всей суточной дозы.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать лечение препаратами этой группы. По данным многочисленных клинических исследований, эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов соответствует таковой при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы снижаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов нельзя использовать при лечении бактериального эндокардита.

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, состояние почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов необходимо рассчитывать на килограмм должствующей массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, пациентам с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, необходимо скорректировать дозу. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов дозу увеличивают на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях мочевыводящих путей — минимальные или средние дозы. Максимальные дозы не следует назначать пожилым пациентам.

У больных почечной недостаточностью дозы аминогликозидов должны быть снижены. Это достигают либо снижением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями.

Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от целого ряда факторов, для достижения максимального

клинического эффекта при одновременном снижении риска развития нежелательных реакций проводят терапевтический лекарственный мониторинг.

Спектр активности

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность против следующих возбудителей.

- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:
 - представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*);
 - неферментирующие грамотрицательные палочки (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*).
- Стафилококки, кроме метициллинорезистентных штаммов.
- Возбудители микобактериальных инфекций. Стрептомицин действует на *M. tuberculosis*, в то время как амикацин более активен против *M. avium* и других атипичных микобактерий.
- Стрептомицин и гентамицин действуют на некоторые штаммы энтерококков и стрептококков (обычно в сочетании с ингибиторами клеточной стенки).
- Стрептомицин активен против возбудителей особо опасных инфекций: чумы, туляремии, а также бруцеллеза.

Аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, облигатных анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*). Более того, резистентность *S. pneumoniae*, *S. maltophilia* и *B. cepacia* к аминогликозидам можно использовать при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны против гемофил, шигелл сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

Показания к применению

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также при лечении бактериального эндокардита. Показаниями к назначению аминогликозидов считают следующие состояния.

- Нозокомиальные пневмонии.
- Сепсис.
- Перитонит.
- Бактериальный эндокардит.

- Тяжелый пиелонефрит до идентификации возбудителя.
- Менингит, вызванный устойчивыми к β -лактамным антибиотикам грамотрицательными бактериями.
- Микобактериальные инфекции (туберкулез).
- Чума, туляремия (стрептомицин).
- Ожоги, язвы, дерматозы (местно).

Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяют только внутрь и местно.

Аминогликозиды нельзя назначать при лечении внебольничных пневмоний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков против основного возбудителя — пневмококка.

Применение аминогликозидов при лечении шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально) неэффективно, что обусловлено отсутствием действия против возбудителей, локализованных внутриклеточно.

Аминогликозиды не рекомендуют применять для лечения стафилококковых инфекций, поскольку существуют другие более эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не подходят для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

Нежелательные лекарственные реакции

К основным потенциальным НЛР аминогликозидов относят:

- нефротоксичность;
- ототоксичность и вестибулотоксичность;
- блокаду нервно-мышечного проведения.

Учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы и короткие курсы лечения могут уменьшить степень проявления нежелательных реакций.

Нефротоксический эффект может проявляться жаждой, значительным увеличением или уменьшением частоты мочеиспускания или количества мочи, снижением клубочковой фильтрации и увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови. Факторами риска нефротоксичности считают исходное нарушение функций почек, пожилой возраст, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицина В, полимиксина В, ванкомицина, петлевых диуретиков, циклоспорина).

Ототоксичность проявляется снижением слуха, шумом, звоном или ощущением «заложенности» в ушах. Факторами риска считают пожилую возраст, исходные нарушения слуха, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное назначение других ототоксичных препаратов.

Вестибулотоксичность проявляется нарушением координации движений, головокружением. Чаше развивается у пациентов пожилого возраста, при исходных вестибулярных расстройствах, на значении высоких доз, длительных курсах лечения.

Нервно-мышечная блокада проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), ботулизм, одновременное или предшествующее применение миорелаксантов, нарушение функций почек. Первая помощь: внутривенное введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Взаимодействие с другими ЛС

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β -лактамными антибиотиками и гепарином натрия, что обусловлено физико-химической несовместимостью этих препаратов.

Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость экскреции аминогликозидов.

Аминогликозиды обладают синергичным действием с β -лактамными антибиотиками. Усиление токсических эффектов отмечается при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании большого объема препаратов крови с цитратными консервантами.

Контроль безопасности применения

Аминогликозиды относят к препаратам, требующим проведения терапевтического лекарственного мониторинга, что обусловлено их высокой потенциальной токсичностью. НЛР обычно развиваются в том случае, когда минимальная сывороточная концентрация препарата в плазме длительно превышает порог токсического действия.

Нефротоксичность оценивают по клиническим и лабораторным признакам снижения функций почек.

- Уменьшение или увеличение количества мочи (проводят контроль суточного диуреза) или учащение мочеиспускания.
- Оценка концентрации креатинина и мочевины в плазме (по биохимическому анализу крови).
- Оценка скорости клубочковой фильтрации.

Ототоксичность и вестибулотоксичность оценивают по характерным жалобам на снижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах, головокружение, а также при проведении аудиометрии.

29.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЛИКОПЕПТИДОВ

Группа гликопептидов включает в себя два природных антибиотика — ванкомицин и тейкопланин. Возрастание интереса к гликопептидам обусловлено увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. При инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам, гликопептиды считают препаратами выбора.

Механизм действия

Гликопептиды обладают преимущественно бактериостатическим действием, механизм которого заключается в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий.

Фармакокинетика

Гликопептиды вводят только парентерально. Это обусловлено тем, что они практически не всасываются из ЖКТ. Биодоступность тейкопланина при внутримышечном введении — около 90%. Длительный период полувыведения тейкопланина (40–70 ч) позволяет назначать его 1 раз в сутки. Период полувыведения ванкомицина — 6–8 ч. Гликопептиды не подвергаются биотрансформации. Выводятся почками в неизменном виде; при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. Препараты этой группы не удаляются при гемодиализе.

Спектр активности

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококки (включая MRSA),

стрептококки, пневмококки (включая штаммы, резистентные к пенициллину), энтерококки, пептострептококки, листерии, коринсбактерии, клостридии (включая *C. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы резистентны к препаратам данной группы.

При исследовании *in vitro* выявлены некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности между препаратами: более высокая активность тейкопланина в отношении *S. aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S. pneumoniae*) и энтерококков; а ванкомицина — в отношении коагулазонегативных стафилококков.

В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA, VRSA) или к ванкомицину и тейкопланину (GISA).

В отделениях интенсивной терапии США в настоящее время вырос уровень резистентности *E. faecium* (VRE) к ванкомицину. Некоторые ванкомицинорезистентные штаммы энтерококков сохраняют чувствительность к тейкопланину.

Показания к применению

- Инфекции, вызванные MRSA.
- Стафилококковые инфекции при аллергии к β -лактамам.
- Тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *C. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*.
- Инфекционный эндокардит, вызванный зелеными стрептококками и *s. bovis* при аллергии к β -лактамам.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *E. faecalis* (в сочетании с гентамицином).
- Менингит, вызванный *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллинам.
- Эмпирическая терапия угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию:
 - инфекционный эндокардит трехстворчатого клапана или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);
 - катетерассоциированный сепсис;
 - посттравматический или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспорином III поколения или фторхинолоном);
 - перитонит при перитонеальном диализе;
 - фебрильная нейтропения (при неэффективности стартовой терапии).
- Внутрь — при антибиотикоассоциированной диарее, вызванной *C. difficile*.

• Профилактическое применение:

- периоперационная профилактика при ортопедических и кардиохирургических операциях с высокой частотой распространения MRSA или при аллергии на β -лактамы;
- профилактика эндокардита у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

Нежелательные лекарственные реакции

К основным НЛР гликопептидов относят:

- нефротоксичность (как правило, обратимую);
- ототоксичность;
- специфическое покраснение лица и верхней части туловища («синдром красного человека»);
- нейротоксичность;
- аллергические реакции.

Для контроля безопасности применения гликопептидов наряду с другими методами проводят терапевтический лекарственный мониторинг.

Абсолютным противопоказанием к применению гликопептидов считают гиперчувствительность.

Взаимодействие с другими ЛС

Приведены в табл. 29-4.

Таблица 29-4. Лекарственные взаимодействия гликопептидов

Препарат	Усиление эффекта и/или токсического действия
Местные анестетики	Риск гистаминовой реакции
Аминогликозиды, фуросемид, этакриновая кислота	Риск ото- и нефротоксичности
Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики	Риск нейротоксичности

29.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МАКРОЛИДОВ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В клинической практике применяют три группы

макролидов: 14-, 15- и 16-членные (в зависимости от числа атомов углерода в кольце) — табл. 29-5.

Таблица 29-5. Классификация макролидов

14-членные	15-членные	16-членные
Эритромицин, кларитромицин	Азитромицин	Спирамицин, джозамицин

Механизм действия

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки путем обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом. Макролиды обладают преимущественно бактериостатическим действием. Однако в высоких концентрациях они могут действовать бактерицидно на β -гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии.

Резистентность микрофлоры к макролидам

Приобретенная резистентность к макролидам может развиваться при модификации мишени на рибосомах, а также с помощью активного выталкивания (эффлюкс) препаратов из микробной клетки или бактериальной инактивации. При этом полная резистентность микроорганизмов к макролидам, как правило, носит перекрестный к 14- и 15-членным макролидам характер, исключение составляют 16-членные препараты.

Фармакокинетика

Характерные особенности фармакокинетики макролидов:

- влияние пищи на всасывание некоторых макролидов;
- достаточно высокая степень связывания с белками;
- хорошее проникновение в органы и ткани [кроме спинно-мозговой жидкости (СМЖ)];
- элиминация через печень.

Степень всасывания макролидов из ЖКТ зависит от вида препарата, его лекарственной формы и присутствия пищи. Пища существенно снижает биодоступность эритромицина, в меньшей степени других макролидов и практически не влияет на биодоступность кларитромицина и спирамицина. Макролиды относят к тканевым антибиотикам, следовательно, их пиковые концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов. Макролиды подвергаются биотрансформации в печени.

Препараты этой группы в различной степени связываются с белками плазмы: рокситромицин — более чем на 90%, спирамицин — менее чем на 20%. Макролиды хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации во многих органах и тканях (миндалины, придаточные пазухи носа, легкие, предстательная железа). При этом они хорошо проникают внутрь клеток и создают там высокие концентрации. Макролиды плохо проходят через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры. Они проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко. Метаболиты макролидов выделяются с желчью. Почечная экскреция составляет 5–10%. Период полувыведения различных препаратов колеблется от 1,5 (эритромицин) до 65 ч (азитромицин). При почечной недостаточности период полувыведения большинства макролидов не изменяется. При циррозе печени отмечается его значительное увеличение.

Спектр активности

- Макролиды характеризуются высокой активностью против грамположительных кокков, таких, как β -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), за исключением MRSA.
- Действуют на внутриклеточно расположенные микроорганизмы: хламидии (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*), микоплазмы (*M. pneumoniae*), уреаплазмы (*E. urealyticum*).
- Активны против возбудителя коклюша (*B. pertussis*), дифтерийной палочки (*C. diphtheriae*).
- Действуют на моракселлу (*M. catarrhalis*), легионеллы (*Legionella spp.*), кампилобактеры (*Campilobacter spp.*), листерии (*Listeria spp.*).
- Активны против хеликобактера (*H. pylori*).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин превосходит все другие макролиды по активности в отношении гемофильной палочки (*H. influenzae*). Кларитромицин по сравнению с другими макролидами более активен против хеликобактера (*H. pylori*) и атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae*). Спирамицин активен в отношении некоторых простейших (*T. gondii*, *Cryptosporidium spp.*).

Показания к применению

- Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).

- Инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз).
- Эрадикация *H. pylori* (кларитромицин).
- Болезнь легионеров.
- Ородентальные инфекции (периодонтит, периостит).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Токсоплазмоз (спирамицин).
- Кампилобактериальные инфекции у детей (эритромицин).
- Криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).
- Тяжелая угревая сыпь.
- Профилактика и лечение микобактериоза, вызванного *M. avium* у больных с ВИЧ (кларитромицин, азитромицин).

С профилактической целью макролиды применяют при:

- коклюше (для лиц, контактировавших с больными, — эритромицин);
- менингококковом менингите (спирамицин);
- ревматизме (при аллергии на пенициллин);
- малярии (азитромицин).

Нежелательные лекарственные реакции

Макролиды — одна из самых безопасных групп антибиотиков. Аллергические реакции возникают очень редко.

Эритромицин достаточно часто (у 30–35% пациентов) вызывает дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, обладает умеренной гепатотоксичностью (чаще всего это проявляется транзиторным повышением активности печеночных ферментов), может вызывать холестатический гепатит. Также эритромицин может вызывать нарушения сердечного ритма, удлинять интервал $Q-T$ (обычно у пациентов с заболеваниями сердца при совместном приеме с другими препаратами, удлиняющими интервал $Q-T$).

Другие макролиды переносятся значительно лучше. При внутривенном введении могут возникать тромбофлебиты, обусловленные местно-раздражающим действием.

Противопоказания

Макролиды противопоказаны пациентам с гиперчувствительностью. При беременности не рекомендуют применять кларитромицин, рокситромицин. Кормящим женщинам не следует назначать спирамицин и mideкамицин (эти препараты проникают в грудное молоко). Безопасность применения у детей до 6 мес не определена для кларитро-

мицина. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) увеличивается период полувыведения кларитромицина и рокситромицина. При заболеваниях печени с осторожностью следует применять эритромицин, рокситромицин и джозамицин, а при тяжелых заболеваниях печени дозу кларитромицина снижают.

Растворы эритромицина, кларитромицина и спирамицина обладают выраженным местно-раздражающим действием, и их следует вводить внутривенно медленно. Макролиды нельзя вводить внутривенно струйно и внутримышечно.

Взаимодействие с другими ЛС

Взаимодействие макролидов с другими ЛС основано на ингибировании активности микросомальных ферментов печени (система цитохрома Р-450). По степени ингибирования макролиды распределяются в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > азитромицин > спирамицин.

Большое значение имеет взаимодействие эритромицина и кларитромицина с непрямыми антикоагулянтами (варфарином), теофиллином, противосудорожными препаратами (карбамазепином, вальпроевой кислотой), циклоспорином, в результате которого повышается риск развития нежелательных реакций (например, кровотечений при назначении макролидов с варфарином, нарушений сердечного ритма при взаимодействии макролидов и теофиллина). Сочетание макролидов (кроме спирамицина) с цизапридом® очень опасно из-за высокого риска развития тяжелых желудочковых аритмий. Антациды замедляют всасывание макролидов из ЖКТ.

29.9. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛИНКОЗАМИДОВ

Группа линкозамидов представлена природным антибиотиком линкомицином и его полусинтетическим аналогом клиндамицином, который имеет более высокую активность *in vitro*. Спектр антимикробной активности этих препаратов достаточно узкий. Их назначают преимущественно в качестве препаратов второго ряда при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, а также выявлении неспорообразующей анаэробной флоры, включая *B. fragilis*. Отмечена быстро развивающаяся, перекрестная с макролидами резистентность стафилококков к обоим препаратам.

Механизм действия

Бактериостатический эффект обусловлен ингибированием синтеза белка на рибосомах. Бактерицидный эффект может проявиться при высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов.

Фармакокинетика

Особенности фармакокинетики линкозамидов:

- хорошая биодоступность (пища не влияет на всасывание);
- хорошее проникновение в органы и ткани (особенно в костную и полость абсцессов);
- элиминация преимущественно через ЖКТ и печень.

Клиндамицин лучше всасывается из ЖКТ. Его биодоступность составляет 90%, причем не зависит от пищи, в то время как биодоступность линкомицина — всего 30%, а в присутствии пищи снижается до 5%. Препараты подвергаются биотрансформации в печени. Хорошо проникают в различные ткани и органы. Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном отделяемом, костях, желчи. Проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ. Выводятся преимущественно через ЖКТ, с мочой экскретируется 10–30% принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет 4–6 ч, клиндамицина — несколько меньше. Эти величины при почечной недостаточности не изменяются, но могут значительно возрастать при тяжелой патологии печени.

Спектр активности

Наиболее чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы — пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B. fragilis*). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших — токсоплазма, пневмоциста, *P. falciparum*.

Показания к применению

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.
- Инфекции костей и суставов.
- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы.

- Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.
- Хлорохинорезистентная тропическая малярия, вызываемая *P. falciparum* (только клиндамицин в сочетании с хинином).
- Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).

При тяжелых инфекциях линкосамиды необходимо комбинировать с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды).

Нежелательные лекарственные реакции

Наиболее неблагоприятной НЛР считают развитие псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*, проявляющегося кровавой диареей, болями в животе, лихорадкой. Псевдомембранозный колит — потенциально смертельное заболевание. Возможно также развитие нейтропении, гиперчувствительности, гепатотоксического действия на плод.

Противопоказания

- Заболевания ЖКТ в анамнезе — неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков.
- Повышенная чувствительность к линкозамидам или доксорубицину.
- При терминальной почечной или печеночной недостаточности необходимо снизить дозу.
- Беременность, лактация.

Взаимодействие с другими ЛС

Приведены в табл. 29-6.

Таблица 29-6. Лекарственные взаимодействия линкозаминов

Препараты	Усиление эффекта и/или токсического действия	Снижение эффекта
Ингаляционные наркотические средства или миорелаксанты	Нервно-мышечная блокада: мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады необходимы антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид	—

Окончание табл. 29-6

Препараты	Усиление эффекта и/или токсического действия	Снижение эффекта
Опиоидные анальгетики	Угнетение дыхания вплоть до апноэ	—
Каолин- и аттапульгит-содержащие противодиарейные препараты		Снижают всасывание линкозамидов в ЖКТ, необходимы интервалы 3–4 ч между приемами препаратов
Хлорамфеникол или макролиды		Антагонизм

29.10. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

К группе тетрациклинов относят природный антибиотик тетрациклин и полусинтетический препарат доксициклин.

Общие свойства антибиотиков этой группы:

- бактериостатическое действие;
- широкий спектр активности, но высокий уровень вторичной резистентности многих бактерий;
- перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы;
- высокая частота НЛР.

Механизм действия

Тетрациклины угнетают синтез белка, связываясь с 30S-субъединицей бактериальных рибосом.

Фармакокинетика

Биодоступность доксициклина составляет 90–100% и практически не зависит от пищи. Биодоступность тетрациклина при приеме натощак — 75%, а при приеме с пищей снижается в 2 раза. Максимальная концентрация препаратов в сыворотке крови достигается через 1–3 ч после приема внутрь. Метаболизм тетрациклинов осуществляется в печени. Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма. Доксициклин, по сравнению с тетрациклином, создает более высокие тканевые концентрации. Концентрация в СМЖ составляет 10–25% таковой в сыворотке крови, в желчи — в 5–20 раз

выше, чем в крови. Препараты этой группы проникают через плаценту и в грудное молоко в высоких концентрациях. Тетрациклин преимущественно выводится почками, при почечной недостаточности его экскреция значительно замедляется. Доксициклин, в отличие от тетрациклина, имеет более высокую липофильность и выводится не только почками, но и через ЖКТ, причем у пациентов с почечной недостаточностью этот путь становится основным. Доксициклин имеет более длительный период полувыведения (15–24 ч), чем тетрациклин (8 ч).

Спектр антимикробной активности

Включает в себя грамположительные кокки (в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, стрептококков и большинства стафилококков); грамположительные палочки (листерии, возбудители сибирской язвы); грамотрицательные бактерии (иерсинии, кампилобактеры, бруцеллы, гемофилы, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии; многие штаммы *E. coli*, сальмонелл и шигелл устойчивы); анаэробы (кlostридии, кроме *C. difficile*; фузобактерии); спирохеты, риккетсии, хламидии, микоплазмы, актиномицеты. Доксициклин активен в отношении малярийного плазмодия.

Показания к применению

- Инфекции, передающиеся половым путем — хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз (доксициклин);
- Инфекции желчевыводящих путей.
- Ородентальные инфекции — периодонтит (доксициклин).
- Иерсиниоз (доксициклин).
- Эрадикация *H. pylori* (тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).
- Угревая сыпь, при неэффективности местного лечения (доксициклин).
- Сифилис (при аллергии к β -лактамам).
- Риккетсиозы.
- Особо опасные инфекции: чума (в сочетании со стрептомицином), холера (доксициклин).
- Зоонозные инфекции: болезнь Лайма, лептоспироз, бруцеллез, туляремия (в сочетании со стрептомицином).

Кроме того, доксициклин рассматривают как препарат резерва при инфекциях верхних (синусит) и нижних (бронхит, внебольничная пневмония) дыхательных путей.

Нежелательные лекарственные реакции

- Аллергические реакции.
- Общее катаболическое действие, угнетение белкового обмена, гиперазотемия.
- Диспепсические расстройства, эрозии пищевода.
- Суперинфекции, включая кандидоз ЖКТ и влагалища.
- У детей — нарушение образования костной и зубной ткани: дисколорация (изменение окраски) зубов, дефекты эмали, замедленные линейного роста костей.
- Фотодерматит (чаще при приеме доксициклина).
- Гепатотоксичность, вплоть до некрозов печени (особенно при нарушении функций печени и быстром внутривенном введении).
- Повышение внутричерепного давления при длительном приеме.

Противопоказания

Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

Взаимодействия с другими ЛС

Пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина (но не доксициклина). Это обусловлено тем, что при взаимодействии с катионами Ca^{2+} , Mg^{+} , Al^{3+} , которые содержатся в пище, особенно в молочных продуктах, а в антацидах образуются нерастворимые хелатные соединения.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты ускоряют метаболизм доксициклина в печени и почти в 2 раза укорачивают его период полувыведения. Аналогичная картина может отмечаться у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

29.11. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛА

Хлорамфеникол имеет широкий спектр активности. На пневмококк, менингококк и гемофильную палочку действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору бактериостатически. Применение хлорамфеникола ограничено из-за его способности вызывать тяжелые нежелательные реакции (в первую очередь — гематологические) и вторичной резистентности многих возбудителей.

Механизм действия

Бактериостатическое действие хлорамфеникола обусловлено его обратимым взаимодействием с 50S-субъединицей рибосом, в результате чего нарушается синтез белка.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 70–80% и не зависит от пищи. Препарат подвергается биотрансформации в печени. Хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ, гематоофтальмический барьер, создает высокие концентрации в ткани мозга, бронхиальном секрете, желчи. Выделяется через почки преимущественно в неактивном состоянии, и при почечной недостаточности дозу можно не снижать. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 1,5–3,5 ч, у детей — 3–6,5 ч.

Спектр антимикробной активности

Грамположительные кокки: стрептококки, включая пневмококки (кроме пенициллинорезистентных); стафилококки (многие штаммы устойчивы); энтерококки. Грамотрицательные кокки: менингококки, гонококки, моракселла. Грамотрицательные палочки: гемофильная (включая ампициллинорезистентные штаммы), кишечная, сальмонеллы, шигеллы, бруцеллы, иерсинии. Следует учитывать, что в России 50–90% шигелл и более 10% сальмонелл устойчивы к препаратам этой группы. Риккетсии. Анаэробы: клостридии, анаэробные кокки, бактероиды (включая *B. fragilis*).

Показания к применению

Учитывая высокую частоту и опасность нежелательных реакций, при всех приведенных ниже показаниях хлорамфеникол рассматривают как резервный антибиотик.

- Бактериальный менингит.
- Абсцесс мозга.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции.
- Генерализованные формы сальмонеллеза.
- Брюшной тиф.
- Риккетсиоз.
- Газовая гангрена.

Нежелательные лекарственные реакции

- Гематотоксическое действие:

- обратимое — ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия.
- необратимое — потенциально фатальная апластическая анемия. Встречается редко (1 случай на 10 000–40 000 больных), может развиваться через 6–8 нед после отмены препарата, при однократном приеме и даже местном применении. Угнетение кроветворения — самая серьезная НЛР хлорамфеникола. Таким образом, этот препарат применяют только в случае, если потенциальная польза от назначения превышает риск развития апластической анемии.
- «Серый» синдром: у новорожденных препарат кумулируется и оказывает кардиотоксическое действие, что ведет к развитию коллапса, сердечной недостаточности. При этом кожа приобретает серый оттенок.
- Гепатотоксическое действие.
- Нейротоксическое действие: поражение зрительного нерва, периферические полинейропатии.
- Диспепсические расстройства.

29.12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ХИНОЛОНОВ И ФТОРХИНОЛОНОВ

Хинолоны — синтетические антибактериальные препараты, разделены на четыре поколения, причем три последних имеют свойства фторированных (фторхинолоны) (табл. 29-7).

Таблица 29-7. Классификация хинолонов

I поколение (хинолоны)	II поколение	III поколение	IV поколение
Налидик- совая кислота	Ципрофло- ксацин, норфлок- сацин	Левифлоксацин, спарфлоксацин	Моксифлоксацин, клинафлоксацин [®]

Хинолоны I поколения имеют узкий спектр активности, и многие из них (оксалиновая кислота, пипемидовая кислота) в настоящее время утратили свое значение. Фторхинолоны характеризуются значительно более широким антимикробным спектром, высокой бактерицидной активностью, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации.

Механизм действия

Хинолоны обладают бактерицидным действием, инактивируя ферменты ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК микробной клетки.

Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются из ЖКТ; пища может замедлить этот процесс, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Степень метаболизма препаратов данной группы в печени зависит от вида препарата: наиболее активно подвергается биотрансформации налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пефлоксацин, наименее — пипемидовая кислота, офлоксацин и ломефлоксацин. Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, многих органах и тканях, создавая при этом терапевтически значимые концентрации в моче. Фторхинолоны характеризуются большим объемом распределения, создают высокие концентрации во многих органах и тканях, проникают внутрь клеток. Наиболее высокие тканевые концентрации создают офлоксацин и ломефлоксацин, наименьшие — норфлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин проникают через ГЭБ, выводятся из организма преимущественно почками, частично с желчью. При нарушении функций почек выведение препаратов замедляется, особенно офлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелой печеночной недостаточности необходима коррекция дозы пефлоксацина. При проведении гемодиализа фторхинолоны удаляются из крови в незначительных количествах (10–30%).

Спектр активности

Для хинолонов характерно действие на грамотрицательные бактерии — кишечную палочку (*E. coli*), шигеллы, сальмонеллы, протей (*Proteus spp.*), клебсиеллу (*Klebsiella spp.*). Как было отмечено выше, фторхинолоны характеризуются более широким спектром активности, к ним чувствительны:

- стафилококки (в том числе PRSA и некоторые MRSA);
- грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *M. catarrhalis*);
- грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактер, клеб-

сиелла, серрация, провиденция, цитробактер, морганелла), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), а также кампилобактеры и легионеллы, *M. tuberculosis*.

Микробиологические особенности хинолонов II поколения

- Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы.
- Не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Микробиологические особенности хинолонов III поколения

Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков, включая пенициллинорезистентные, и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

Микробиологические особенности хинолонов IV поколения

- По антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей хинолоны превосходят предшествующие поколения.
- Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.).

Показания к применению

- Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония).
- Инфекции желчевыводящих путей.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Простатит.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.
- Гонорея.
- Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин — как препараты II ряда).

Нежелательные лекарственные реакции

Для хинолонов в большей степени характерны:

- диспепсические расстройства;
- цитопении;
- гемолитическая анемия;
- возбуждение ЦНС (понижение судорожного порога);
- гепатотоксичность.

Для фторхинолонов характерны:

- торможение развития хрящевой ткани (противопоказаны беременным и кормящим); у детей можно применять только по особым показаниям;
- удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий;
- фотодерматиты;
- влияние на ЦНС — в некоторых случаях вызывают судороги, психозы, галлюцинации;
- редко возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий).

Противопоказания

Для всех хинолонов:

- аллергические реакции на препараты группы хинолонов;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения:

- тяжелые нарушения функций печени и почек;
- тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для хинолонов II–IV поколения:

- детский возраст;
- кормление грудью.

Применение фторхинолонов не рекомендовано в период формирования костно-суставной системы. Однако не исключается возможность их назначения по жизненным показаниям.

У пожилых пациентов увеличивается риск разрывов сухожилий, особенно при одновременном приеме глюкокортикоидов.

Взаимодействие с другими ЛС

Хинолоны I поколения не следует сочетать с нитрофуранами (снижается эффект).

Всасывание фторхинолонов ухудшается при одновременном приеме антацидов, препаратов, содержащих кальций или алюминий, железо, сукральфат.

Фторхинолоны (особенно цiproфлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин) могут ингибировать метаболизм теофиллина в печени и повышать его концентрацию в крови.

При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

29.13. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НИТРОИМИДАЗОЛОВ

Группа нитроимидазолов представлена синтетическими препаратами (метронидазол, тинидазол, орнидазол) с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших.

Механизм действия

Нитроимидазолы избирательно воздействуют на микроорганизмы, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Фармакокинетика

Хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность (более 80%) не зависит от приема пищи. Нитроимидазолы подвергаются биотрансформации в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Хорошо распределяются, проходят через гематоэнцефалический (создавая высокие концентрации в ликворе и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, выделяются со слюной и желудочным соком. Выводятся из организма почками — 60–80% от принятой дозы, примерно 20% в неизменном виде; со стулом — до 15%. При повторных введениях возможна кумуляция. Период полувыведения составляет от 6 до 14 ч, в зависимости от препарата, при почечной недостаточности не изменяется. У новорожденных может возрастать до суток.

Спектр активности

Большинство анаэробов — бактероиды (включая *B. fragilis*), клостридии (включая *C. difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *P. niger*, *G. vaginalis* чувствительны к препаратам этой группы. Устойчив только *P. acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *B. coli*, *Leishmania spp.*), а также *H. pylori*.

Показания к применению

- Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:
 - кожи, мягких тканей, костей, суставов;

- верхних и нижних дыхательных путей (синусит, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцесс легкого);
- ЦНС (менингит, абсцесс мозга);
- интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
- псевдомембранозный колит;
- Протозойные инфекции: трихомоноз, лямблиоз, балантидиаз, амёбная дизентерия и внекишечный амёбиоз (амёбный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга).
- Эрадикация *H. pylori*.
- Периоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах.

Нежелательные лекарственные реакции

К основным нежелательным лекарственным реакциям нитроимидазолов относят:

- диспепсический синдром;
- нейротоксичность;
- гематотоксичность (нейтропения);
- гепатотоксичность (особенно при исходной патологии печени)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к нитроимидазолам.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Первый триместр беременности.

Применение нитроимидазолов в период грудного вскармливания не рекомендовано — концентрации метронидазола и его метаболитов в плазме крови ребенка составляют 10–20% от концентраций в крови матери.

Взаимодействие с другими ЛС

Показано в табл. 29-8.

29.14. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КО-ТРИМОКСАЗОЛА

Ко-тримоксазол принадлежит к группе антифолатов, — препаратов, нарушающих метаболизм фолиевой кислоты, которая синтезируется микроорганизмами и необходима для образования нуклеиновых

Таблица 29-8. Лекарственные взаимодействия нитроимидазолов

Препарат	Усиление эффекта и/или токсического действия	Снижение эффекта
Нитроимидазолы	Нарушается метаболизм алкоголя и возникает дисульфирамоподобная реакция	—
Нитроимидазолы	Усиление эффекта прямых антикоагулянтов	—
Фенобарбитал, рифампицин и другие индукторы	—	Эффект нитроимидазолов находится в связи с индукцией ферментов
Циметидин и другие ингибиторы	Эффект нитроимидазолов находится в связи с ингибированием ферментов	—

кислот и белков. Представляет собой сочетание пяти частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и одной части триметоприма. Обладает бактерицидным действием.

Механизм действия

Механизм действия сульфаниламидного компонента обусловлен сходностью его структуры с парааминобензойной кислотой, одной из составных частей фолиевой кислоты, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот. Триметоприм, являясь структурным аналогом птеридиновой части фолиевой кислоты, нарушает следующий этап синтеза нуклеиновых кислот. Таким образом, проявляется синергизм между двумя компонентами ко-тримоксазола.

Фармакокинетика

Ко-тримоксазол хорошо всасывается при приеме внутрь. Биодоступность составляет 90–100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч. Частично расщепляется в печени. Проникает через многие тканевые барьеры. Связь компонентов (триметоприм и сульфаметоксазол) с белками плазмы крови составляет 45 и 66% соответственно. Препарат экскретируется с мочой, преимущественно в неизменном виде. Периоды полувыведения обоих компонентов составляют 10–12 ч. Кумуляция ко-тримоксазола возможна при почечной недостаточности.

Спектр активности

Ко-тримоксазол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных кокков: стафилококков (включая некоторые метициллинорезистентные стафилококки), пневмококков, менингококков, моракселлы, энтеробактерий (*E. coli*, протей, шигеллы, сальмонеллы); *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), пневмоцист, токсоплазм и ряда других микроорганизмов.

К ко-тримоксазолу устойчивы энтерококки, синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, бледные спирохеты и анаэробы.

Показания к применению

- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников. Однако большинство шигелл и сальмонелл резистентны к ко-тримоксазолу.
- Инфекции мочевыводящих путей: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит.
- Стафилококковые инфекции.
- Пневмоцистная пневмония у больных СПИДом (лечение и профилактика).
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Бруцеллез.

Нежелательные лекарственные реакции

Обусловлены компонентами препарата. Наиболее тяжелые реакции развиваются на сульфаниламидный компонент. Триметоприм переносится значительно лучше. Аллергические реакции проявляются в виде синдрома Лайелла и Стивенса—Джонсона, для которых характерно появление пузырей на коже и слизистых оболочках, выраженная интоксикация. Могут отмечаться диспепсические явления (тошнота, рвота) и диарея. Реже возникают гепатотоксические и гематотоксические реакции (гемолитическая анемия, тромбоцитопения). Чаще всего — у 45–65% пациентов появляются сыпь и лейкопения.

Противопоказания

- Аллергия на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфанилмочевины.
- Возраст до 2 мес.

- Беременность (особенно в I и III триместре). Конкуренция сульфаметоксазола с билирубином за связывание с белками плазмы и высокие концентрации свободного сульфаметоксазола повышают риск развития ядерной желтухи у новорожденных. Проникая в грудное молоко, сульфаметоксазол может вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты. Допустимо применение ко-тримоксазола у детей с 4–6 нед, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Тяжелая почечная недостаточность. Ко-тримоксазол не следует применять при клиренсе креатинина <15 мл/мин.
- Тяжелые нарушения функций печени.
- Мегалобластическая анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

Взаимодействие с другими ЛС

Показано в таблице 29-9.

Таблица 29-9. Лекарственные взаимодействия ко-тримоксазола

Усиление токсического действия	Снижение эффекта
Непрямые антикоагулянты, НПВС (салицилаты, индометацин), противосудорожные средства (фенитоин), противодиабетические средства для приема внутрь, антиметаболиты (метотрексат) — вытеснение их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма; меркаптопурип, метотрексат, азатиоприн — усиление гематотоксического действия	Пероральные контрацептивы (ослабление контрацептивного действия), циклоспорин (усиление метаболизма); пенициллины (ослабление бактерицидного эффекта)

29.15. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Множество препаратов, отличающихся по происхождению, химической структуре и механизму действия, обладают активностью в отношении *M. tuberculosis*. В основе современной классификации противотуберкулезных препаратов (ПТП) лежит эффективность и переносимость. ПТП разделяют на:

- препараты первого ряда (изониазид, рифампицин, пирразинамид, стрептомицин, этамбутол);

– препараты второго ряда (этионамид, капреомицин, канамицин, амикацин, рифабутин, пипрофлоксацин, офлоксацин, респираторные фторхинолоны — моксифлоксацин).

Классификация Международного союза борьбы с туберкулезом основана на распределении препаратов по эффективности:

- препараты высокой эффективности — изониазид, рифампицин;
- препараты средней эффективности — стрептомицин, канамицин, виомицин, этионамид, пиразинамид;
- препараты низкой эффективности — аминосалициловая кислота (ПАСК*).

Лечение туберкулеза — длительный процесс, продолжающийся не менее 6 мес и требующий назначения нескольких препаратов.

Основными принципами лечения туберкулеза считают:

- длительную поддерживающую терапию;
- назначение, как минимум, двух ПТП высокой эффективности;
- обеспечение регулярного приема препаратов.

Пренебрежение этими принципами приводит к развитию полирезистентных форм туберкулеза.

Для лечения впервые выявленного туберкулеза применяют изониазид и рифампицин, а сочетание с ними еще трех препаратов — пиразинамида, стрептомицина и этамбутола — позволяет добиться излечения большинства пациентов. Созданы комбинированные ПТП, представляющие собой различные сочетания препаратов I ряда.

Препараты II ряда, или резервные, применяют для лечения полирезистентного туберкулеза. Форма туберкулеза, тяжесть его течения, характер предыдущего лечения, чувствительность *M. tuberculosis* и переносимость ПТП пациентами определяют выбор препаратов и длительность их применения.

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты

В качестве ПТП применяют следующие производные гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК): изониазид, фтивазид, метазид, опиниазид.

Изониазид

Основной препарат для лечения активного туберкулеза любой локализации и его химиопрофилактики.

Механизм действия: угнетает синтез миколоевой кислоты в клеточной стенке *M. tuberculosis*. Бактерицидное действие проявляется на размножающихся, а бактериостатическое — на покоящихся микобактериях. Резистентность при монотерапии изониазидом развивается в 70%.

Фармакокинетика. Изониазид хорошо всасывается из ЖКТ, высокие концентрации в крови достигаются через 1–3 ч после приема внутрь. Хорошо проникает в клетки и во все физиологические жидкости, в том числе плевральную, спинномозговую, асцитическую. Биотрансформируется в печени, скорость инактивации детерминирована системой цитохрома Р-450. Различают «быстрые инактиваторы», имеющие период полувыведения менее 65 мин и «медленные инактиваторы» с периодом полувыведения более 170 мин. Экскреция осуществляется почками.

Спектр активности: самый эффективный из препаратов ряда ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза, как у взрослых, так и у детей. Значительно ниже активность в отношении некоторых атипичных микобактерий (*M. kansasii*).

НЛР. Печень: гепатотоксичность, вплоть до изониазидассоциированного гепатита. Факторы риска: «медленные инактиваторы», прием алкоголя во время лечения, снижение функции печени. Меры профилактики: контроль активности трансаминаз (два раза в первый месяц, а затем ежемесячно).

Нервная система: периферические полинейропатии, неврит или атрофия зрительного нерва, мышечные подергивания и генерализованные судороги, нарушения чувствительности, энцефалопатия, интоксикационный психоз. Меры профилактики: обязательный прием пиридоксина в суточной дозе 60–100 мг. Эндокринная система: гинекомастия у мужчин, дисменорея у женщин, «кушингоид», гипергликемия. Аллергические реакции: сыпь, лихорадка. ЖКТ: дискомфорт в животе. Сердечно-сосудистая система: АГ, усиление ишемии миокарда у пожилых пациентов. Местные реакции: флебиты при внутривенном введении.

Во время беременности изониазид проникает через плаценту и может вызвать задержку психомоторного развития ребенка, возникновение миеломенингоцеле и гидроцефалии, геморагий (при гиповитаминозе К). Концентрация в материнском молоке соответствует плазменной, и у ребенка возможно развитие гепатита и периферических невритов. Период полувыведения изониазида у новорожденных увеличен.

Нарушение функций почек повышает риск токсичности (клиренс креатинина меньше 10 мл/мин).

Меры помощи при острой передозировке (тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома, судороги) включают в себя промывание желудка, проведение ИВЛ, внутривенное назначение барбитуратов короткого действия, пиридоксина, осмотических диуретиков; натрия бикарбоната при развитии метаболического ацидоза.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, эпилепсия, тяжелые психозы, склонность к судорожным припадкам, полиомиелит в анамнезе, токсические гепатиты в анамнезе при приеме препаратов ГИНК, острая печеночная и почечная недостаточность, выраженный атеросклероз.

Взаимодействие с другими ЛС. Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями изониазида и стрептомицина. Это обусловлено тем, что при одновременном их введении выделение с мочой замедляется. Рифампицин увеличивает риск гепатотоксичности.

Рифампицины

Рифампицин (ПТП I ряда) и рифабутин (ПТП II ряда) обладают широким спектром антимикробной активности.

Рифампицин

Полусинтетическое производное природного рифамицина SV. Его эффективно применяют не только как противотуберкулезный препарат, но и при атипичных микобактериозах, тяжелых формах некоторых других инфекций, когда лечение другими антибиотиками неэффективно.

Механизм действия: специфический ингибитор синтеза РНК.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пик концентрации в крови отмечается через 2 ч. Пища снижает биодоступность. Фармакокинетические показатели более стабильны при одномоментном приеме всей суточной дозы и курсе лечения более 10–14 сут. Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, в почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при туберкулезном менингите обнаруживается в ликворе в эффективных концентрациях. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Подвергается био-

трансформации с образованием активного метаболита. Выводится из организма с желчью и мочой; с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. $T_{1/2}$ — 1–4 ч.

Спектр активности широкий. Бактерицидное действие наиболее выражено против микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных типов, грамположительных кокков (метициллинрезистентных стафилококков, а также множественнорезистентных пневмококков), грамотрицательных кокков — *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе β -лактамазообразующие). Однако последние в процессе лечения быстро приобретают резистентность.

Рифампицин активен в отношении *H. influenzae* (в том числе резистентных к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *F. tularensis*, легионелл, риккетсий.

Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* умеренно чувствительны только некоторые штаммы *E. coli* и *P. mirabilis*.

Среди анаэробов чувствительны клостридии (включая *C. difficile*) и бактероиды (включая некоторые штаммы *B. fragilis*).

Показания к применению.

- Туберкулез (необходимо сочетание с другими ПТП из-за быстрого развития устойчивости).
- Профилактика и лечение атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных пациентов (в сочетании с азитромицином, ципрофлоксацином).
- Лепра (в сочетании с клофазимином, дапсоном, этионамидом).
- Тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные MRSA (в сочетании с фузидовой кислотой, оксациллином, ванкомицином).
- Легионеллез (в сочетании с макролидами).

Для сохранения рифампицина в резерве как основного противотуберкулезного препарата, профилактики менингита у носителей менингококка, а также для профилактики инфекций, вызванных *H. influenzae* типа В, вопрос о назначении рифампицина каждый раз необходимо решать индивидуально.

НПР. ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные). Печень: повышение активности трансаминаз; концентрации билирубина в крови; редко — лекарственный гепатит. Факторы риска: алкоголизм, заболевания печени, сочетание с другими туберкулостатиками. Гепатотоксичность чаще проявляется у быстрых ацетиляторов. Алкоголизм повышает риск гепатотоксичности. Новорожденным и недоношенным препарат назначают только

по жизненным показаниям из-за возрастной незрелости ферментных систем печени, а у пожилых людей — из-за возможных возрастных изменений функций печени.

Аллергические реакции носят перекрестный характер с рифабутином: сыпь, эозинофилия, отек Квинке; кожный синдром (в начале лечения), проявляющийся покраснением, зудом кожи лица и головы, слезотечением. Гриппоподобный синдром: головная боль, лихорадка, боли в костях (чаще развивается при нерегулярном приеме). Гематологические реакции: тромбоцитопеническая пурпура (иногда с кровотечением при интермиттирующей терапии); нейтропения (чаще у пациентов, получающих рифампицин в сочетании с пиразинамидом и изониазидом). Почки: обратимая почечная недостаточность, чаще в ассоциации с гепатоцеллюлярными нарушениями. Красное окрашивание мочи, мокроты, слюны, слез, контактных линз (эти реакции безвредны, становятся результатом ярко-оранжевого цвета препарата).

Противопоказания: непереносимость и тяжелые заболевания печени. Терапобезопасность — при беременности, лактации назначают только по жизненным показаниям.

Взаимодействия с другими ЛС. Рифампицин — индуктор микросомальных ферментов системы цитохрома P-450.

- Ослабляет эффект непрямых антикоагулянтов, оральных контрацептивов, глюкокортикоидов.
- Снижает концентрацию в крови и укорачивает действие оральных антидиабетических средств; дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоназола, итраконазола, в меньшей степени — флуконазола.

Пиразинамид снижает концентрацию рифампицина в крови в результате воздействия на его печеночный или почечный клиренс.

Комбинированные противотуберкулезные препараты

На основании рекомендованных ВОЗ протоколов применения курсов краткосрочной химиотерапии, имеющих две фазы лечения — начальную и фазу продолжения, были предложены комбинированные препараты. Они включают в себя различные сочетания препаратов I ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида. Наиболее оптимальны эти препараты при амбулаторном лечении и для пациентов с низкой комплаентностью.

Целесообразность сочетания рифампицина, изониазида и пирозинамида объясняется обеспечением бактерицидного и стерилизующего эффекта в зоне туберкулезного воспаления пораженного органа в начальной фазе краткосрочной химиотерапии.

При приеме комбинированных ПТП необходимо помнить о возможности суммирования нежелательных реакций.

Комбинированные ПТП следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, СД, пожилым людям. В процессе лечения необходим контроль функций печени и зрения, концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вирусы — мельчайшие внутриклеточные паразиты. Центральная часть вируса состоит из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), оболочка — белковая, иногда в сочетании с липидами. Воспроизведение вируса возможно только в клетках организма-хозяина. Это обусловлено тем, что для своего размножения (репликации) вирусы используют метаболические и ферментные системы клеток макроорганизма. Размеры вирусов не позволяют различить их в световом микроскопе, но, как и другие чужеродные агенты, вирусы стимулируют выработку антител (иммуноглобулины) в организме хозяина, что используют для проведения серологической диагностики.

Вирусы, поражающие людей, распространяются самим человеком при выделении через дыхательные пути (грипп) или с фекалиями (гепатит А). Ряд тяжелых вирусных инфекций (гепатит В и С, ВИЧ-инфекция) распространяются половым путем и с кровью. Для многих вирусных инфекций характерен длительный инкубационный период.

Некоторым вирусам свойственна онкогенность, например вирус Эпштейна–Барр ассоциируется с развитием лимфомы, вирус папилломы человека — рака половых органов, вирус гепатита С — печеночно-клеточного рака.

Диагностика.

- Путем выявления нуклеиновой кислоты вируса методом ПЦР. Это наиболее чувствительный и специфичный из способов диагностики, но его можно применять только в период активной репликации вирусных частиц в организме.
- Серологические методы, основанные на выявлении антител к вирусам (обладают меньшей чувствительностью, чем ПЦР).
- Выявление вирусов путем заражения культур клеток (в практической медицине не используется).

В настоящее время в клиническую практику активно внедряют новые противовирусные ЛС, но их создание по-прежнему остается сложным. Из-за того, что размножение вирусов происходит благода-

ря ферментным системам клеток хозяина, число вирусспецифичных ферментов, на которые должны оказывать влияние противовирусные средства, очень невелико. Большинство противовирусных препаратов в той или иной степени нарушают метаболизм клеток хозяина и, следовательно, обладают очень узким терапевтическим диапазоном.

Ниже приведена характеристика наиболее распространенных в клинической практике вирусных заболеваний.

30.1. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГРИПП

Острые респираторные вирусные инфекции

ОРВИ — большая группа вирусных инфекций, отличительной особенностью которых считают развитие воспалительного процесса в каком-либо участке верхних дыхательных путей (нос, околоносовые пазухи, горло, гортань, трахея и бронхи).

Этиология: пикорновирусы, РС-вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы.

Механизм передачи инфекции: воздушно-капельный.

Инкубационный период: 1–3 сут.

Симптомы: неприятные ощущения в носу и горле, чихание, насморк, недомогание. Могут отмечаться кашель, обильные выделения из носа, отделение мокроты. Диагноз устанавливают на основании клинических особенностей заболевания.

Течение: симптомы проходят самостоятельно через 4–10 сут. У некоторых больных могут возникнуть осложнения (бронхит, воспаление придаточных пазух носа), связанные с присоединением бактериальной инфекции.

Лечение. Антибиотики и противовирусные средства при ОРВИ не применяют. Показано симптоматическое лечение — НПВС, за исключением ацетилсалициловой кислоты, которая может усиливать выделение вируса и вызывать геморрагические осложнения у детей (синдром Рейе). По показаниям назначают ЛС, уменьшающие отечность слизистой оболочки носа, противокашлевые препараты. Больным с аллергическими заболеваниями можно добавить к лечению антигистаминные препараты. Популярным средством лечения считают высокие дозы аскорбиновой кислоты, но эффективность этого метода не подтверждена в ходе клинических исследований.

Грипп

Грипп — острое вирусное заболевание дыхательных путей, характеризующееся интоксикацией (высокой температурой тела, головной болью, недомоганием) и развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, чаще — трахеи. В тяжелых случаях возможны присоединение осложнений (пневмонии, геморрагического бронхита) и смерть. Кроме того, грипп часто осложняется синуситом, отитом, фронтитом, реже — миокардитом. Особенно тяжело грипп протекает у пожилых и ослабленных хроническими заболеваниями лиц, а также у беременных. В период эпидемий у лиц пожилого возраста учащаются инсульты и ИМ.

Этиология: заболевание вызывают вирусы гриппа А (клинически выраженный грипп, протекающий в виде эпидемий), вирусы гриппа В (также вызывает тяжелые формы заболевания) и С. У детей сходная клиническая картина отмечается при поражении парамиксо-, рино- и ЕСНО-вирусами.

Механизм передачи инфекции: воздушно-капельный.

Инкубационный период: 48 ч.

Симптомы. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39–39,5 °С, озноба. Больные жалуются на резкую слабость, головную боль, боли в глазах, иногда — на головокружение и рвоту. Несколько позже присоединяются сухость и першение в области носоглотки, сухой кашель, заложенность носа. Могут отмечаться боли в спине и ногах. Развиваются гиперемия лица и конъюнктив. Существуют методы серологической диагностики, но обычно диагноз ставят на основании клинических особенностей заболевания.

Течение. Длительность заболевания не превышает 3–5 сут. Сохранение лихорадки и других симптомов более 5 сут свидетельствует о развитии осложнений (бронхите, пневмонии) и требуют дополнительного обследования. Основной причиной гибели больных становится молниеносное (за 48 ч) развитие тяжелой вирусной пневмонии с геморрагическими осложнениями и прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Профилактика. Перенесенная инфекция формирует временный иммунитет к данному серологическому типу возбудителя, но организм остается восприимчивым к другим серотипам. Серотины вируса гриппа А, вызывающего эпидемии, регулярно сменяют друг друга (антигенный дрейф). Существуют вакцины, состоящие из цельных тел инактивированных вирусов или их компонентов.

Из-за изменчивости антигенной структуры вируса применение этих вакцин для плановой коллективной вакцинации населения не дает желаемого результата, хотя и снижает заболеваемость. Ежегодная вакцинация особенно важна для пожилых людей, лиц с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Для профилактики гриппа применяют амантадин и римантадин (табл. 30-1).

Лечение. Раннее назначение противовирусных ЛС позволяет быстро купировать лихорадку и поражение дыхательных путей (см. табл. 30-1). В большинстве случаев показано симптоматическое лечение — постельный режим и покой (до 1–2 сут после нормализации температуры), жаропонижающие (предпочтение отдают парацетамолу) ЛС, препараты, уменьшающие отечность слизистой оболочки носа, противокашлевые средства.

Аспирин больным гриппом детям противопоказан (синдром Рейе).

Парагрипп

Парагрипп — острое вирусное заболевание, поражающее верхние дыхательные пути, особенно гортань, и протекающее со слабо выраженной интоксикацией.

Этиология. Заболевание вызывают РНК-содержащие парамиксовирусы четырех серологических типов.

Клиническая картина различается в зависимости от серотипа возбудителя.

Заболевание чаще протекает с умеренным повышением температуры (для детей характерна высокая лихорадка), насморком, сухим кашлем, осиплостью голоса. Может осложняться развитием бронхита и пневмонии. Вирусы парагриппа — основная причина ложного крупа у детей. После перенесенного заболевания формируется частичный иммунитет к вирусу данного серотипа, что снижает тяжесть течения последующих инфекций.

Лечение. Специфического лечения нет. Лечебные мероприятия ограничиваются назначением симптоматических средств.

Таблица 30-1. Вирусные инфекции и их лечение

Вирус	Заболевание	Выбор ЛС	
		профилактика	лечение
Вирусы гриппа А, В и С	Грипп, ОРВИ, острый бронхит, пневмония	А и В — вакцинация, А — амантадин	А — амантадин, римантадин. Ингибиторы нейраминидазы — занамивир и осельтамивир. Арбидол*
Вирус <i>Herpes zoster</i>	Ветряная оспа	Вакцина, иммуноглобулины	Ацикловир, фамциклоливр, валацикловир
	Опоясывающий лишай	Нет	
Вирус <i>Herpes Simplex</i>	Герпес губ, герпетический дерматит, конъюнктивит, энцефалит. Герпес новорожденных	Нет	
Вирус папилломы человека	Бородавki, рак половых органов	Нет	Интерфероны
ВИЧ	Синдром иммунодефицита человека	Нет	Зидовудин, ламивудин, индинавир, ставудин, диданозин
Цитомегаловирус	Врожденные дефекты у новорожденных, гепатит, генерализованное заболевание	Нет	Ганцикловир, фоскарнет натрия
Вирус гепатита В	Гепатит, цирроз печени	Вакцина	При хроническом течении: интерферон альфа-2b и интерферон альфа-n1, ламивудин, телбивудин, адефовир, энтекавир
		Вакцина	При хроническом течении: рибавирин, интерферон альфа-2b и интерферон альфа-n1, пегилированные интерфероны

30.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Существует две группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M_2 -каналов — амантадин, римантадин, и ингибиторы вирусной нейраминидазы — занамивир, осельтамивир.

В настоящее время основным препаратом для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом А, считают римантадин. Он был разработан в СССР путем модификации структуры амантадина. В РФ также применяют арбидол*, созданный на основе отечественных разработок. Следует отметить, что применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких, как дибазол, оксолиновая мазь*, теброфен*, флореналь*, интерферон альфа-2 в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучена в рандомизированных клинических исследованиях.

Блокаторы M_2 -каналов

Механизм действия. Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных M_2 -каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Спектр активности. Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-м суткам лечения может достигать 30%.

Фармакокинетика. Амантадин и римантадин практически полностью, но относительно медленно всасываются из ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови амантадина — 67%, римантадина — 40%. Препараты хорошо распределяются в организме. При этом высокие концентрации создаются в тканях и жидкостях, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Препараты проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко. Римантадин примерно на 75% биотрансформируется в печени.

выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не подвергается метаболизму, выводится почками в активной форме. $T_{1/2}$ амантадина составляет 11–15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 24–29 ч, у пациентов с почечной недостаточностью — до 7–10 сут. $T_{1/2}$ римантадина — 1–1,5 сут, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут. Оба препарата не удаляются при гемодиализе.

НЛР. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота. **ЦНС:** при применении амантадина у 14% пациентов, римантадина — у 3–6% возникают сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Показания. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Эффективность — 70–90%.

Ингибиторы нейраминидазы

Механизм действия. Нейраминидаза — один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, причем тормозится дальнейшее распространение вируса в организме. Кроме того, ингибиторы нейраминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка).

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2%.

Фармакокинетика. Осельтамивир хорошо всасывается из ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (осельтамивира карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, и его вводят ингаляционно. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое — 3–5%. Метаболит осельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции — слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких. Оба препарата экскрегируются

преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ занамивира — 2,5–5 ч, осельтамивира карбоксилата — 7–8 ч; при почечной недостаточности возможно его значительное увеличение, особенно у осельтамивира (до 18 ч).

НЛР. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. **ЦНС:** головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость. Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Показания. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа (только осельтамивир).

Противопоказания. Гиперчувствительность к занамивиру или осельтамивиру. Тяжелая почечная недостаточность (осельтамивир).

30.3. ПРОСТОЙ ГЕРПЕС

Простой герпес — рецидивирующая инфекция, характеризующаяся появлением на коже или на поверхности слизистых оболочек единичных или множественных скоплений мелких пузырьков, заполненных прозрачной жидкостью и располагающихся на слегка приподнятом, воспаленном основании.

Этиология: известно два типа возбудителей герпеса: *Herpes simplex-1* обычно вызывает поражение губ, а *Herpes simplex-2* — поражение кожи и половых органов. Вирус способен персистировать (сохраняться) в латентном состоянии в нервных узлах.

Механизм передачи инфекции: контактный (в том числе при половых сношениях).

Симптомы: высыпания могут появляться на любом участке кожи или слизистых оболочек. Обычно появлению высыпаний предшествует зуд. Сыпь представлена единичными или множественными скоплениями мелких пузырьков (от 0,5 до 1,5 см в диаметре). Высыпания обычно болезненны. Спустя несколько дней пузырьки подсыхают с образованием корочек. Диагноз, как правило, устанавливают клинически, также существуют серологические методы диагностики.

Течение: заживление наступает через 8–12 сут. Течение заболевания может осложняться присоединением вторичной бактериальной инфекции.

Лечение. Местное применение ацикловира или других противогерпетических лекарственных средств. При вторичных инфекциях — местное применение антибиотиков. При тяжелых формах инфекции (генерализованный герпес новорожденных) лечение проводят в усло-

виях стационара с применением внутривенных инъекций ацикловира. Системно ацикловир назначают и при рецидивирующем генитальном герпесе.

Опоясывающий лишай

Опоясывающий лишай — острое поражение ЦНС, в первую очередь нервных узлов, которое характеризуется появлением герпетических высыпаний и неврологическими болями в участках кожи, расположенных вдоль пораженных нервов.

Этиология: опоясывающий лишай и ветряную оспу вызывает один и тот же вирус. Вирусные частицы могут длительное время персистировать в нервных узлах. К активации вируса приводит местное поражение нервных корешков или прием иммуносупрессирующих препаратов.

Симптомы: заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания и появления болей на отдельных участках тела (чаще только на одной стороне тела). Позднее (на 4–5-е сутки) на этих участках появляются характерные высыпания. Рецидивы отмечаются только в 4% случаев.

Лечение. Противовирусные средства (см. табл. 30-1). Симптоматическое — НПВС в сочетании с кодеином.

30.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

К основным противогерпетическим ЛС с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относят четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов — ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир. Причем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир соответственно. Все эти ЛС блокируют синтез ДНК у размножающихся вирусов герпеса, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии.

Для местного применения используются ацикловир, пенцикловир, идоксуридин[®], фоскарнет натрия и тромантадин.

Механизм действия. Ацикловир считают родоначальником противогерпетических препаратов — блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикло-

вира — ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса. Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках.

Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Пенцикловир имеет длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 ч), что значительно выше, чем у ацикловира (менее 1 ч). Однако он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир.

В целом все три препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) при приеме внутрь имеют сравнимую клиническую эффективность.

Фоскарнет натрия образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ.

Спектр активности. Наиболее чувствительны к ацикловиру вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа. Вирус *Varicella-zoster* более чем в 20 раз, а ЦМВ менее чем в 470 раз чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1-го типа. Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении ВПГ 1-го и 2-го типа и вируса *Varicella-zoster*.

Фармакокинетика. Для приема внутрь применяют три препарата — ацикловир, валацикловир и фамцикловир, а внутривенно вводят только ацикловир. Наиболее низкую биодоступность при приеме внутрь имеет ацикловир (15–20%), но даже суточная доза (0,8–1,0 г) достаточна для подавления ВПГ. Валацикловир представляет собой валиновый эфир ацикловира, предназначен для приема внутрь и имеет более высокую биодоступность (54%). В процессе всасывания из ЖКТ и в печени он превращается в ацикловир. Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натощак — 70–80%. В ЖКТ он превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом.

Пенцикловир применяют только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%).

Ацикловир хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.

Как ацикловир, так и пенцикловир экскретируются преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде. Ацикловир

выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Препараты имеют примерно сходный период полувыведения — 2–3 ч, у детей младшего возраста — до 4 ч. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) период полувыведения значительно возрастает, что требует коррекции доз и режимов введения.

НЛР. Ацикловир, как правило, хорошо переносится пациентами. НЛР развиваются редко. Местные реакции: жжение при нанесении на слизистые оболочки, особенно при вагинальном применении; флебит при внутривенном введении. Системные реакции со стороны ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. У 1–4% пациентов при внутривенном введении ацикловира отмечаются заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3 сут лечения, связаны с высокой концентрацией ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере ее снижения. Из-за кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при внутривенном введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией. Меры профилактики: обильное питье. Меры помощи: отмена препарата, инфузионная терапия. Валацикловир по переносимости близок к ацикловиру для приема внутрь. По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частые НЛР — головная боль и тошнота.

Показания. Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа: инфекции кожи и слизистых оболочек; офтальмогерпес (только ацикловир); генитальный герпес; герпетический энцефалит; неонатальный герпес. Инфекции, вызванные вирусом *Varicella-zoster*: опоясывающий лишай; ветряная оспа; пневмония; энцефалит. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек (ацикловир, валацикловир).

Противопоказания. Аллергические реакции.

30.5. ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Хронические вирусные гепатиты — группа хронических заболеваний, вызываемых гепатотропными (повреждающими печень) вирусами. Заболевание протекает с развитием хронического воспаления печени, которое обычно переходит в цирроз.

Этиология: чаще всего вирусы гепатита В и С.

Механизм передачи инфекции: инфекция передается через кровь (нарушение асептики при проведении медицинских процедур, инъекционные наркоманы) или контактно — через микроповреждения покровных тканей (в том числе половым путем).

Симптомы: после длительного (90–120 сут) периода инкубации заболевание начинается остро (желтуха, потемнение мочи). При этом у определенной части больных сохраняется персистенция вируса, повышение активности трансаминаз, свидетельствующее о хроническом воспалении печени. При гепатите С выраженные клинические симптомы и желтушный период часто отсутствуют, а диагноз гепатита впервые устанавливают при развитии в печени необратимых изменений.

На поздних этапах заболевания развиваются цирроз печени, синдром портальной гипертензии, который характеризуется накоплением жидкости в брюшной полости (асцит) и прогрессированием печеночной недостаточности. Вирус гепатита С часто вызывает развитие рака печени.

Диагностика основана на применении серологических методов и ПЦР. Методом ПЦР можно получить информацию об активности процесса репликации вируса.

Лечение. Решение о применении противовирусных средств (см. табл. 30-1) должен принимать специалист. Больным с хроническим гепатитом не следует назначать препараты с гепатотоксическим действием, индукторы микросомального окисления. Гепатопротекторы при хронических вирусных гепатитах не эффективны.

30.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Рибавирин

Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

Механизм действия. Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагают, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредованно понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность против РНК-содержащих вирусов, а также вирусов, вызывающих болезнь Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в сочетании с интерферонами).

Фармакокинетика. Биодоступность при приеме внутрь — 45%, максимальная концентрация в крови достигается через 1–1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах дыхательных путей и значительно более низкие — в плазме крови. Препарат не связывается с белками. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Биотрансформируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 27–36 ч, при достижении стабильной концентрации — 6 сут. После ингаляционного введения 30–55% препарата выводится с мочой в виде метаболита в течение 72–80 ч.

НЛР. Гематологические реакции: анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Методы контроля: клинический анализ крови каждые 2 нед. ЦНС: астенический синдром, головная боль, бессонница, ощущение усталости, раздражительность. Местные реакции: сыпь, раздражение кожи, конъюнктивит (при ингаляционном применении вследствие длительного контакта с препаратом как у пациентов, так и у медицинского персонала). Сердце: снижение АД, брадикардия, асистолия. Требуется соответствующий клинический и инструментальный контроль. ЖКТ: анорексия, тошнота, металлический привкус во рту, боль в животе, метеоризм. Печень: гипербилирубинемия.

Показания. Инфекции, вызванные риносинтициальными вирусами (только серологически подтвержденные): тяжелый бронхолит и пневмония у новорожденных и детей раннего возраста, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии. Гепатит С (в сочетании с интерферонами). Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Противопоказания. Гиперчувствительность к рибавирину. Тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность. Анемия. Гемоглобинопатия. Тяжелая сердечная недостаточность. Беременность. Кормление грудью.

Ламивудин

Синтетический аналог нуклеозида дезоксицитидина. Был создан как антиретровирусный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Затем

было выявлено, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Механизм действия. В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и вируса гепатита В. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ. Пища существенно не влияет на биодоступность, но увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови и несколько снижает ее (это не имеет клинического значения). Время достижения пиковой концентрации — 0,5–2 ч. Распределяется во многие ткани и жидкости, проходит через ГЭБ, плаценту. Связывание с белками плазмы низкое — 36%. Частично биотрансформируется, выводится преимущественно почками (около 70%) в неизменном виде. $T_{1/2}$ у взрослых — 2–11 ч, у детей — около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

ПДР. ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. **Печень:** повышение активности АЛТ, гепатомегалия со стеатозом (возможно, связана с нарушением функции митохондрий — митохондриальная цитотоксичность). **Нервная система:** утомляемость, головная боль, головокружение, слабость, бессонница, периферическая нейропатия, парестезии (чаще у детей). **Кровь:** нейтропения, анемия. **Аллергические реакции:** сыпь.

Показания. Хронический гепатит В. Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность к ламивудину. Беременность. Кормление грудью.

Телбивудин

Противовирусный препарат, синтетический тимидиновый аналог нуклеозида.

Механизм действия. Блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В. Включение телбивудина-5-трифосфата в структуру вирусной ДНК вызывает обрыв ее цепи и подавление репликации вируса гепатита В.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность против вируса гепатита В. Препарат не действует на другие РНК- и ДНК-содержащие вирусы, включая ВИЧ.

Фармакокинетика. $T_{1/2}$ составляет примерно 15 ч. Телбивудин не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментной системы цитохрома Р-450. Выводится преимущественно с мочой в неизменном виде.

ПЖР. ЖКТ: тошнота, диарея. Печень: повышение активности АЛТ, АСТ. Нервная система: утомляемость, головная боль, периферическая нейропатия. Аллергические реакции: сыпь.

Показания. Хронический гепатит В с подтвержденной репликацией вируса и активным воспалительным процессом в печени.

Интерфероны

Интерфероны — биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь — вирусам. По структуре и биологическим свойствам интерфероны разделяют на три вида: интерферон альфа, интерферон бета и интерферон гамма. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные интерфероны.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко применяют рекомбинантные интерфероны альфа. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого интерферона альфа-2, и их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют интерферон альфа-2а и интерферон альфа-2b, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. В настоящее время разработаны пегилированные интерфероны, получаемые путем присоединения к молекуле интерферона полиэтиленгликоля. Пегилированные интерфероны обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные интерфероны в настоящее время практически не применяют из-за недостаточной стабильности состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных интерферонов вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных интерферонов неоправдано в связи с отсутствием доказательств их эффективности при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и гриппе.

Классификация.

- Лимфобластоидные: интерферон альфа-n1.

- Репкомбинантные: интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b.
- Пегилированные: пегинтерферон альфа-2а, пегинтерферон альфа-2b.

Механизм действия. Основным механизмом противовирусного действия интерферонов заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Репкомбинантные интерфероны альфа обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток (рис. 30-1).



Рис. 30-1. Внутриклеточные механизмы противовирусного действия интерферона

Спектр активности. Интерфероны альфа не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита В, С и D.

Фармакокинетика. Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, из-за этого их можно вводить только парентерально. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет 80%, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации интерферонов в отделяе-

мом дыхательных путей, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инактивации в почках и в меньшей степени — в печени. $T_{1/2}$ — 2–4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика пегинтерферонов изучена несколько меньше. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 15–44 ч, причем она в 10 раз выше, а площадь под фармакокинетической кривой в 50 раз больше, чем у обычного интерферона альфа. $T_{1/2}$ — 40 ч.

НЛР. Имеют дозозависимый характер. Бывают ранние, возникающие чаще на первой неделе лечения, и поздние, развивающиеся на 2–6-й неделе приема препарата. Ранние (на 1-й неделе лечения) — гриппоподобный синдром с лихорадкой, миалгией, болезненностью глазных яблок и обычно не требует отмены препарата. Поздние (на 2–6-й неделе лечения, обычно бывают причиной отмены интерферона) — анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, заторможенность, депрессия, аритмии, транзиторная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, аутоиммунный тиреоидит, гиперлипидемия, алопеция.

Показания. Лимфобластоидный и рекомбинантный интерферон альфа — хронический гепатит В. Острый гепатит С. Хронический гепатит С (иногда в сочетании с рибавирином). Хронический гепатит D.

Пегинтерфероны — хронический гепатит С.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препаратам. Психоз (на момент лечения или в анамнезе). Тяжелая депрессия. Нейтропения или тромбоцитопения. Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы. Декомпенсированный цирроз печени. Неконтролируемые судороги. Трансплантация органов (кроме печени). Беременность. Цирроз печени (кроме пегинтерферонов).

30.7. ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

ВИЧ — инфекция, вызываемая рядом ретровирусов и проявляющаяся разнообразными клиническими состояниями от бессимптомного носительства до тяжелого и смертельного заболевания — **синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)**. СПИД — вторичный иммунодефицитный синдром, развивающийся у больных с ВИЧ-инфекцией и характеризующийся оппортунистическими инфек-

циями¹, злокачественными новообразованиями и неврологическими проявлениями.

Этиология: ВИЧ-инфекцию вызывает ретровирус, получивший название ВИЧ. Данный вирус инфицирует субпопуляцию CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперы) и некоторые другие клетки легких, головного мозга, кожи и лимфатических узлов, вызывая их гибель.

Механизм передачи инфекции: инфекция передается через жидкости организма, в состав которых входит плазма или инфицированные клетки: кровь, семенная жидкость, секрет влагалища, слюна. Передача инфекции от матери ребенку может происходить непосредственно через плаценту, в родах или через грудное молоко.

Симптомы. Для ВИЧ-инфекции характерно наличие длительного (до нескольких лет) бессимптомного периода, в течение которого вирусы практически не размножаются. Развернутая клиника СПИД характеризуется появлением оппортунистических инфекций (пневмоцистная пневмония, туберкулезный и пневмококковый менингит), опухолей (саркома Капоши, лимфома головного мозга), неврологическими симптомами (периферические нейропатии, менингит, судорожные припадки, прогрессирующее слабоумие).

Для диагностики заболевания используют серологические тесты — определение антител к белкам ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA-тест). При положительных результатах ELISA-теста для подтверждения диагноза выполняют более специфичный тест — вестерн-блоттинг. Показателем тяжести заболевания, позволяющим судить о прогнозе и риске осложнений, считают количество циркулирующих CD4Т-лимфоцитов (именно эти клетки становятся основной мишенью вируса и погибают при его массовом размножении в организме).

Лечение. ВИЧ быстро вырабатывает устойчивость к действию всех существующих в настоящее время противовирусных ЛС, в силу этого противовирусное лечение способно только замедлить прогрессирование заболевания.

Показанием к лечению считают снижение количества циркулирующих CD4Т-лимфоцитов менее $350-500 \times 10^6/\text{л}$ и/или высокую степень репликации вируса (определяется при ПЦР). Кроме того, высокие дозы противовирусных препаратов применяют в родах

¹ Оппортунистические инфекции — инфекции, возникающие при повреждении физиологических и иммунологических защитных механизмов организма. Микроорганизмы, выступающие в качестве возбудителей при оппортунистических инфекциях, как правило, не вызывают заболеваний у лиц с сохранным иммунитетом.

у ВИЧ-инфицированных женщин, что позволяет снизить риск передачи инфекции при движении новорожденного по родовым путям.

Для лечения назначают зидовудин, ламивудин, индинавир, ставудин, диданозин.

30.8. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антиретровирусные препараты применяют для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Существует три класса этих препаратов.

- Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир, комбинированные препараты: зидовудин + ламивудин, зидовудин + ламивудин + абакавир).
- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ: невирапин и ифавиренц¹⁷.
- Ингибиторы протеазы ВИЧ: ампренавир, саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир.

Общие показания к применению антиретровирусных препаратов. Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламивудин, абакавир) Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции (зидовудин, фосфазид). Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденных (зидовудин). Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека

Механизм действия. В основе структуры всех нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов каждого из препаратов блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов препараты трансформируются с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность. Способность препаратов этой группы ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу чело-

века. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы активны в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса.

Зидовудин

Аналог тимидина. Первый антиретровирусный препарат.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ, пища (особенно жирная) несколько уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке — 0,5–1,5 ч, в СМЖ — 1 ч. Связывание с белками плазмы низкое (30–38%). Проникает через ГЭБ, плаценту и в семенную жидкость. Подвергается биотрансформации в печени до неактивного метаболита, выводится почками. $T_{1/2}$ — 1,1 ч, клеточный — 3,3 ч.

НЛР. ЖКТ: наиболее часто — тошнота и рвота, редко — нарушения вкуса, боль в животе, диарея, анорексия, метеоризм. Печень: повышение активности трансаминаз, стеатоз. Гематологические реакции: анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения. Нервная система: слабость, повышенная утомляемость, головная боль, бессонница, астенический синдром, сонливость, депрессия, периферические нейропатии, парестезии.

Противопоказания. Гиперчувствительность к зидовудину. Лейкопения (количество нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$). Анемия (концентрация гемоглобина менее 70 г/л).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита

К группе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы относятся невирапин и ифавиренц[®]. Они ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в отношении ВИЧ-1. В то же время против ВИЧ-2 препараты данной группы неактивны.

Показания. Комбинированное лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин, ифавиренц[®]). Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (невирапин). Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (ифавиренц[®]).

Невирапин

Механизм действия. Вызывает разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы. Не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой α -, β -, γ - или σ -ДНК-полимеразы. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов. Активен в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса. В сочетании с зидовудином уменьшает концентрацию вирусов в сыворотке и увеличивает количество CD4-клеток; замедляет прогрессирование заболевания.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови — 4 ч. Связывание с белками плазмы — 60%. Обладает высокой липофильностью. Хорошо проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ достигает 45% концентрации в плазме. Проходит через плаценту, накапливается в грудном молоке. Биотрансформируется в печени, выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ — 20–45 ч.

НЛР. Симптомы гиперчувствительности: сыпь (у 17% пациентов), лихорадка, артралгия, миалгия. В редких случаях развивается токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона. ЖКТ: тошнота, стоматит. ЦНС: головная боль, утомляемость, сонливость. Гематологические реакции: гранулоцитопения. Печень: гепатит (чаще у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, а также у злоупотребляющих алкоголем).

Противопоказания. Гиперчувствительность к невирапину.

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита

К ингибиторам протеазы ВИЧ относят саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир и ампренавир.

Механизм действия. Протеаза ВИЧ — фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ. Расщепление вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса, способного к инфицированию. Ингибиторы протеаз блокируют активный центр фермента и нарушают образование белков вирусного капсида. Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы форми-

руются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность препаратов этой группы против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Показания. Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ.

Саквинавир

Первый препарат группы ингибиторов протеаз, внедренный в клиническую практику в 1995 г.

Фармакокинетика. Всасывается из ЖКТ на 30%, но биодоступность составляет всего 4%, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. Пища (особенно жирная) существенно повышает биодоступность саквинавира. Время достижения пиковой концентрации в крови — 4 ч. Связывание с белками плазмы — 98%. Хорошо распределяется, но практически не проходит через ГЭБ. Биотрансформируется в печени, выводится в основном с калом. $T_{1/2}$ — 1–2 ч. При длительном приеме кумулирует.

НПР. ЖКТ: диарея, боль в животе, тошнота. Полость рта: изъязвление слизистой оболочки, фарингит. Гематологические реакции: гемолитическая анемия. Метаболические нарушения: перераспределение подкожной жировой клетчатки, повышение концентрации ХС (в том числе липопротеидов низкой плотности), триглицеридов, гипергликемия (иногда развивается СД II типа). Нервная система: головная боль, спутанность сознания, атаксия, слабость, головокружение, астенический синдром, судороги, периферические нейропатии, онемение конечностей. Кожа: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона, дерматит. Опорно-двигательный аппарат: боль в мышцах и суставах, остеопороз.

Противопоказания. Гиперчувствительность к саквинавиру. Печеночная недостаточность.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

31.1. КАНДИДОЗ

Кандидозы обычно поражают слизистые оболочки (полости рта, пищевода, влагалища) и кожу, но в редких случаях (как правило, на фоне иммунодефицита или при лечении иммуносупрессивными препаратами) инфекция может перейти в системную форму с поражением внутренних органов и тяжелым, угрожающим жизни течением. Самой тяжелой формой этого заболевания считают кандидозный сепсис.

Этиология. Возбудители кандидозов — сапрофитные дрожжевые грибки *Candida albicans*, которые становятся патогенными при снижении иммунитета.

Симптомокомплекс. Возникновению кандидоза часто предшествует длительный прием антибактериальных ЛС, заболевания, протекающие с нарушением иммунитета (СД, диффузные заболевания соединительной ткани, опухоли, цирроз печени) или прием иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов, цитостатиков). Симптомы кандидоза варьируют в зависимости от локализации инфекции. Местные поражения имеют вид мелких, четко очерченных эритематозных пятен. Обычно в пораженной области возникает зуд.

Кандидозный вульвовагинит характеризуется белым или желтоватым отделяемым из влагалища, воспалением его стенок и наружных половых органов, зудом и жжением.

Кандидозный стоматит проявляется белыми пятнами на поверхности воспаленного языка и внутренней поверхности щек.

Системное распространение инфекции может сопровождаться поражением легких (пневмония), почек, клапанов сердца (кандидозный эндокардит), мозговых оболочек (кандидозный эндокардит) и часто приводит к смерти больных.

Диагноз и методы обследования. Дрожжевые клетки и нити выявляют в окрашенных мазках отделяемого или соскобов кожи. При системном кандидозе возбудитель обнаруживают в моче, мокроте и крови больного.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения. При хроническом поражении кожи показано длительное (3 мес) лечение кетоконазолом (внутрь).

Для лечения кандидоза полости рта и глотки применяют флуконазол (внутрь, курсом 1–2 нед) или таблетки нистатина (больной должен рассасывать их, обеспечивая местное действие препарата; лечение продолжается до 2 нед).

Препаратами выбора при лечении кандидозного вагинита считают группу азолов для приема внутрь, например флуконазол, в качестве альтернативы возможно применение препаратов этой группы местно, в виде вагинальных свечей (свечи с клотримазолом, миконазолом). Местное назначение нистатина значительно уступает по эффективности лечению современными противогрибковыми ЛС. При частых (4 раза в год и более) рецидивах показано длительное лечение (6 мес): флуконазол внутрь 4 раза в неделю или свечи с клотримазолом, также 4 раза в неделю.

При системном кандидозе с кандидемией (наличие грибов в крови) ЛС назначают внутривенно в течение 7–14 сут: флуконазол и амфотерицин В. В случаях эндокардита, вызванного *Candida albicans*, применяют высокие дозы амфотерицина В в сочетании с флуцитозином. Продолжительность лечения — 6–10 нед.

31.2. ДЕРМАТОФИТИИ

Дерматофитии — грибковые инфекции, вызываемые дерматофитами — грибами, которые размножаются только в мертвых частях кожи и ее производных (роговой слой, ногти, волосы).

Этиология. Возбудителями дерматофитий чаще всего становятся: грибы семейств *Trichophyton* (трихофития и руброфития), *Tridermophyton* (микоз стоп) и *Microsporum* (микроспория). Основным возбудителем в настоящее время считают *Trichophyton rubrum*, который обнаруживают в 60–90% случаев.

Симптомокомплекс. Для дерматофитии, вызванной грибами семейства *Trichophyton* (трихофития), характерны папулезные кольцевидные высыпания от розового до красноватого цвета, по мере их роста кожа в середине таких высыпаний постепенно очищается.

Эпидермоцитию стоп также вызывают грибы семейства *Trichophyton*. В межпальцевых складках отмечается мацерация эпителия, а по краям высыпаний — шелушение. Инфицированные ногти

утолщаются и деформируются. Болезнь может сопровождаться зудом, болью, появлением воспаления и трещин на коже. На фоне эпидермофитии часто развивается вторичная инфекция.

Онихомикоз (возбудитель — грибы семейства *Trichophyton*) заключается в поражении ногтей на пальцах ног и (реже) на руках.

Диагноз основан на данных осмотра, микроскопического исследования, в отличие от разноцветного лишая пораженные участки кожи не флуоресцируют в ультрафиолетовых лучах.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения. Оптимальным методом лечения считают местное применение противогрибковых ЛС в виде кремов, мазей или спрея. Альтернативный способ лечения — прием кетоконазола (можно также назначать флуконазол или тербинафин, но эти ЛС менее эффективны) или гризефульвина внутрь. Одновременное местное применение противогрибковых средств из группы азолов ускоряет выздоровление. При назначении кетоконазола внутрь следует помнить, что применение этого препарата ограничено из-за риска его токсического воздействия на печень.

31.3. РАЗНОЦВЕТНЫЙ (ОТРУБЕВИДНЫЙ) ЛИШАЙ

Разноцветный лишай — заболевание, вызываемое дрожжевидными грибами и характеризующееся появлением на коже множественных пятен, окраска которых варьирует от белого до бурого.

Этиология: возбудители разноцветного лишая — дрожжевидные грибы *Pityrosporum obiculare*.

Симптомокомплекс. Заболевают, как правило, лица молодого возраста. Высыпания чаще возникают на груди, шее и животе в виде желтовато-коричневых или белых слабо шелушащихся пятен. Летом пораженные участки не покрываются загаром и лучше заметны. Зуд бывает редко и возникает только в жаркие дни.

Диагноз и методы обследования. Диагноз основан на данных осмотра и обнаружении нитей мицелия в соскобах кожи. В ультрафиолетовых лучах выявляют золотистую флуоресценцию.

Клинико-фармакологические подходы к выбору ЛС для лечения. Для лечения применяют имидазол селена сульфида (местно) и кетоконазол (внутри). При любом лечении практически всегда бывают рецидивы (возбудитель — нормальный обитатель кожи).

31.4. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Противогрибковые препараты в зависимости от химической структуры разделены на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике, переносимости и показаниям к применению (табл. 31-1).

Таблица 31-1. Классификация противогрибковых препаратов

Группы		Представители
Полиены		Нистатин
		Леворин
		Натамицин
		Амфотерицин В
Азолы	Имидазолы	Кетоконазол
		Клотримазол
		Миконазол
		Бифоназол
	Триазолы	Флуконазол
		Итраконазол
Аллиламини		Тербинафин
		Нафтифин
Препараты разных химических групп		Гризеофульвин
		Флуцитозин
		Хлорнитрофенол
		Калия йодид

Полиеновые противогрибковые средства

К полиенам, природным противогрибковым препаратам, относят нистатин, леворин и натамицин, которые применяют местно и внутрь; в эту группу также входит амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного

вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям.

Фармакокинетика. Все полиены практически не всасываются из ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при внутривенном введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 сут. $T_{1/2}$ — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед, что обусловлено кумуляцией в тканях. Фармакокинетика липосомального амфотерицина В менее изучена. Существуют данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (менее нефротоксичен). Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. $T_{1/2}$ в среднем составляет 4–6 сут, при длительном применении возможно увеличение до 49 сут.

Механизм действия. Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Спектр активности. Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*. При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida spp.* (среди *C. lusitanae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus spp.* (*A. terreus* может быть устойчивым), *C. neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*), *S. schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*) и некоторые другие грибы. Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida spp.* Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).

НПР. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. Аллергические реакции: сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко). При местном применении: раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения. Амфотерицин В может вызывать аллергические реакции, диспепсические расстройства, лихорадку и озноб, гипотонию, нейротоксичность (парезы, тремор, судороги), нефротоксичность (гипокалиемия, гипомagneзиемия), гематотоксичность (анемия), местно-раздражающее действие (флебиты).

По сравнению со стандартным препаратом липосомальный амфотерицин В реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.

Взаимодействие амфотерицина В с другими ЛС. При одновременном назначении с аминогликозидами, полимиксином, цитостатиками и диуретиками возможна нефротоксичность: альбуминурия, цилиндрурия, повышение остаточного азота. Дифенгидрамин также увеличивает риск нефротоксичности. Назначение парацетамола или ибупрофена может привести к анемии.

Азолы

Азолы — наиболее представительная группа синтетических антимикотиков, включающая в себя ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов — кетоконазол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил из-за высокой токсичности, и в последнее время его чаще используют местно.

Фармакокинетика. Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются из ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходима достаточная кислотность в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, эти препараты превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натощак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола — через 2–4 ч.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99%. Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и жидкостях. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Концентрация флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляет 52–85% концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в СМЖ.

Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, пред-

расположенных к грибковому поражению, таких, как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах концентрация итраконазола в 3,5 раза превышает плазменную. В то же время в «водные» среды — слюну, внутриглазную жидкость, СМЖ итраконазол практически не проникает.

Кетоконазол и итраконазол биотрансформируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол частично биотрансформируется, выводится почками преимущественно в неизменном виде. $T_{1/2}$ кетоконазола — 6–10 ч, итраконазола — 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. $T_{1/2}$ флуконазола — 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят минимальную пороговую концентрацию для основных грибов, вызывающих микозы кожи. Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет 19–32 ч (в зависимости от ее плотности). Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять 3–10%.

Механизм действия. Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром-Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.

Спектр активности. Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*), *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus spp.* Флуконазол наиболее активен в отношении боль-

шинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*), криптококка и кокцидиоиды, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

Азолы для местного применения активны преимущественно в отношении *Candida spp.*, дерматомицетов, *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад.

НЛР. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор. **ЦНС:** головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги. **Аллергические реакции:** сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона (чаще при использовании флуконазола). **Гематологические реакции:** тромбоцитопения, агранулоцитоз. **Печень:** повышенные активности трансаминаз, холестатическая желтуха. **При интравагинальном применении:** зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания, боль во время полового акта, ощущение жжения в пенисе у полового партнера.

Аллиламины

К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относят тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин, предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов считают дерматомикозы.

Фармакокинетика. Тербинафин хорошо всасывается из ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Биотрансформируется в печени, выводится почками. Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности. При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие минимальную пороговую концентрацию для основных возбу-

дителей дерматомикозов. Всосавшаяся порция нафтифина частично трансформируется в печени, выводится с мочой и калом. Период полувыведения — 2–3 сут.

Механизм действия. Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу.

Спектр активности. Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Micro-sporum spp.*), *M. furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.

Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов.

НЛР. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса. **ЦНС:** головная боль, головокружение. **Аллергические реакции:** сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона. **Гематологические реакции:** нейтропения, панцитопения. **Печень:** повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность. **При местном применении:** зуд, жжение, гиперемия, сухость кожи.

Препараты разных групп

Гризеофульвин

Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium*. Применяют только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

Фармакокинетика. Гризеофульвин хорошо всасывается из ЖКТ. Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей. Максимальная концентрация в крови отмечается через 4 ч. Высокие концентрации обнаруживают в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты. Подвергается биотрансформации в печени. Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%). $T_{1/2}$ — 15–20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Механизм действия. Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибо-

вых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, следовательно, клинический эффект развивается медленно.

Спектр активности. К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*). Другие грибы устойчивы.

НЛР. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. **Нервная система:** головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты. **Кожа:** сыпь, зуд, фотодерматит. **Гематологические реакции:** гранулоцитопения, лейкопения. **Печень:** повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.

Флуцитозин

Флуцитозин назначают при тяжелых системных микозах, как правило, в сочетании с амфотерицином В. При монотерапии быстро развивается резистентность у кандид и криптококков.

Спектр активности: кандиды (*C. albicans* и не-*albicans*, включая устойчивые к флуконазолу), аспергиллы, криптококк, возбудители хромобластомикозов.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ (биодоступность — 80%). Хорошо распределяется в тканях и органах, проникает через ГЭБ. Концентрация в ликворе составляет 75% сывороточной. Незначительно биотрансформируется с образованием 5-фторурацила. Экскретируется преимущественно почками. $T_{1/2}$ — 3–6 ч, при почечной недостаточности значительно возрастает.

НЛР. Флуцитозин — токсичный препарат. Его прием может вызывать диспепсические расстройства — наиболее часто тошноту, рвоту и диарею, иногда тяжелый энтероколит; нейротоксичность — головная боль, головокружение, заторможенность, галлюцинации, судороги; гематотоксичность — лейкопения, тромбоцитопения (чаще при сочетании с амфотерицином В и при нарушении функции почек. Описано развитие агранулоцитоза и фатальной апластической анемии; гепатотоксичность (вплоть до тяжелых поражений печени).

Необходимо по возможности проводить мониторинг сывороточной концентрации флуцитозина (особенно при сочетании с амфотерицином В), причем наиболее важно определять остаточную концентрацию.

Хлорнитрофенол (нитрофунгин^а)

Производное фенола для местного применения, обладающее фунгицидным действием в отношении дерматофитов и *candida*.

Показания: дерматофитозы, кандидоз кожи, грибковые поражения наружного слухового прохода.

НЛР: Местные — раздражение кожи, фотосенсибилизация. При повышенной чувствительности кожи к препарату его в 2 раза разбавляют водой. Системные — при случайном приеме внутрь возможно развитие выраженных диспептических и диспепсических расстройств, а также тяжелого отравления, обусловленного общетоксическим действием фенольного производного.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И ЗАДАЧИ

К ГЛАВАМ 1–4

1. В медицинской науке под болезнью понимают:

- а) патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого (клеточного) метаболизма;
- б) нарушение нормальной жизнедеятельности организма, обусловленное функциональными и/или морфологическими изменениями;
- в) гибель клеток и тканей в живом организме;
- г) мутации и другие повреждения генетической информации.

2. Частные виды некроза все, кроме:

- а) апоптоза;
- б) пролежней;
- в) гангрена;
- г) инфаркт;
- д) инсульт.

3. Сигнотом — это:

- а) закономерная совокупность синдромов;
- б) морфологическое исследование органов и тканей;
- в) признак какой-либо болезни;
- г) универсальная реакция организма на любой повреждающий фактор.

4. Может рассматриваться как самостоятельное заболевание:

- а) симптом;
- б) синдром;
- в) апоптоз;
- г) альтерация.

5. Этиотропная фармакотерапия — это:

- а) медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания;
- б) представляет собой воздействие на механизм развития болезни;
- в) проводится в тех случаях, когда не удастся воздействовать на причину или патогенез заболевания;
- г) проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ.

6. На механизм развития болезни воздействует:
- а) этиотропная фармакотерапия;
 - б) симптоматическая фармакотерапия;
 - в) профилактическая фармакотерапия;
 - г) патогенетическая фармакотерапия.
7. Патогенетическая фармакотерапия — это:
- а) медикаментозное лечение, направленное на коррекцию или устранение причины заболевания;
 - б) представляет собой воздействие на механизм развития болезни;
 - в) проводится в тех случаях, когда не удастся воздействовать на причину или патогенез заболевания;
 - г) проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ.
8. Объем распределения лекарственного препарата — это:
- а) объем циркулирующей крови;
 - б) объем всего организма;
 - в) гипотетический объем, необходимый для распределения ЛС в концентрации, равной концентрации в плазме;
 - г) гипотетический объем мышечной и жировой ткани, способной вместить лекарственный препарат.
9. Общий клиренс — это:
- а) объем крови, который полностью очищается от ЛС в единицу времени;
 - б) мера длительности нахождения лекарственного препарата в организме;
 - в) скорость кровотока через почки;
 - г) скорость метаболизма лекарства в печени;
 - д) скорость удаления лекарств из крови в ткани.
10. Биодоступность — это:
- а) накопление лекарственного препарата, поступившего в системный кровоток;
 - б) накопление терапевтических эффектов лекарственного препарата;
 - в) доля препарата, достигшая системного кровотока;
 - г) доля препарата, связанного с белками плазмы.
11. Период полувыведения — это:
- а) время, за которое концентрация препарата в плазме крови уменьшается в два раза;
 - б) время, за которое эффективность препарата уменьшается в два раза;

- в) время, за которое концентрация препарата в плазме крови повышается в два раза;
- г) время, за которое эффективность препарата повышается в два раза;
- д) время, за которое объем распределения уменьшается в два раза.

12. Площадь под фармакокинетической кривой:

- а) объем плазмы, который полностью очищается от препарата в единицу времени;
- б) сравнительная величина, показывающая различия в биодоступности различных лекарственных форм ЛС;
- в) пропорциональна общему количеству препарата в системном кровотоке;
- г) совпадает с максимумом действия ЛС при однократном назначении.

13. Фармакоэкономическое исследование двух препаратов целесообразно проводить, если:

- а) один из препаратов менее эффективный и более дорогой, чем препарат сравнения;
- б) один из препаратов менее эффективный, но более дешевый, чем препарат сравнения;
- в) один из препаратов более эффективный и более дешевый, чем препарат сравнения.

14. Фармакоэкономическим исследованием можно считать исследование, в котором:

- а) сравниваются цены на различные препараты;
- б) сравнивается эффективность различных препаратов;
- в) сравнивается и стоимость, и эффективность лечения различными препаратами;
- г) приведены данные о стоимости и эффективности одного лекарственного средства.

15. Фармакоэкономическое исследование «минимизация стоимости» можно проводить:

- а) для двух препаратов и более с одинаковой клинической эффективностью и безопасностью;
- б) для двух препаратов и более с одинаковой клинической эффективностью и различной безопасностью;
- в) для двух препаратов и более с различной клинической эффективностью;
- г) для двух препаратов и более с различной клинической эффективностью, но одинаковой стоимостью.

16. При проведении фармакоэкономического анализа в лечебном учреждении необходимо учитывать расходы на:

- а) выплату по больничным листам;
- б) приобретение лекарственных средств;
- в) проведение лабораторных и инструментальных исследований;
- г) оплату труда медицинских работников.

17. К непрямым медицинским расходам относятся

- а) оплата счетов на электроэнергию для стационара;
- б) затраты родственников, обеспечивающих уход за больным;
- в) оплата труда среднего и младшего медицинского персонала, обеспечивающих уход за больным;
- г) приобретение расходных материалов, таких как шприцы, капельницы, перевязочные материалы.

Задача 1

В медицинском журнале опубликованы результаты фармакоэкономического исследования различных антибиотиков при терапии пневмонии: «Оказалось, что при использовании цефтриаксона «показатель стоимость-эффективность» составляет 9500 руб., а при лечении аугментином — 8200 руб.».

1. Какой из применявшихся в исследовании антибиотиков обладает большей клинической эффективностью?

- а) цефтриаксон;
- б) аугментин;
- в) показатель «стоимость-эффективность» указывает только на эффективность затрат. Опираясь на данный показатель, нельзя говорить о клинической эффективности препарата.

2. Что означает используемый в публикации коэффициент «стоимость-эффективность»?

- а) этот коэффициент показывает, сколько стоит лечение каждым из препаратов в течении первых суток лечения;
- б) этот коэффициент показывает сколько стоит лечение каждым из препаратов за все время лечения;
- в) этот коэффициент показывает, сколько стоит лечение каждым из препаратов у тех больных, лечение которых оказалось клинически эффективным;
- г) этот коэффициент показывает, сколько надо потратить средств, чтобы эффективно пролечить данным препаратом одного больного.

3. В другом месте публикации можно прочесть: «цефтриаксон оказался эффективным у 90% больных, а аугментин — только у 86% больных».

Какой вывод Вы должны сделать на основании этой информации:

- а) цефтриаксон значительно эффективнее, следовательно, именно этот препарат, а не аугментин должен применяться для терапии больных пневмонией;
- б) цефтриаксон более эффективен, но лечение аугментином обходится дешевле — для лечения лучше выбрать более дешевый препарат;
- в) разница в клинической эффективности у препаратов невелика (всего 4%), поэтому экономически оправдано применение более дешевого аугментина.

4. Изменилась ли Ваша точка зрения на выбор препарата в том случае, если более дешевый препарат окажется существенно менее эффективным, например, если цефтриаксон эффективен у 90% больных, а аугментин — только у 60% больных?

- а) нет, не изменится — лучше назначать более дешевый препарат;
- б) необходимо назначить более эффективный препарат, не взирая на его стоимость;
- в) лучше выбрать более дешевый препарат, но только в том случае, если это безопасно для больного. А использование для лечения пневмонии средства с 60% эффективностью подвергает больных неоправданному риску;
- г) если изменится эффективность лечения, одновременно изменится и показатель «стоимость—эффективность». Таким образом, менее эффективный препарат окажется более дорогим, ведь надо будет учитывать расходы на терапию осложнений, более длительное пребывание больных в стационаре и т.п.

5. На основании данного исследования вам предстоит решить, какой из препаратов вы будете применять у данной категории больных в стационаре. На что при этом вы будете опираться?

- а) на данные о клинической эффективности препаратов;
- б) достаточно знать показатель «стоимость—эффективность»;
- в) на показатель «стоимость—эффективность» и на данные о клинической эффективности препаратов.

Задача 2

При проведении фармакоэпидемиологического исследования в кардиологическом отделении величина DDDs/100 койко-дней для изосорбида динитрата составила 105.

1. Как можно интерпретировать данный результат?

- а) имеет место ошибка в вычислениях, так как величина DDDs/100 койко-дней не может превышать 100.
- б) вероятно, препарат назначался в дозах, превышающих стандартные.

2. Величина DDDs/100 койко-дней для эналаприла составила 75. Какое утверждение правомочно:

- а) общая интенсивность применения (частота назначения и дозы) изосорбида динитрата в отделении выше, чем интенсивность применения эналаприла.
- б) изосорбида динитрат по сравнению с эналаприлом был назначен у большего числа больных.
- в) изосорбида динитрат по сравнению с эналаприлом был назначен в более высоких суточных дозах.

3. Анализ историй болезни показал, что доля больных со стенокардией в отделении равна 24%. Как с учетом этого можно прокомментировать интенсивность применения изосорбида динитрата?

- а) вероятно, препарат назначался чаще, чем к этому имелись показания.
- б) препарат назначался по показаниям, но в более высоких дозах, чем это обычно принято.
- в) только на основании величины DDDs/100 койко-дней нельзя оценить адекватность терапии.

4. Какие данные нужно получить дополнительно, чтобы оценить адекватность терапии стенокардии в отделении?

- а) долю больных без стенокардии, которым назначался изосорбида динитрат.
- б) частоту назначения других антиангинальных средств у больных стенокардией.
- в) частоту назначения больным со стенокардией антиангинальных средств, включенных в формуляр.
- г) долю больных со стенокардией, которые не получали нитросорбида.

К ГЛАВЕ 5**1. Клиническая фармакодинамика изучает:**

- а) развитие лекарственных средств;
- б) дозы и пути введения препаратов,

- в) особенности воздействия лекарственных средств на организм больного человека;
 - г) проблемы адаптации человека к ксенобиотикам;
 - д) особенности воздействия лекарственных средств на организм человека.
- 2. Полный агонист — это препарат, который:**
- а) дает более высокий эффект, по сравнению с другими агонистами этой же группы рецепторов;
 - б) защищает рецепторы от действия антагонистов;
 - в) заполняет весь объем распределения;
 - г) в больших дозах дает более выраженный эффект.
- 3. Неселективные агонисты:**
- а) обладают большим сродством к рецепторам, нежели неселективные;
 - б) демонстрируют высокую афинность к рецепторам различных групп;
 - в) вызывают полный блок рецепторов;
 - г) обладают более выраженной фармакологической активностью, нежели неселективные.
- 4. Конкурентный антагонист — это:**
- а) препарат, сочетающий меньшую стоимость с большей эффективностью;
 - б) препарат, который при одинаковой эффективности оказался дешевле, чем все аналогичные средства;
 - в) препарат, блокирующее действие которого на рецепторы ослабевает в присутствии высоких концентраций агониста;
 - г) препарат, блокирующее действие которого на рецепторы не ослабевает в присутствии высоких концентраций агониста.

К ГЛАВЕ 6

- 1. Наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией, приводящей к летальному исходу является:**
- а) анафилактический шок;
 - б) желудочно-кишечное кровотечение;
 - в) агранулоцитоз;
 - г) коллапс.
- 2. К серьезным относятся нежелательные лекарственные реакции:**
- а) приводящие к смерти;

- б) требующие госпитализации или ее продления;
 - в) приводящие к стойкой потере трудоспособности (инвалидности);
 - г) приводящие стойкому снижению трудоспособности;
 - д) все вышеперечисленное верно.
- 3. Нежелательные лекарственные реакции типа А:**
- а) зависят от дозы;
 - б) не зависят от дозы;
 - г) имеют аллергическую природу;
 - д) все перечисленное верно.
- 4. Нежелательные лекарственные реакции типа В:**
- а) зависят от дозы;
 - б) не зависят от дозы;
 - г) связаны с механизмом действия лекарственного средства;
 - д) все перечисленное верно.
- 5. Синдром Лайелла и синдром Стивенса—Джонсона относятся к нежелательным лекарственным реакциям:**
- а) типа А;
 - б) типа В;
 - в) типа С;
 - г) типа D;
 - д) типа Е.
- 6. Лекарственная зависимость и синдром отмены относятся к нежелательным лекарственным реакциям:**
- а) типа А;
 - б) типа В;
 - в) типа С;
 - г) типа D;
 - д) типа Е.
- 7. Тератогенность относится к нежелательным лекарственным реакциям:**
- а) типа А;
 - б) типа В;
 - в) типа С;
 - г) типа D;
 - д) типа Е.
- 8. Фактором риска развития нежелательных лекарственных реакций является:**
- а) пожилой возраст;
 - б) тяжелое состояние больного;
 - в) одновременное назначение нескольких лекарственных средств;
 - г) генетическая предрасположенность;
 - д) все вышеперечисленное верно.

9. Научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных лекарственных реакций называются:

- а) комплаенсом;
- б) фармаконадзором;
- в) фармакоэпидемиологией;
- г) фармакоинспекцией.

10. Оповещать о наличии нежелательных лекарственных реакций следует:

- а) при развитии серьезных нежелательных лекарственных реакций;
- б) при развитии нежелательных лекарственных реакций лекарственных средств, зарегистрированных 5 лет назад и менее;
- в) при развитии неожиданных нежелательных лекарственных реакций;
- г) при нежелательных лекарственных реакциях, развившихся в следствии межлекарственного взаимодействия;
- д) верно все вышеперечисленное.

Задача 1

Больному, 77 лет, с эссенциальной артериальной гипертензией участковым терапевтом выписан рецепт на пролонгированный препарат нифедипина. В аптеке больной обратился к провизору по поводу безопасности применения данного препарата, в связи с тем, что больной ранее принимал короткодействующий препарат нифедипина для купирования гипертонического криза и, со слов больного, через 20 мин после приема этого препарата у него развилась аллергия в виде покраснения лица, ощущения «прилива», сердцебиения, дрожи. Данные явления купировались самостоятельно. При ответе на вопросы используйте типовую клинико-фармакологическую статью (ТКФС) «Нифедипин», раздел «Побочное действие» Справочника лекарственных средств.

1. Является ли описанная больным НЛР аллергией? К какому типу относится данная НЛР?
2. Какой фактор риска развития НЛР имеется у больного?
3. Определите степень достоверности причинно-следственной связи между приемом нифедипина и развитием описанной НЛР.
4. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?
5. Какие рекомендации должен дать провизор больному?

Задача 2

Больная, 58 лет, страдающая сахарным диабетом 2-го типа, по совету провизора применяла мазь, содержащую хлорамфеникол под торговым названием Левомиколь в связи с трофическими язвами голеней. Ранее у больной отмечалась крапивница при однократном приеме внутрь таблетированного препарата хлорамфеникола в связи с желудочно-кишечными расстройствами. Через 20 мин после нанесения мази на язвы голеней больная отметила покраснение кожи лица, появление отечности шеи, лица, области глазниц, затрудненное дыхание. По этому поводу больная вызвала скорую медицинскую помощь, поставлен диагноз ангионевротического отека, начата интенсивная терапия (парентеральное введение глюкокортикостероидов, блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, инфузионная терапия). Больная госпитализирована в реанимационное отделение в котором интенсивная терапия была продолжена. На 2-й день после поступления в стационар все выше описанные явления были купированы.

1. К какому типу относится данная НЛР?
2. Нужно ли оповещать органы фармаконадзора о развитии данной НЛР?
3. Каковы должны быть действия провизора для предотвращения данной НЛР?

К ГЛАВЕ 7

1. При фармакокинетическом взаимодействии одно лекарственное средство влияет на такие процессы другого, как:

- а) всасывание;
- б) распределение;
- в) метаболизм (биотрансформация);
- г) выведение;
- д) все вышеперечисленные.

2. При фармакодинамическом взаимодействии одно лекарственное средство влияет на такие процессы другого, как:

- а) всасывание;
- б) распределение;
- в) метаболизм (биотрансформация);
- г) выведение;
- д) механизм действия.

3. Не всасывающиеся комплексные соединения образуют с препаратами кальция, магния, железа, цинка, висмута следующие лекарственные средства:

- а) макролиды;
 - б) фторхинолоны;
 - в) цефалоспорины;
 - г) тетрациклины;
 - д) все вышелеречисленные.
4. Межлекарственного взаимодействия при всасывании, развивающегося по механизму образования не всасывающихся соединений, можно полностью избежать при назначении лекарственных средств с интервалом в:
- а) 30 мин;
 - б) 1 ч;
 - в) 2 ч и более;
 - г) избежать нельзя.
5. Всасывание лекарственных средств, метаболизирующихся под действием нормальной микрофлоры кишечника, при их совместном применении с антибиотиками:
- а) угнетается;
 - б) усиливается;
 - в) не изменяется.
6. Всасывание лекарственных средств, при их совместном применении препаратами, повышающими моторику ЖКТ:
- а) угнетается;
 - б) усиливается;
 - в) не изменяется.
7. Всасывание лекарственных средств, являющихся субстратами гликопротеина-Р при их совместном применении с препаратами-ингибиторами гликопротеина-Р:
- а) угнетается;
 - б) усиливается;
 - в) не изменяется.
8. Метаболизм лекарственного средства, являющегося субстратом определенного фермента биотрансформации, при их совместном применении с препаратами-ингибиторами:
- а) угнетается;
 - б) усиливается;
 - в) не изменяется.
9. Выведение лекарственных средств, являющихся слабыми кислотами, при их совместном применении с препаратами, повышающими рН мочи:
- а) угнетается;
 - б) усиливается;
 - в) не изменяется.

10. При одновременном применении с молоком угнетается всасывание, вследствие образования не всасывающихся хелатных соединений следующих лекарственных средств:

- а) пенициллины;
- б) тетрациклины;
- в) фторхинолоны;
- г) макролиды;
- д) правильно б и в.

Задача 1

Пациентке, 45 лет, принимающей пролонгированную лекарственную форму верапамила в дозе 240 мг в сутки по поводу артериальной гипертензии, в связи с невралгией тройничного нерва назначен карбамазепин. Она обратилась в аптеку за приобретением препарата, и провизор отпустил ей данный препарат по рецепту врача. Через 3 дня, приема данной комбинации, у пациентки стали отмечаться частые эпизоды повышения АД. При ответе на вопросы используйте типовую клинико-фармакологическую статью (ТКФС) «Карбамазепин», раздел «Взаимодействие» Справочника лекарственных средств.

1. Какая наиболее вероятная причина снижения эффективности верапамила у данной пациентки?

2. Каковы тип, уровень и механизм возможного межлекарственного взаимодействия?

3. Каковы должны быть действия провизора для предотвращения межлекарственного взаимодействия?

4. Какие еще антигипертензивные лекарственные средства могут взаимодействовать с карбамазепином по подобному механизму?

Задача 2

Пациент, 52 лет, с протезированным митральным клапаном принимает для профилактики тромбэмболических осложнений варфарин в дозе 7,5 мг 1 раз в сутки под лабораторным контролем системы свертывания крови. Для приобретения варфарина больной регулярно обращается в аптеку. Больной принимает варфарин в течение 1 года и никогда не отмечал НЛР, включая кровотечения. Алкоголь употребляет крайне редко, «не крепкий» и в малых дозах (1 бутылка пива, 1 бокал вина и т.д.). Однако у больного был эпизод приема алкоголя в большой дозе (0,5 л водки), на следующий день после этого он отметил покраснение мочи, синячковую сыпь на теле. По лабораторным данным — резкое снижение свертывания крови. При ответе на вопросы

используйте типовую клинико-фармакологическую статью (ТКФС) «Варфарин», раздел «Взаимодействие» Справочника лекарственных средств.

1. Какая наиболее вероятная причина развития НЛР при применении варфарина?
2. Каковы тип, уровень и механизм возможного взаимодействия?
3. Каковы должны быть действия провизора для предотвращения межлекарственного взаимодействия?

К ГЛАВЕ 8

1. К самым безопасным для плода лекарственным средствам относятся препараты:

- а) категории А;
- б) категории В;
- в) категории С;
- г) категории D;
- д) категории X.

2. Абсолютно противопоказаны при беременности препараты:

- а) категории А;
- б) категории В;
- в) категории С;
- г) категории D;
- д) категории X.

3. «Критическими» периодами беременности, отличающимися повышенной чувствительностью к лекарственным средствам относятся:

- а) период предимплантационного развития;
- б) стадия эмбриогенеза;
- в) период непосредственно перед родами;
- г) все вышеперечисленные.

4. К факторам, влияющим на фармакокинетику плода, относятся:

- а) режим дозирования лекарственного средства;
- б) физиологическое состояние материнского организма;
- в) физико-химические свойства лекарственного средства;
- г) все вышеперечисленное.

5. При обращении беременной в аптеку провизор может рекомендовать ей для применения:

- а) рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у беременных;

- б) только безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у беременных;
 - в) ни одно лекарственное средство без предварительной консультации с врачом.
- 6. Лекарственное средство может применяться у кормящей женщины, если оно обладает следующими фармакокинетическими характеристиками:**
- а) низкая биодоступность при приеме внутрь;
 - б) короткий период полувыведения;
 - в) отсутствие возможности образования активных метаболитов;
 - г) минимальное проникновение в грудное молоко;
 - д) все вышеперечисленное.
- 7. При обращении кормящей женщины в аптеку провизор может рекомендовать ей для применения:**
- а) рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у кормящих;
 - б) только безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у кормящих;
 - в) ни одно лекарственное средство без предварительной консультации с врачом.
- 8. При обращении в аптеку по поводу применения лекарственного средства у новорожденного провизор может рекомендовать:**
- а) рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у детей;
 - б) только безрецептурные лекарственные средства, если они не противопоказаны у детей;
 - в) ни одно лекарственное средство без предварительной консультации с врачом.
- 9. Особенности фармакинетики лекарственных средств у пожилых являются:**
- а) снижение скорости всасывания;
 - б) снижение скорости распределения;
 - в) замедление биотрансформации в печени;
 - г) замедление выведения почками;
 - д) все вышеперечисленное.
- 10. Начинать лечение у пожилых следует:**
- а) с максимально допустимых доз лекарственных средств;
 - б) со средних доз лекарственных средств;
 - в) с минимальных доз лекарственных средств.

Задача 1

Женщина, 27 лет, при посещении аптеки обратилась к провизору по поводу выбора противогрибкового ЛС, необходимость которого, с ее слов, обусловлена обострением «молочницы» (вагинального кандидоза). При ответе на вопросы используйте типовые клинико-фармакологические статьи противогрибковых ЛС, раздел «Особые указания» Справочника лекарственных средств.

1. Есть ли необходимость провизору задать вопрос о возможной беременности женщины?

2. Какой совет Вы дадите женщине, если она вас проинформировала, что беременна, срок 9 нед?

3. По Справочнику ЛС выберите противогрибковые препараты, разрешенные для применения в I триместре беременности.

Задача 2

Лактирующая женщина, 30 лет, обратилась к провизору по поводу выбора «средства от кашля». Женщина предупредила, что кормит грудью свою дочь в возрасте 3 мес. Провизор рекомендовал ЛС, содержащее кодеин («Коделак»). Женщина начала применять препарат, при этом продолжала кормить грудью. На 2-й день приема препарата кашель полностью исчез, однако у ребенка появились задержка стула в течении 2 сут, сонливость, резкое сужение зрачков. По поводу этого женщина обратилась к педиатру, который диагностировал у ребенка опиатную интоксикацию, ребенок был госпитализирован в токсикологическое отделение педиатрической больницы, где диагноз был подтвержден. При ответе на вопросы используйте типовую клинико-фармакологическую статью «Кодеин», разделы «Фармакокинетика», «Побочное действие» и «Особые указания» справочника лекарственных средств.

1. Укажите возможную причину развития опиатной интоксикации у грудного ребенка?

2. Какое смертельное осложнение могло развиваться у ребенка?

3. Как можно было избежать этого осложнения?

Задача 3

Пожилая женщина, 83 лет, обратилась к провизору за советом о приобретении препарата от тошноты и рвоты. Провизор выяснил у пациентки, что больная в течение многих лет по назначению участкового терапевта по поводу «болезни сердца» принимает дигоксин по 1/2 таблетке 2 раза в сутки, а также еще ряд лекарств, включая мочегонные

препараты, название и дозы которых вспомнить не смогла. Тошнота, периодически возникающая рвота, а также резкая потеря аппетита беспокоят в течение последних 2 дней. На вопрос, принимала ли женщина лекарства сегодня, ответила, что не помнит, так как у нее очень плохая память. При ответе на вопросы используйте типовую клинико-фармакологическую статью «Дигоксин», раздел «Побочное действие» и Справочника лекарственных средств.

1. С чем могут связаны описываемые больной симптомы?
2. Какова должна быть тактика провизора?
3. Как можно было бы избежать этой ситуации?

К ГЛАВЕ 9

1. Клиническая фармакогенетика изучает:

- а) влияние генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ;
- б) процессы движения лекарственного средства в организме больного;
- в) влияние лекарственных средств на генетический аппарат больного;
- г) процессы генерации фармакологических эффектов в организме больного.

2. Генетический полиморфизм — это:

- а) развитие нескольких фармакологических эффектов при применении лекарственного средства;
- б) развитие различных изменений генетического аппарата под действием лекарственного средства;
- в) существование различных аллельных вариантов одного и того же гена, ответственного за изменение фармакологического ответа.

3. Фармакогенетическое тестирование выполняется с помощью:

- а) полимеразной цепной реакции;
- б) иммуноферментного анализа;
- в) радиоиммунного анализа;
- г) газовой хроматографии.

4. Материалом для проведения фармакогенетического тестирования может быть:

- а) кровь, собранная из кубитальной вены;
- б) соскоб со слизистой оболочки внутренней поверхности щеки;
- в) волосы;
- г) все вышеперечисленное.

- 5. Изменять фармакодинамику лекарственных средств может полиморфизм генов, кодирующих:**
- а) изоферменты цитохрома Р-450;
 - б) β_1 -адренорецепторы;
 - в) калиевые каналы;
 - г) риаинодиновые рецепторы.
- 6. Изменять фармакодинамику лекарственных средств может полиморфизм генов, кодирующих:**
- а) транспортеры органических катионов;
 - б) β_2 -адренорецептор;
 - в) гликопротеин-Р;
 - г) тиопуриметилтрансферазу.
- 7. При генетически детерминированном изменении фармакологического ответа, приводящему к недостаточной эффективности, врачу следует:**
- а) назначать данное лекарственное средство в минимальной дозе;
 - б) назначать данное лекарственное средство в среднетерапевтической дозе;
 - в) назначать данное лекарственное средство в максимальной дозе;
 - г) не назначать данное лекарственное средство.
- 8. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «медленному» метаболитору, следует выбрать:**
- а) минимальную дозу лекарственного средства;
 - б) среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
 - в) максимальную дозу лекарственного средства.
- 9. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «экстенсивному» метаболитору, следует выбрать:**
- а) минимальную дозу лекарственного средства;
 - б) среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
 - в) максимальную дозу лекарственного средства.
- 10. При выявлении у больного генотипа, соответствующего «быстрому» метаболитору, следует выбрать:**
- а) минимальную дозу лекарственного средства;
 - б) среднетерапевтическую дозу лекарственного средства;
 - в) максимальную дозу лекарственного средства.

Задача 1

Пациент, 60 лет, наблюдается в поликлинике по поводу хронической сердечной недостаточности, развившейся вследствие дилатационной кардиомиопатии. На ЭКГ — постоянная форма фибрилляции предсердий. В анамнезе — тромбозомболия левой лучевой артерии.

По назначению участкового терапевта больной получает эналаприл 20 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут. Дополнительно для профилактики тромбоэмболических осложнений участковым терапевтом выписан рецепт на варфарин.

1. Существует ли возможность проведения фармакогенетического тестирования в данном случае?

2. В каком именно фармакогенетическом тесте необходимо, чтобы провизор порекомендовал больному проконсультироваться с врачом?

3. Какая доза варфарина должна быть назначена врачом при выявлении у больного генотипа CYP2C9*1/*3, соответствующего «медленному метаболизатору»?

К ГЛАВЕ 10

1. **Нерациональная комбинация гипотензивных препаратов:**

- а) диуретик + β -адреноблокатор;
- б) диуретик + ингибитор АПФ;
- в) блокатор медленных кальциевых каналов + ингибитор АПФ;
- г) ингибитор АПФ + блокатор АТ рецепторов;
- д) β -адреноблокатор + α_1 -адреноблокатор.

2. **Какой из перечисленных ингибиторов АПФ содержит SH-группу?**

- а) каптоприл;
- б) жналаприл;
- в) периндоприл;
- г) фозиноприл;
- д) рамиприл.

3. **Механизм гипотензивного действия лозартана:**

- а) блокада ангиотензинпревращающего фермента;
- б) блокада рецепторов ангиотензина II;
- в) подавление секреции ренина;
- г) конкурентный антагонизм альдостерону.

4. **Отметьте побочные эффекты ингибиторов АПФ:**

- а) сухой кашель;
- б) отеки;
- в) ортостатический коллапс;
- г) сердцебиение;
- д) гиперкреатининемия.

5. **При каких заболеваниях назначение β -адреноблокаторов противопоказано:**

- а) бронхиальная астма;
- б) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- в) феохромоцитома;
- г) ХПН;
- д) цирроз печени.

Задача 1

Больная П., 47 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на сухой кашель, который беспокоит в течение недели. Из анамнеза известно, что у больной компенсированный сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия. Последние полгода получает эналаприл.

1. Как Вы расцениваете состояние больной?
2. Какую тактику ведения больной вы можете предложить?

К ГЛАВЕ 11

1. К критериям эффективности лечения нитратами относят все, кроме:
 - а) уменьшения интенсивности и числа приступов стенокардии;
 - б) увеличения толерантности к глюкозе;
 - в) снижения АД;
 - г) исчезновения эпизодов ишемии миокарда при ЭКГ — мониторинге.
2. С целью контроля за безопасностью терапии В-адреноблокаторами необходимы все следующие мероприятия, кроме:
 - а) контроль ЧСС;
 - б) контроль интервала P-Q на ЭКГ;
 - в) контроль АД;
 - г) контроль МНО.
3. Блокатор Са-каналов, урежающий пульс:
 - а) нитрендипин;
 - б) верапамил;
 - в) нифедипин;
 - г) амлодипин.
4. Для уменьшения головной боли, возможной при приеме нитроглицерина, рекомендуют прием:
 - а) ингибиторов АПФ;
 - б) препаратов, содержащих ментол;
 - в) диуретиков;
 - г) аспирина.

5. При сочетании верапамила и β -адреноблокатора можно наблюдать все нижеперечисленное, кроме:

- а) отрицательного хронотропного действия;
- б) отрицательного инотропного действия;
- в) отрицательного дромотропного действия;
- г) положительного инотропного действия.

Задача 1

Больной И., 50 лет, жалуется на чувство сжатия за грудиной с одновременными неприятными ощущениями в левом плече при быстрой ходьбе, особенно в холодную погоду и после еды. Боль прекращается при остановке или замедлении темпа ходьбы. Болен в течение 3 лет. Судя по жалобам, заболевание за эти годы не прогрессирует. После обследования в поликлинике была диагностирована ИБС: стенокардия напряжения II–III функционального класса, атеросклеротический кардиосклероз.

Проведите выбор лекарственных средств для фармакотерапии больного.

К ГЛАВЕ 12

1. Ключевым ферментом, участвующим в синтезе холестерина, является:

- а) щелочная фосфатаза;
- б) липопротеинлипаза;
- в) ГМГ-КоА-редуктаза;
- г) лецитин: холестеринацилтрансфераза;
- д) печеночная липаза.

2. Укажите, какие влияния оказывают ω -3-ПНЖК:

- а) снижают уровень ТГ в сыворотке крови;
- б) повышают уровень ТГ в сыворотке крови;
- в) антиаритмогенное;
- г) приводят к вазодилатации;
- д) увеличивают тромбообразование.

3. Какие препараты целесообразно добавить к статину, чтобы увеличить его действие по снижению ХС ЛНП?

- а) фибрат;
- б) никотиновую кислоту;
- в) эзетимиб;
- г) ω -3-ПНЖК;
- д) антиоксиданты.

4. Какие нежелательные явления наиболее опасны при лечении статинами?

- а) нарушения в системе пищеварения;
- б) аллергические явления;
- в) миалгия, миопатия, рабдомиолиз;
- г) головная боль, головокружение;
- д) протеинурия.

5. Укажите плейотропные эффекты статинов:

- а) противовоспалительный;
- б) антиаритмический;
- в) снижение агрегации тромбоцитов;
- г) снижение ригидности эритроцитов;
- д) урикозурический.

Задача 1

Пациентка, 51 года, с ИБС: постинфарктным кардиосклерозом принимает с целью коррекции липидного обмена (ХС = 10,2 ммоль/л) аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Через месяц лечения пациентка посетила аптеку для приобретения препарата с целью продолжения курса лечения. В диалоге с провизором пациентка отметила появление миалгии, мышечной слабости.

1. Какая наиболее вероятная причина развития указанных симптомов?

2. Каковы должны быть действия провизора при получении информации об указанных симптомах?

К ГЛАВЕ 13

1. Согласно общепринятой классификации антиаритмические ЛС класса II:

- а) блокаторы медленных кальциевых каналов;
- б) блокаторы β -адренорецепторов;
- в) электролиты, обладающие урежающим действием;
- г) сердечные гликозиды.

2. Антиаритмический препарат, выражено удлиняющий интервал Q-T:

- а) прокаинамид;
- б) хинидин;
- в) флекаинид;
- г) амиодарон.

- 3. Антиаритмических эффект β -адреноблокаторов:**
- а) возрастает при увеличении дозы препарата в 2 раза;
 - б) не возрастает при увеличении дозы препарата в 2 раза;
 - в) ослабляется при комбинации с верошпироном;
 - г) наиболее выражен у препаратов с собственной симпатомиметической активностью.
- 4. Пропафенон является препаратом:**
- а) IC класса;
 - б) β -адреноблокатором;
 - в) препаратом III класса;
 - г) блокатором медленных кальциевых каналов.
- 5. При использовании кордарона возникают следующие побочные эффекты:**
- а) интерстициальный пневмонит;
 - б) фотодерматиты;
 - в) нарушение функции щитовидной железы;
 - г) все вышеперечисленные эффекты.

Задача 1

У пациента, перенесшего инфаркт миокарда, выявлены тяжелые желудочковые нарушения ритма. Назначен амиодарон, который привел к подавлению желудочковой аритмии. Через 1,5 года терапии у пациента появилась одышка, рентгенограмме выявлены изменения, характерные для интерстициального поражения легких.

С чем могут быть связаны изменения в легких? Какой может быть тактика врача в данной ситуации?

К ГЛАВЕ 14

- 1. При хронической сердечной недостаточности препаратами первого ряда не являются:**
- а) нитраты;
 - б) блокаторы ангиотензиновых рецепторов;
 - в) диуретики;
 - г) ингибиторы АПФ.
- 2. Перечислите β -адреноблокаторы, обладающие доказанной эффективностью в лечении пациентов с ХСН:**
- а) ателолол;
 - б) пропранолол;

- в) карведилол;
- г) соталол;
- д) все перечисленные препараты.

3. Титрование дозы ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов у пациентов с ХСН подразумевает:

- а) начало терапии с минимальной дозы препарата;
- б) увеличение дозы препарата каждые 2 нед;
- в) достижение целевой дозы препарата;
- г) все перечисленные признаки.

4. Показания для назначения амлодипина при ХСН:

- а) застойная сердечная недостаточность;
- б) неконтролируемые цифры артериального давления;
- в) инфаркт миокарда в анамнезе;
- г) нарушения ритма;
- д) все перечисленные признаки.

5. Принципы диуретической терапии при ХСН:

- а) назначение диуретиков при сердечной недостаточности II–IV ФК по классификации NYHA;
- б) снижение веса на 0,5–1,0 кг кг/сут;
- в) контроль артериального давления;
- г) контроль уровня калия в крови;
- д) все перечисленные.

Задача 1

Больная А., 68 лет, поступила в стационар с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, отеки ног, общую слабость. В анамнезе инфаркт миокарда 6 лет назад. Вышеперечисленные жалобы беспокоят в течение месяца. К врачу не обращалась, не лечилась. Предложите препараты, которые необходимо назначить больной:

К ГЛАВЕ 15

1. Признаки нефротического синдрома:

- а) протеинурия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и отеки;
- б) протеинурия, гиперкалиемия, гиперлипидемия и отеки;
- в) протеинурия, гипоальбуминемия, лейкоцитурия и отеки;
- г) гематурия, гипоальбуминемия, гипернатриемия и отеки;
- д) гипертензия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия и лейкоцитурия.

2. **Механизм действия петлевых диуретиков:**
 - а) угнетают гидратацию CO_2 ;
 - б) блокируют $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ -котранспортер в петле Генле;
 - в) угнетают реабсорбцию Na^+ и Cl^- в дистальных канальцах;
 - г) увеличивают клубочковую фильтрацию.
3. **К петлевым диуретикам относятся:**
 - а) фуросемид;
 - б) маннит;
 - в) торасемид;
 - г) эплеренон;
 - д) этакриповая кислота.
4. **НПР при применении спиронолактона:**
 - а) гинекомастия;
 - б) гиперкалийемия;
 - в) гипернатриемия;
 - г) алкалоз;
 - д) уменьшение времени свертываемости.
5. **Осмотические диуретики не используются при:**
 - а) отеке мозга;
 - б) внутричерепной гипертензии;
 - в) лечение ХСН;
 - г) эпилептическом статусе;
 - д) остром приступе глаукомы.

Задача

Пациента с тяжелой сердечной недостаточностью в течение длительного времени получая фуросемид. У него появилась выраженная слабость, участились желудочковые экстрасистолы, в крови выявлено снижение уровня калия и магния.

1. С чем связано ухудшение состояния пациента?
2. Как можно скорректировать терапию?

К ГЛАВЕ 16

1. **К основным звеньям патогенеза метаболического синдрома не относятся:**
 - а) снижение чувствительности периферических тканей к инсулину;
 - б) нарушение углеводного обмена;
 - в) повышение артериального давления;

- г) уменьшение уровня холестерина;
 - д) увеличение массы висцерального жира.
- 2. К немедикаментозным мероприятиям по снижению массы тела относятся:**
- а) изменение пищевых привычек;
 - б) гипокалорийная диета;
 - в) ведение дневника питания;
 - г) физические упражнения;
 - д) все вышеперечисленное.
- 3. Препараты, применяемые в настоящее время для лечения ожирения:**
- а) кофеин;
 - б) орлистат;
 - в) сибутрамин;
 - г) эфедрин;
 - д) фенфлурамин.
- 4. Для коррекции гипергликемии у больных с метаболическим синдромом рекомендуется использовать:**
- а) метформин;
 - б) инсулин;
 - в) β -адреноблокаторы;
 - г) карбамазепин;
 - д) пиоглитазон.
- 5. Для сибутрамина не характерно:**
- а) является ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина;
 - б) снижает аппетит;
 - в) продлевает чувство сытости;
 - г) уменьшает расход энергии на термогенез;
 - д) действие препарата дозозависимое.

Задача

Пациент С., 47 лет, наблюдается амбулаторно. На момент обращения предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, сонливость, эпизоды головных болей, чаще по утрам, раздражительность, головокружения, нечеткость зрения. В анамнезе около 5 лет отмечает повышение артериального давления до максимальных цифр систолического АД 170 мм рт.ст. и диастолического АД 100 мм рт.ст. Работает в сфере торговли, ведет малоподвижный образ жизни, диету не соблюдает, курит до 20 сигарет в сутки, употребление алкоголя — редкое, умеренное. Амбулаторно

принимал периндоприл в дозе 8 мг 1 раз в сутки. До недавнего времени удавалось контролировать АД на цифрах 130–145/85–95 мм рт.ст. на дозе периндоприла 8 мг в монотерапии. Однако в течение последних 6 мес набрал в весе более 8 кг, в последние 2 мес отметил эпизоды головных болей, головокружений на фоне подъема АД до 160/100 мм рт.ст., что и стало поводом для обращения.

При осмотре обнаружено избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, распределение по мужскому типу, рост 174 см, вес 113 кг, окружность талии 121 см, индекс массы тела (ИМТ) — 37,3 кг/м². АД на правой руке 150/95 мм рт.ст., на левой — 145/90 мм рт.ст. В результате обследования отмечены: уровень глюкозы натощак ближе к верхней границе нормы (5,1 ммоль/л), повышенный уровень триглицеридов (ТГ) 1,8 ммоль/л, уровень липопротеидов в пределах нормы (липопротеиды высокой плотности (ЛВП) 1,3 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) 2,8 ммоль/л), белок в моче не обнаружен, креатинин сыворотки в пределах нормы 95 мкмоль/л, на ЭКГ — отклонение ЭОС влево, без патологических изменений, на ЭхоКГ — умеренная гипертрофия миокарда.

1. Диагноз.
2. Цели лечения.
3. Тактика ведения.

К ГЛАВЕ 17

1. Пациентам с тяжелой диабетической нефропатией из группы препаратов сульфонилмочевины предпочтительно назначать:

- а) диабетон;
- б) манинил;
- в) гликвидон;
- г) гликлазид;
- д) амарил.

2. При лечении препаратами группы бигуанидов возможно развитие НЛР, кроме:

- а) фотосенсибилизации;
- б) диспенсических явлений;
- в) повышения щелочной фосфатазы и холестаза;
- г) нейропатии;
- д) лейкопении.

3. Симптомокомплекс сахарного диабета I типа включает следующие признаки, кроме:

- а) полиурия;
- б) полидипсия;
- в) полифагия;
- г) похудание;
- д) ожирение.

4. Риск возникновения гипогликемии резко возрастает при одновременном назначении манинила и:

- а) нифедипина;
- б) верапамила;
- в) кордарона;
- г) анаприлина;
- д) преднизолона.

5. Ослабление гипогликемического эффекта препаратов группы сульфонилмочевины возможно при одновременном назначении:

- а) НПВС;
- б) ингибиторов MAO;
- в) ГКС;
- г) тетрациклиновых антибиотиков;
- д) β -адреноблокаторов.

Задача 1

Больная С., 67 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на сухость во рту, жажду, зуд в промежности, боли в животе, преимущественно в правом подреберье. В анамнезе: около 6 лет — сахарный диабет. Принимает манинил (глибенкламид) по 5 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды и сиофор (метформин) по 500 мг 1 раз в сутки во время ужина. В течение последних 10 дней по рекомендации невропатолога принимает пирасетам и никотиновую кислоту. При осмотре: пациентка повышенного питания, кожные покровы сухие, АД 160/90 мм рт.ст., ЧСС 82. Глюкоза крови 21,5 ммоль/л, HdAl_c 7,9%, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) более чем 2 раза от верхней границы нормы, кетоацидоз.

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите тактику фармакотерапии.
3. Укажите причины развития данного состояния.
4. Объясните причины повышения печеночных трансаминаз.

К ГЛАВЕ 18

- 1. В фолликулах щитовидной железы синтезируются гормоны:**
 - а) тиреотропный гормон (ТТГ);
 - б) трийодтиронин (T_3);
 - в) кальцитонин;
 - г) тиреолиберин;
 - д) тироксин (тетрайодтиронин) (T_4).
- 2. При гипотиреозе применяют:**
 - а) левотироксин натрия;
 - б) тиамазол;
 - в) дийодтирозин;
 - г) кальцитрин;
 - д) лиотиронин.
- 3. Тиамазол:**
 - а) снижает синтез тиреоидных гормонов;
 - б) применяется при гипертиреозе;
 - в) применяется при гипотиреозе;
 - г) при совместном применении с БАБ ускоряется наступление ремиссии;
 - д) при совместном применении с БАБ удлиняется наступление ремиссии.
- 4. При гипертиреозе применяют:**
 - а) левотироксин натрия;
 - б) тиамазол;
 - в) радиоактивный йод;
 - г) кальцитрин;
 - д) калия йодид.
- 5. При выраженном гипертиреозе отмечают следующие симптомы:**
 - а) повышенную возбудимость, плаксивость;
 - б) сонливость, заторможенность;
 - в) похудение, потливость, субфебрилитет;
 - г) тахикардию, аритмию;
 - д) запор.

Задача 1

Больная, 32 лет, предъявляет жалобы на раздражительность, плаксивость, похудение на 20 кг. Больна в течение года. При осмотре определяется увеличение передней поверхности шеи, щитовидная железа

диффузно увеличена, плотной консистенции. Пульс 120 в минуту. Какой диагноз вы поставите? Какое лечение показано больной?

К ГЛАВЕ 19

1. В симптомокомплексе крапивницы входят:

- а) волдыри;
- б) отек кожи и подкожной жировой клетчатки;
- в) эритема;
- г) кожный зуд.

2. Перечислите группы препаратов, назначаемые больным с легким персистирующим течением или развитием тяжелого обострения аллергического ринита:

- а) антигистаминные препараты;
- б) стабилизаторы мембран тучных клеток;
- в) курсовое лечение интраназальными глюкокортикостероидами;
- г) системные глюкокортикостероиды.

3. К нежелательным лекарственным реакциям антигистаминных препаратов I поколения относится все, кроме:

- а) седативный эффект;
- б) сухость слизистых оболочек;
- в) тахифилаксия;
- г) желудочковые аритмии.

4. Перечислите препараты, относящиеся к антигистаминным II поколения:

- а) супрастин;
- б) лоратадин;
- в) клемастин;
- г) цетиризин;
- д) фексофенадин.

5. Укажите основные характеристики стабилизаторов мембран тучных клеток:

- а) действие отсрочено во времени;
- б) предупреждают развитие аллергической реакции;
- в) требуют курсового приема в течение всего периода возможного контакта с аллергеном;
- г) способны купировать уже развившуюся аллергическую реакцию.

Задача

Больной С., 15 лет, госпитализирован скорой медицинской помощью с жалобами на приступ удушья и зуд в области лица и шеи.

При осмотре: отмечается отечность лица, более выраженная в области губ, век, правой щеки, слизистой оболочки ротовой полости и языка; на коже лица имеются единичные волдыри и эритематозные высыпания. На правой щеке виден след от укуса пчелы. При попытке проведения ларингоскопии отмечается выраженный отек слизистой оболочки носоглотки и гортани (субкомпенсированный стеноз). ЧД = 30 в минуту. ЧСС 98 в минуту. АД 110/75 мм рт.ст.

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите лечение.

К ГЛАВЕ 20

1. К ингаляционным кортикостероидам относится:

- а) гидрокортизон;
- б) беклометазон;
- в) преднизолон;
- г) полькортолон;
- д) дексаметазон.

2. К селективным β_2 -агонистам длительного действия относится:

- а) флутиказон;
- б) салметерол;
- в) сальбутамол;
- г) фенотерол;
- д) тербуталин.

3. Для купирования приступа бронхиальной астмы применяется:

- а) тиотропиум бромид;
- б) теопэк;
- в) кромогликат натрия;
- г) сальбутамол;
- д) будесонид.

4. Побочным эффектом ингаляционных глюкокортикостероидов является:

- а) головная боль;
- б) ожирение;
- в) кандидоз полости рта;
- г) сахарный диабет;
- д) полиурия.

5. К бронхолитикам не относится:

- а) метилксантины;

- б) холинолитики;
- в) симпатомиметики;
- г) блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Задача

Больная, 59 лет, поступила в стационар с жалобами на усиление кашля с выделением мокроты желтоватого цвета, особенно в ночные и утренние часы, одышку и повышение температуры тела до $37,8^{\circ}$ в последние 2–3 дня. Ухудшение состояния связывает с переохлаждением. В анамнезе — частые простудные заболевания, с 23 до 45 лет курила по 10 сигарет/день, работала маляром. Сейчас на пенсии, не курит 14 лет. Периодически лечилась в стационарах с диагнозом хронический бронхит. Принимает по необходимости ингаляции вентолина 2–3 раза в день, в последние дни — до 3–6 раз в сутки. ОФВ1 52% ДВ, ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7, проба на обратимость — увеличение ОФВ1 на 10%. Анализ крови: л — 9000, п/я — 13, СОЭ — 12 мм/ч. Анализ мокроты: л — 18, э — 7, эпителиальные клетки — незначительно. Бактериальный анализ мокроты: гемофильная палочка, стрептококк пневмонический.

1. Поставьте диагноз.

2. Выбор антибактериального и бронходилатирующего средства

К ГЛАВЕ 21

1. Для каких рецепторов на поверхности париетальных клеток желудка доказано их участие в регуляции образования соляной кислоты?

- а) H_1 -гистаминовых;
- б) гастриновых;
- в) ацетилхолиновых;
- г) пуриновых

2. Выберите утверждение(-ия), правильное(-ые) для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:

- а) заболевание возникает вследствие нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка;
- б) развитию заболевания способствуют повышение секреции соляной кислоты в желудке, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- в) развитию заболевания способствуют снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, пищевод Барретта;

- г) основной группой препаратов для лечения заболевания являются антациды.
- 3. Препараты, применяемые в антихеликобактериальных схемах:**
- омепразол;
 - азитромицин;
 - висмута субцитрат;
 - алмагель;
 - амоксциллин
- 4. Выберите утверждение(-ия), правильное(-ые) для препаратов коллоидного висмута:**
- препараты обладают бактерицидным действием в отношении *Helicobacter pylori*;
 - препараты образуют защитную пленку на поверхности язв при их совместном применении с препаратами, блокирующими кислотопродукцию;
 - препараты применяются редко из-за большого количества системных фармакодинамических эффектов;
 - при совместном приеме препаратов данной группы с тетрациклином увеличивается риск развития побочных эффектов последнего.
- 5. Максимальное количество побочных эффектов среди H_2 -блокаторов имеет:**
- циметидин;
 - роксатидин;
 - низатидин;
 - ранигидин;
 - фамотидин.

Задача 1

Пациенту с обострением язвенной болезни желудка, у которого не была обнаружена инфекция *Helicobacter pylori*, был назначен фамотидин по 40 мг/сут. Однако через неделю лечения больного по-прежнему беспокоили «голодные» и ночные боли в эпигастральной области.

- Какова возможная причина неэффективности фамотидина?
- Препарат из какой фармакологической группы следует назначить вместо фамотидина?

Задача 2

У больного, принимающего в течение 3 сут де-Нол^а (висмута трикалия дидцитрат) по поводу обострения язвенной болезни желудка,

возникли рвота (рвотные массы содержали примесь черного цвета), жидкий черный стул 4 раза в сутки, общая слабость. При осмотре: кожные покровы бледные, ЧСС — 106 в минуту, АД в положении лежа — 90/50 мм рт.ст. Отмечается болезненность при пальпации живота в эпигастральной области.

1. Можно ли предположить, что окрашивание стула в черный цвет у данного больного возникло в результате приема препарата висмута?

2. Какие факты доказывают или опровергают данное предположение?

3. Какие инструментальные и лабораторные методы исследования подтвердят или опровергнут предположение?

4. Каковы ваши действия в отношении данного больного?

К ГЛАВЕ 22

1. К гепатопротекторам относятся:

- а) препараты расторопши пятнистой;
- б) лактулоза;
- в) эссенциальные фосфолипиды;
- г) холензим;
- д) оксафенамид.

2. Препараты, используемые для заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите, содержат:

- а) панкреатин;
- б) гемицеллюлазу;
- в) компоненты желчи;
- г) трипсин;
- д) лактулоза.

3. Для цирроза печени не характерно:

- а) желтуха;
- б) асцит;
- в) гиперальбуминемия;
- г) уменьшение размеров селезенки;
- д) «голова медузы».

4. К осложнениям цирроза печени относятся:

- а) печеночная энцефалопатия с развитием печеночной комы;
- б) гиперальбуминемия;
- в) желудочно-кишечные кровотечения;
- г) развитие рака печени.

5. К средствам, усиливающим образование желчи, относят все перечисленные, кроме:

- а) дехолина;
- б) осальмида;
- в) ксилита;
- г) холензима;
- д) холосаса.

Задача

У пациентки, 56 лет, с повышенной массой тела появились тянущие боли в правом подреберье. Размеры печени не увеличены, пальпация в точке желчного пузыря болезненна. При УЗИ органов брюшной полости обращают на себя внимание незначительное увеличение размеров, уплотнение стенок желчного пузыря.

1. Поставьте диагноз.
2. Предложите тактику фармакотерапии.
3. Как изменится тактика лечения при наличии в желчном пузыре камней диаметром, равным диаметру желчных протоков?

К ГЛАВЕ 23

1. Наиболее безопасным слабительным при длительном приеме считается:

- а) магния сульфат;
- б) бисакодил;
- в) фенолфталейн;
- г) сенна.

2. К миотропным спазмолитикам относятся:

- а) дротаверин;
- б) папаверин;
- в) бисакодил;
- г) лактулоза;
- д) мебеверин.

3. Для лоперамида характерно:

- а) адсорбирующее действие;
- б) слабительное действие наступает через 24–48 ч после приема;
- в) снижение тонуса и моторики гладкой мускулатуры кишечника;
- г) повышение тонуса анального сфинктера;
- д) содержит споры бактерий штамма IP 5832.

4. Укажите слабительное средство, изменяющее рН в толстой кишке:
- а) пикосульфат натрия;
 - б) бисакодил;
 - в) лактулоза;
 - г) касторовое масло.
5. Рациональным подходом в лечении запора следует считать:
- а) добиваться наличия дефекаций ежедневно;
 - б) обеспечивать частоту дефекаций через день;
 - в) частота дефекаций не менее 2 раз в неделю;
 - г) добиваться нормальной консистенции кала.

Задача

Больной, 45 лет, после аллотрансплантации почки предъявляет жалобы на хронический запор. При осмотре живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. При ректальном исследовании патологии не выявлено. В биохимических анализах обращает внимание повышение уровня креатинина до 162 мкмоль/л, уровень калия в пределах нормы.

Какой слабительный препарат наиболее предпочтительно использовать у данного пациента?

К ГЛАВЕ 24

1. С угнетением какой изоформы ЦОГ связана наиболее выраженная противовоспалительная и обезболивающая активность НПВС:
- а) ЦОГ-1;
 - б) ЦОГ-2;
 - в) ЦОГ-3.
2. К нежелательным лекарственным реакциям НПВП относят все, кроме:
- а) ulcerогенность;
 - б) гепатотоксичность;
 - в) нефротоксичность;
 - г) остеопороз.
3. К базисной терапии ревматоидного артрита не относятся:
- а) цитостатики;
 - б) аминоксилиновые препараты;
 - в) сульфаниламиды;
 - г) НПВС.

4. Можно ли сразу и полностью отменить ГКС без предварительного снижения дозы:

- а) да;
- б) нет.

5. К неселективным НПВП относятся:

- а) ибупрофен;
- б) напроксен;
- в) мелоксикам;
- г) ацетилсалициловая кислота.

Задача 1

Больной В., 60 лет, поступил в клинику с жалобами на припухлость и сильные боли в лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах на обеих руках, утреннюю скованность в этих суставах, длительностью до 1,5 ч, повышение температуры тела до 37,5 °С. При осмотре названные суставы увеличены в размерах, кожа над суставами горячая на ощупь, отмечается ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов («ласты моржа»). Со слов пациента болает уже около 6 лет, стационарно нигде не обследовался и не лечился.

По поводу вышеназванных жалоб пациент в стационаре получал максимальную суточную дозу диклофенака 200 мг/сут в течение 4 дней. На фоне приема препарата отметил появление интенсивных болей в эпигастрии, тошноту, рвоту съеденным с последующим присоединением темной крови (по цвету «кофейной гущи»).

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Предложите фармакотерапию.
3. В чем причина ухудшения состояния.
4. Ваши действия.

Задача 2

Больная А., 65 лет, наблюдается в клинике с диагнозом — остеоартроз коленных и тазобедренных суставов. Из сопутствующих заболеваний — хронический пиелонефрит. По поводу основного заболевания практически постоянно принимает разные НПВС. При проведении лабораторных исследований обращает на себя внимание наличие большого количества эритроцитов и плоского эпителия в общем анализе мочи (макрогематурии не наблюдается).

1. В чем причина подобных изменений в анализе мочи?
2. Ваша тактика.

К ГЛАВЕ 25

1. Укажите причины развития железодефицитной анемии:
 - а) кровопотеря;
 - б) гипоацидный гастрит;
 - в) беременность;
 - г) лактация;
 - д) недостаточное потребление растительной пищи.
2. Укажите причины развития мегалобластной анемии:
 - а) дефицит цианокобаламина;
 - б) резекция желудка;
 - в) дефицит фолиевой кислоты;
 - г) прием противоопухолевых ЛС.
3. Укажите симптомы, входящие в понятие «анемический синдром»:
 - а) тахикардия;
 - б) слабость;
 - в) сердцебиение при незначительных физических нагрузках;
 - г) сонливость;
 - д) бледность кожных покровов и слизистых оболочек.
4. Наиболее типичные побочные эффекты при применении пероральных препаратов железа:
 - а) запор;
 - б) почернение зубов;
 - в) окрашивание кала в черный цвет;
 - г) бронхоспазм.
5. Железо снижает всасывание антибактериальных ЛС из группы:
 - а) макролидов;
 - б) тетрациклинов;
 - в) карбапенемов;
 - г) аминогликозидов.

Задача 1

Женщина, 28 лет, обратилась к врачу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, сердцебиение, жжение языка. Из анамнеза: роды 3 мес назад, кормит ребенка грудью. Описанные жалобы стали беспокоить в течение последнего месяца. При осмотре: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, атрофия сосочков языка. В анализе крови: гемоглобин — 105 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л^{-1}$, гипохромия, железо сыворотки крови — 8,3 мкмоль/л,

повышение содержания свободного трансферрина и снижение насыщения трансферрина железом.

Поставьте диагноз и назначьте соответствующее лечение.

Задача 2

Мужчина, 43 лет, поступил в терапевтическое отделение по поводу обострения язвенной болезни желудка. В процессе обследования была выявлена железодефицитная анемия.

Назовите возможную причину развития железодефицитной анемии. Какие препараты железа вы назначите и, какой, путь введения в данном случае предпочтителен и почему?

К ГЛАВЕ 26

1. С целью контроля безопасности лечения тиклопидином осуществляют:
 - а) повторную ЭГДС;
 - б) измерение уровня креатинина;
 - в) каждые 5 дней — общий анализ мочи;
 - г) каждые 10 дней — общий анализ крови.
2. К ИЛР терапии витамином РР относятся все, кроме:
 - а) покраснения лица и верхней половины туловища;
 - б) головокружение;
 - в) повышение АД;
 - г) ощущение покалывания и жжения.
3. Самым частым осложнением гепаринотерапии является:
 - а) аллергическая реакция;
 - б) тромбоцитопения;
 - в) остеопороз;
 - г) кровотечение.
4. К непрямым антикоагулянтам относятся все препараты, кроме:
 - а) синкумар;
 - б) аprotинин;
 - в) варфарин;
 - г) фенилин.
5. Витамин РР:
 - а) оказывает сосудорасширяющее действие;
 - б) оказывает сосудосуживающее действие;
 - в) ухудшает микроциркуляцию крови.

Задача 1

В неврологическое отделение поступил больной с диагнозом: переходящее нарушение мозгового кровообращения. Из анамнеза известно, что в течение последнего года больной дважды лечился в стационаре, где находился с этим же диагнозом. Кроме того, больной страдает непереносимостью аспирина. Невропатолог в отделении назначил терапию плавиксом.

1. Какой механизм действия данного препарата и основные показания для назначения?
2. Перечислите основные преимущества плавикса перед тиклопидином.

Задача 2

Больной обратился к провизору для замены препарата, разжижающего кровь. Провизор выяснил, что пациент 6 мес назад перенес ИМ и кардиологом по месту жительства был назначен клопидогрел, при этом врач объяснил, что больному нужно «разжижать кровь для предотвращения повторного инфаркта». Удалось также выяснить, что пациент страдает аспириновой бронхиальной астмой. Больного не устраивала высокая стоимость клопидогрела, он слышал, что есть более дешевые препараты, разжижающие кровь, при этом им назван тромбо АСС^А. При ответах на вопросы используйте ТКФС «Ацетилсалициловая кислота», раздел «Противопоказания» справочника лекарственных средств.

1. Объясните, почему больному был назначен клопидогрел, а не препараты ацетилсалициловой кислоты.
2. Что должен посоветовать провизор?
3. Какой параметр коагулограммы необходимо контролировать при приеме клопидогрела?

Задача 3

К провизору обратился больной за советом о приобретении обезболивающего препарата для купирования зубной боли. Пациент предупредил, что по поводу наличия протезированного клапана сердца он принимает варфарин. При ответах на вопросы используйте ТКФС «Ацетилсалициловая кислота», раздел «Взаимодействие» справочника лекарственных средств.

1. Какие последствия возможны при назначении этому пациенту в качестве обезболивающего НПВС?

2. Какой обезболивающий препарат может быть рекомендован больному?

3. Больной также сообщил, что он уезжает на 3 мес за город, последнее значение МНО составляет 2,5. В связи с этим у больного возник вопрос, можно ли принимать варфарин и не проводить контроль МНО в течение 3 мес. Что можно порекомендовать больному?

К ГЛАВЕ 27

1. Какие группы ЛС используются в процессе обезболивания:
 - а) наркотические анальгетики;
 - б) ГКС;
 - в) НПВС;
 - г) транквилизаторы.
2. Какие из нижеперечисленных свойств характерны для наркотических анальгетиков:
 - а) эйфория;
 - б) сонливость;
 - в) расширение зрачка;
 - г) усиление перистальтики ЖКТ.
3. К НЛР морфина относят:
 - а) брадикардию;
 - б) тахикардию.
4. К наиболее опасным НЛР наркотических анальгетиков относят:
 - а) сердечную недостаточность;
 - б) дыхательную недостаточность;
 - в) почечную недостаточность.
5. Наименее токсичным анестетиком является:
 - а) закись азота;
 - б) фторотан;
 - в) изофлуран.

Задача

У больного, 44 лет, грыжа межпозвоночного диска L4. В связи с этим из-за сильного болевого синдрома вынужден регулярно принимать трамадол.

В настоящее время пациент обратился в поликлинику с жалобами на недостаточную терапевтическую эффективность препарата, на воз-

обновление сильного болевого синдрома в спине. В течение последних 2 дней пациент вместо привычного препарата (трамадол) начал принимать, по совету знакомых, ибупрофен, после чего отметил выраженную тревожность, потоотделение, судороги икроножных мышц.

1. Вследствие чего терапевтический эффект трамадола был ослаблен?
2. Что произошло с пациентом после отмены препарата?

К ГЛАВЕ 28

1. Препараты лития применяют при:

- а) депрессии;
- б) мании;
- в) психозе;
- г) инсомнии.

2. Терапия нейролептиками целесообразна при:

- а) инсомнии;
- б) депрессии;
- в) мании;
- г) психозе.

3. При одновременном приеме с галоперидолом усиливается токсичность:

- а) трициклических антидепрессантов;
- б) опиоидных анальгетиков;
- в) непрямых антикоагулянтов;
- г) β -адреноблокаторов.

4. Основные эффекты анксиолитиков:

- а) седативный;
- б) противосудорожный;
- в) противорвотный;
- г) миорелаксирующий;
- д) гипотермический.

5. Всасывание диазепама из ЖКТ замедляется при использовании:

- а) антацидов;
- б) диуретиков;
- в) гипотензивных препаратов.

Задача

Пациентка, 35 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на ощущение постоянного беспокойства, тревоги. Больная не ездит в лифте, избегает ситуаций, сопряженных с большим скоплением людей,

поскольку, когда она оказывается в подобной ситуации, ее охватывает ощущение страха. Указанные симптомы начались у пациентки около 1 года назад, после сильного стресса в личной жизни. С тех пор больная ограничила привычное общение с друзьями, уволилась с любимой работы, так как перестала видеть во всем этом какой-либо смысл.

1. Признаки какого состояния можно наблюдать у данной пациентки?

2. О какой терапии целесообразно думать в данном случае?

3. Каких НЛР нужно опасаться?

К ГЛАВЕ 29

1. С целью идентификации возбудителя инфекционного заболевания проводят посев:

а) крови;

б) мочи;

в) мокроты;

г) раневого отделяемого.

2. Характерной НЛР какой группы антибактериальных препаратов является ототоксичность:

а) макролидов;

б) аминогликозидов;

в) цефалоспоринов;

г) пенициллинов.

3. Характерной НЛР какой группы антибактериальных препаратов является гепатотоксичность:

а) макролидов;

б) аминогликозидов;

в) цефалоспоринов;

г) тетрациклинов.

4. Наиболее частыми НЛР пенициллинов являются все, кроме:

а) крапивницы

б) бронхоспазма

в) гепатотоксичности

г) эозинофилии

5. Цефотаксим относится к цефалоспоринам:

а) I поколения;

б) II поколения;

в) III поколения;

г) IV поколения.

Задача 1

У пациента М., 45 лет, наблюдающегося с диагнозом: внебольничная пневмония, на 3-й день лечения амоксициклавом нормализовалась температура тела, купирована одышка, но сохраняется сухой кашель.

1. Оцените эффективность лечения.
2. Какие дальнейшие рекомендации?

Задача 2

Пациент Д., 68 лет, поступил в стационар в тяжелом состоянии: частый понос, при осмотре выраженное обезвоживание. Известно, что в течение месяца принимал доксициклин в связи с обострением бронхита. Диагноз: подозрение на псевдомембранозный колит.

1. Назначьте исследование для уточнения диагноза.
2. Какой препарат необходимо назначить?

Задача 3

Пациентке И., 55 лет, проводится терапия гентамицином по поводу пиелонефрита с установленной чувствительностью возбудителя.

1. Каковы возможные нежелательные лекарственные реакции?
2. Перечислите методы контроля безопасности.

К ГЛАВЕ 30

1. К методам идентификации возбудителя вирусной инфекции относят:
 - а) ПЦР;
 - б) посев крови;
 - в) серологические исследования крови.
2. Основные группы препаратов, используемые для терапии ОРВИ:
 - а) антигистаминные препараты;
 - б) антибактериальные препараты;
 - в) аскорбиновая кислота.
3. К противогерпетическим препаратам относят все, кроме:
 - а) ацикловира;
 - б) фамцикловира;
 - в) ганцикловира;
 - г) рибавирина.
4. К НЛР ремантадина относят:
 - а) раздражительность;
 - б) бессонницу;
 - в) бронхоспазм.

5. Рибавирин используют при:

- а) пневмонии у новорожденных;
- б) тяжелом бронхолите;
- в) геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Задача

Пациент, 25 лет, обратился в поликлинику с жалобами на заложенность носа, першение в горле, повышенную слабость. Указанные явления стали беспокоить со вчерашнего вечера.

1. Какое состояние можно диагностировать у больного?
2. Терапию какими препаратами можно порекомендовать?
3. Следует ли назначать антибактериальные препараты?

К ГЛАВЕ 31**1. *Candida albicans* можно обнаружить в:**

- а) крови;
- б) моче;
- в) мокроте;
- г) соскобе кожи.

2. К НЛР клотримазола относят:

- а) зуд кожи;
- б) повышение трансаминаз;
- в) судороги.

3. Изменение вкуса наиболее характерно для:

- а) клотримазола;
- б) тербинафина;
- в) нистатина;
- г) флуцитозина.

4. Для флуцитозина характерно все, кроме:

- а) гепатотоксичности;
- б) нефротоксичности;
- в) гематотоксичности;
- г) нейротоксичности.

Задача

Больная, 44 лет, около 3 мес назад перенесла пневмонию. В настоящее время находится на стационарном плановом лечении по поводу распространенного остеоартроза. В связи с тем что больная регулярно получает НПВС, ей проведена контрольная ЭГДС, по результатам которой выявлено грибковое поражение пищевода.

1. Какая тактика лечения данного заболевания?
2. Длительность лечения? Возможные НЛР?
3. Причины развития данного состояния?

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И ЗАДАЧИ

К ГЛАВАМ 1–4

1 — б; 2 — а, д; 3 — в; 4 — б; 5 — а; 6 — г; 7 — б; 8 — в; 9 — а; 10 — в; 11 — а; 12 — в; 13 — б; 14 — в; 15 — а; 16 — б, в, г; 17 — а, в.

Задача 1

1 — б; 2 — г; 3 — в; 4 — г; 5 — б.

Задача 2

1 — а; 2 — а; 3 — в; 4 — а, в.

К ГЛАВЕ 5

1 — в; 2 — а; 3 — б; 4 — в

К ГЛАВЕ 6

1 — б; 2 — д; 3 — а; 4 — б; 5 — б; 6 — в; 7 — д; 8 — д; 9 — б; 10 — д.

Задача 1

1. Данная НЛР не является аллергической, она относится к НЛР типа А так как связана с фармакодинамикой препарата, а именно рефлекторной активацией симпатико-адреналовой системы в ответ на быструю вазодилатацию.

2. Пожилой возраст.

3. Расчет баллов по шкале Нارانжо:

- ранее была описана подобная НЛР при применении нифедипина (см. ТКФС) + 1 балл;
- НЛР развивалась после приема нифедипина — + 2 балла;
- НЛР купировалась самостоятельно, больной больше нифедипин не принимал — + 1 балл;
- повторно нифедипин больной не принимал — 0 баллов;

- других не было причин для развития данной НЛР — +2 балла;
- концентрация нифедипина у больного не определялась — 0 баллов;
- доза нифедипина не увеличивалась — 0 баллов;
- ранее больной нифедипин не принимал — 0 баллов;
- НЛР больной описал сам и объективно она не подтверждена — 0 баллов;
- плацебо больному не назначалось — 0 баллов.

Итого 6 баллов, что соответствует вероятной связи между приемом нифедипина и развитием данной НЛР.

4. Нифедипин не является «новым» ЛС, НЛР не является неожиданной, так как описана в ТКФС, не является серьезной и не произошла вследствие взаимодействия с другими ЛС, пищей или БАДами, поэтому сообщать о ней в органы фармаконадзора нет необходимости.

5. Следует объяснить больному, что вероятность развития подобной НЛР при применении пролонгированной лекарственной формы меньше, чем при применении короткодействующего нифедипина. Однако необходимо также посоветовать больному уточнить у врача целесообразность назначения пролонгированной лекарственной формы нифедипина.

Задача 2

1. Данная НЛР относится к типу В. Ангионевротический отек является аллергической реакцией по типу гиперчувствительности немедленного типа (анафилактическая реакция). Быстрота и выраженность НЛР были обусловлены быстрым всасыванием хлорамфеникола с поврежденной поверхности кожи (язвы голени).

2. О развитии данной НЛР необходимо оповещать органы фармаконадзора так как она относится к категории серьезных НЛР: привела к госпитализации в реанимационное отделение стационара.

3. Антибактериальные препараты являются ЛС для отпуска по рецепту врача, поэтому провизор должен был посоветовать больной обратиться к врачу (хирургу или эндокринологу). Предотвратить данную НЛР мог сбор фармакологического, а точнее, аллергологического анамнеза: выяснение информации о том, что аллергическая реакция при приеме хлорамфеникола уже развивалась у больной ранее.

К ГЛАВЕ 7

- 1 — д; 2 — д; 3 — д; 4 — в; 5 — б; 6 — а; 7 — б; 8 — а; 9 — б;
10 — д.

Задача 1

1. Наиболее вероятной причиной неэффективности верапамила является его взаимодействие с карбамазепином.

2. Это фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации: карбамазепин, являясь индуктором СYP3A4, вызвал усиление биотрансформации верапамила, который метаболизируется данным изоферментом. В результате концентрация верапамила, скорее всего снизилась ниже терапевтического диапазона, поэтому антигипертензивное действие верапамила стало более слабым.

3. Провизор при отпуске карбамазепина должен спросить о других ЛС, которые принимает больной так как карбамазепин — индуктор СYP3A4, поэтому может снижать эффективность большого числа ЛС, метаболизирующихся данным изоферментом. После этого провизору следовало порекомендовать больной проконсультироваться с врачом о возможном взаимодействии данных ЛС и возможной коррекции лечения.

4. Карбамазепин может по аналогичному механизму снижать эффективность и других антигипертензивных ЛС из группы БМКК: дилтиазема, нифедипина, амлодипина, фелодипина.

Задача 2

1. Наиболее вероятной причиной чрезмерного снижения свертывания крови, в результате которой появились синячковая сыпь, кровь в моче, является взаимодействие варфарина с алкоголем (этиловым спиртом).

2. Это фармакокинетическое взаимодействие на уровне биотрансформации: алкоголь (этиловый спирт) в больших дозах является ингибитором всех изоферментов цитохрома P-450, включая СYP2C9, который метаболизирует варфарин. В результате биотрансформация варфарина была угнетена, его концентрация в плазме крови повысилась, что и было скорее всего причиной развития НЛР.

3. Провизор при отпуске варфарина каждый раз должен предупреждать больного о недопустимости употребления алкоголя при применении варфарина.

К ГЛАВЕ 8

1 — а; 2 — д; 3 — г; 4 — г; 5 — в; 6 — д; 7 — в; 8 — в; 9 — д; 10 — в.

Задача 1

1. Да, необходимо уточнить, не беременна ли женщина, и каков срок беременности. Это обусловлено тем, что большинство противогрибковых препаратов являются препаратами из категории С или D. При этом среди них есть ЛС, которые разрешено применять только в III триместре беременности, например флуконазол.

2. Провизор должен посоветовать женщине обратиться за консультацией о выборе противогрибкового ЛС к врачу.

3. Исходя из информации в типовой клинико-фармакологической статье, Справочника лекарственных средств, противогрибковым ЛС, разрешенным для применения у беременных в I триместре, является натамицин в свечах.

Задача 2

1. Исходя из информации в типовой клинико-фармакологической статье Справочника лекарственных средств, кодеин в печени матери превращается в морфин, который также проникает в молоко. Таким образом, можно предположить, что морфин в высокой концентрации находился в плазме крови ребенка, что и вызвало характерные для опиатной интоксикации симптомы: запор, сужение зрачка и сонливость.

2. Остановка дыхания.

3. Провизор должен уточнять у пациенток не кормят ли они грудью. При любом обращении к нему кормящей женщины должен рекомендовать обратиться к врачу по поводу выбора лекарственного средства. В случае отпуска лекарственного средства кормящей женщине провизор должен, исходя из информации в инструкции или типовой клинико-фармакологической статье, убедиться, что данный препарат можно применять у кормящих.

Задача 3

1. Исходя из информации в типовой клинико-фармакологической статье Справочника лекарственных средств, данные симптомы у больной могут быть связаны с гликозидной интоксикацией, возможно, из-за повышения концентрации дигоксина в плазме крови, учитывая пожилой возраст больной (нарушения функции печени и почек). Кроме того, можно предположить, что из-за нарушений памяти, больная могла принять более высокую дозу препарата.

2. Необходимо рекомендовать больной срочно обратиться к врачу, вплоть до вызова бригады скорой медицинской помощи при ухудше-

нии состояния: появление перебоев в работе сердца, нестабильности АД, рвоты. Рекомендовать ЛС от тошноты и рвоты не следует.

3. При отпуске препаратов пожилым людям следует подробно разъяснить правила приема ЛС, возможно и в письменном виде. Следует рекомендовать пожилым раскладывать лекарства по контейнерам или пакетикам, на которых должно быть написано время приема лекарств.

К ГЛАВЕ 9

1 — а; 2 — в; 3 — а; 4 — г; 5 — а; 6 — б; 7 — г; 8 — а; 9 — б; 10 — в.

Задача 1

1. Да, существует, так как для варфарина разработан фармакогенетический тест для персонализированного выбора его дозы.

2. Этот фармакогенетический тест представляет собой выявление с помощью ПЦР «медленных» аллелей гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*в*). *CYP2C9* — основного фермента биотрансформации варфарина.

3. При выявлении такого генотипа врач должен выбрать минимальную дозу варфарина — 2,5 мг/сут.

К ГЛАВЕ 10

1 — г; 2 — а; 3 — б; 4 — а, б, в, г, д; 5 — а, в.

Задача 1

1. Появление сухого кашля можно расценить как проявление побочного действия эналаприла.

2. Учитывая наличие у больной сахарного диабета, гипотензивную терапию следует начинать с ингибиторов АПФ, так как в данном случае возникла НЛР (кашель), показано назначение антагонистов рецепторов к ангиотензину II (например, валсартана).

К ГЛАВЕ 11

1 — б; 2 — г; 3 — б; 4 — б; 5 — г.

Задача 1

Все больные с ишемической болезнью сердца должны получать ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг/сут, статины. Бета-адреноблокаторы (метопролол, небиволол, бетаксолол) титруются у данных пациентов до максимальной терапевтической дозы. Для купирования приступов пациентам назначается короткодействующий нитроглицерин.

К ГЛАВЕ 12

1 — в; 2 — а, в; 3 — в; 4 — в; 5 — а, в, г.

Задача 1

1. Наиболее вероятной причиной возникновения указанных симптомов является развитие миопатии — побочного эффекта при приеме статинов.

2. Рекомендации по уменьшению дозы, обязательна консультация врача для проведения лабораторного контроля липидного спектра и уровня миоглобина.

К ГЛАВЕ 13

1 — б; 2 — г; 3 — б; 4 — а; 5 — г.

Задача 1

У пациента развился интерстициальный пневмонит, как осложнение терапии амиодароном. Отмена амиодарона и назначение бета-адреноблокаторов для лечения желудочковых аритмий и для профилактики смерти от аритмий.

К ГЛАВЕ 14

1 — а; 2 — в; 3. г; 4 — б; 5 — д.

Задача 1

Больная с клиникой сердечной недостаточности на фоне постинфарктного кардиосклероза должна получать: ингибиторы АПФ (эналап), бета-адреноблокаторы (метопролол), учитывая отечный син-

дром, дополнительно мочегонные (фуросемид). Кроме того, данной пациентке целесообразно назначить антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту) и препарат группы статинов (симвастатин).

К ГЛАВЕ 15

1 — а; 2 — б; 3 — а, б, д; 4 — а, б; 5 — в.

Задача

1. Ухудшение состояния пациента связано с развитием гипокалиемии и гипомagneмией в результате длительной терапии фуросемидом.

2. Назначить калийсберегающие диуретики, например спиронолактон.

К ГЛАВЕ 16

1 — г; 2 — д; 3 — б, в; 4 — а, д; 5 — г.

Задача

1. Наличие у пациента абдоминального ожирения и АГ, а также повышенный уровень триглицеридов свидетельствует о наличие метаболического синдрома (МС).

2. Цели лечения больных с МС:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- максимальное предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

3. Пациенту рекомендовано снизить калорийность пищи, отказаться от курения, потребление соли до 5 г/сут, добавить к терапии периндоприлом прием препарата алискирен, также пациенту рекомендован прием статинов для коррекции дислипидемии. Для лечения ожирения возможен прием орлистата или сибутрамина.

К ГЛАВЕ 17

1 — в; 2 — г; 3 — д; 4 — г; 5 — в.

Задача 1

1. Сахарный диабет II типа, гипергликемия.
2. Назначение коротким курсом инсулинотерапии с последующим переходом на ПССС.
3. Развитие гипергликемии связано с одновременным приемом никотиновой кислоты, которая снижает эффективность препаратов сульфонилмочевины.
4. Повышение печеночных трансаминаз, вероятно, связано с НЛР препаратов сульфонилмочевины — токсическим воздействием на печень.

К ГЛАВЕ 18

1 — б, д; 2 — а, д; 3 — а, б, г; 4 — б, в, д; 5 — а, в, г.

Задача 1

У больной диффузный тиреотоксический зоб, тиреотоксикоз. После интенсивной предоперационной подготовки (мерказолил с тиреоидином, седативные препараты, бета-адреноблокаторы) показано оперативное лечение.

К ГЛАВЕ 19

1 — а, в, г; 2 — а, б, в; 3 — г; 4 — б, г; 5 — а, б, в.

Задача

1. Ангионевротический отек.
2. При остром ангионевротическом отеке глотки или гортани в качестве средства скорой помощи назначают эпинефрин (что обычно предотвращает развитие обструкции верхних дыхательных путей) и глюкокортикоиды внутрь. Если отек продолжает прогрессировать, больному может потребоваться интубация трахеи. При развитии анафилактического шока применяют ГКС внутривенно, вазопрессоры, инфузионную терапию.

К ГЛАВЕ 20

1 — б; 2 — б; 3 — г; 4 — в; 5 — г.

Задача

1. ХОБЛ, средней тяжести течения, обострение.
2. Антибиотик: амоксициллин/клавулановая кислота или респираторные фторхинолоны, или цефалоспорины 2–3 поколения.

Бронходилататор: При лечении ХОБЛ для уменьшения одышки применяют β_2 -адреномиметики (формотерол), м-холиноблокаторы (тиотропия бромид) (или комбинированные препараты β_2 -адреномиметик + м-холиноблокатор), препараты теофиллина пролонгированного действия.

К ГЛАВЕ 21

- 1 — б, в; 2 — а, б; 3 — а, в, д; 4 — а; 5 — а.

Задача 1

1. Фамогидин блокирует один из трех типов рецепторов на поверхности париетальных клеток, воздействуя на которые, можно блокировать образование HCl. Если активность H_2 -гистаминовых рецепторов не является преобладающей при активации киелогопродукции у данного больного, H_2 -блокаторы будут неэффективны.

2. Следует назначить ингибитор протонной помпы, так как эффект препаратов этой фармакологической группы не зависит от преобладающего у данного больного типа рецепции обкладочных клеток желудка.

Задача 2

1. Окрашивание кала в черный цвет в данном случае не связано с применением препарата висмута.

2. У больного отмечены: бледность, тахикардия, артериальная гипотензия (признаки кровотечения), рвота цвета «кофейной гущи» (признак желудочно-кишечного кровотечения).

3. Кровотечение может быть установлено и остановлено при ЭГДС. Общий анализ крови подтвердит анемию (анемия возникает через несколько часов после развития кровотечения, вследствие острой кровопотери с последующим полным или частичным восстановлением ОЦК за счет межклеточной или вводимой внутрь/парентерально жидкости; так как прежнее количество форменных элементов крови восстанавливается достаточно долго, количество эритроцитов и гемоглобина в 1 л крови снижается).

4. Должна быть экстренно вызвана бригада скорой помощи. Самостоятельные попытки лечения данного больного с отсрочкой введения ему плазмозамещающих растворов, установления источника и остановки кровотечения могут привести к смерти.

К ГЛАВЕ 22

1 — а, в; 2 — а, б, в; 3 — в; 4 — а, в, г; 5 — в.

Задача

1. Острый холецистит.
2. Пациентке показано назначение спазмолитиков (дротаверин, папаверин)
3. При наличии камней необходимо решить вопрос о проведении оперативного лечения из-за возможности развития обтурационной желтухи.

К ГЛАВЕ 23

1 — г; 2 — а, б, д; 3 — в, г; 4 — в; 5 — а.

Задача

У больных с хронической почечной недостаточностью наиболее предпочтительно использование солевых слабительных, например лактулозы.

К ГЛАВЕ 24

1 — б; 2 — г; 3 — в, г; 4 — б; 5 — а, б.

Задача 1

1. Диагноз — ревматоидный артрит.
2. В качестве базисного препарата можно предложить метотрексат или препараты золота.
3. Развилась НЛР в виде эрозивно-язвенного поражения ЖКТ с кровотечением.

4. Тактика — экстренная ЭГДС, остановка кровотечения (с помощью ЭГДС, либо перорально аминокапроновую кислоту). Отмена НПВС. Назначение одной из схем противоязвенной терапии.

Задача 2

1. НПВС-ассоциированная нефропатия на фоне длительного приема НПВС на фоне хронического пиелонефрита (может быть и без него).

2. Отмена НПВС и динамическое наблюдение за функцией почек (УЗИ, повтор общего анализа мочи).

К ГЛАВЕ 25

1 — а, б, в, г; 2 — а, б, в, г; 3 — а, б, в, г, д; 4 — а, в; 5 — б.

Задача 1

Железодефицитная анемия на фоне повышенной потребности организма в железе (предшествующие роды и период лактации в настоящее время). Препараты железа для приема внутрь в дозе 100–120 мг/сут (двухвалентного, например железа сульфат, лучше в комбинации с аскорбиновой кислотой для улучшения всасывания) на фоне диеты с повышенным содержанием железа (мясо, печень).

Задача 2

Причиной развития железодефицитной анемии в данном случае является хроническая кровопотеря на фоне язвенной болезни желудка. Предпочтительный путь введения препаратов железа — парентеральный, так как в настоящее время у пациента обострение язвенной болезни (препараты для приема внутрь оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку желудка).

К ГЛАВЕ 26

1 — г; 2 — в; 3 — г; 4 — б; 5 — а.

Задача 1

1. Механизм действия плавикса заключается в его способности подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Механизм

схож с таковым у тиклопидина, однако выраженность этого действия у плавикса больше.

2. Благодаря этому терапевтический эффект данного препарата достигается меньшими дозами, вследствие чего препарат лучше переносится больными, реже вызывая нежелательные лекарственные реакции, и, что особенно важно, почти никогда не вызывает лейкопении и нейтропении.

Задача 2

1. У больного аспиринный вариант БА, следовательно, применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано. Именно поэтому в качестве препарата резерва назначен клопидогрел.

2. Провизор должен объяснить больному, что у него есть противопоказания к применению препарата тромбо АСС^А (кишечно-растворимая форма ацетилсалициловой кислоты) и что вопрос о замене клопидогрела на более дешевый препарат — а это может быть тиклопидин — может решить только лечащий врач, к которому и необходимо обратиться.

3. При применении дезагрегантов контроля коагулограммы не требуется.

Задача 3

1. При совместном применении любого НПВС с варфарином возможно развитие кровотечений, в том числе опасных для жизни. В данном случае может произойти фармакодинамическое взаимодействие препаратов на уровне системы гемостаза: НПВС обладает антиагрегантным действием, а варфарин — антикоагулянтным.

2. Больному можно рекомендовать препараты парацетамола, который не обладает антиагрегантным действием и поэтому не вступает во взаимодействие с варфарином.

3. Необходимо объяснить больному, что ежемесячный контроль МНО при применении варфарина является обязательным, и в этой ситуации можно порекомендовать приобретение портативного прибора для определения МНО в домашних условиях («Коагучек»).

К ГЛАВЕ 27

1 — а, в, г; 2 — а, б; 3 — а; 4 — б; 5 — а.

Задача

1. На фоне длительного приема наркотического анальгетика (трамадола) у больного развилась толерантность, в связи с чем привычный терапевтический эффект не был достигнут.

2. После резкой отмены трамадола и перехода на препарат с обезболивающим действием из другой группы в течение короткого промежутка времени появились симптомы, характерные для синдрома отмены.

К ГЛАВЕ 28

1 — б; 2 — г; 3 — а; 4 — а, б, г; 5 — а.

Задача

1. У больной картина депрессивного состояния на фоне перенесенного стресса.

2. В данном случае целесообразно думать о медикаментозной терапии анксиолитиками при консультации психотерапевта.

3. Стоит контролировать функции печени, почек, а также еженедельно оценивать общее самочувствие больной и эмоциональный статус.

К ГЛАВЕ 29

1 — а, б, в, г; 2 — б; 3 — г; 4 — в; 5 — в.

Задача 1

1. Проводимое лечение эффективно.

2. Продолжить лечение до 7–10-го дня.

Задача 2

1. Необходимо, несмотря на уже проводимую ранее терапию, провести посев крови и кала. Целесообразно также проведение колоноскопии.

2. Учитывая тяжесть состояния больного, давность заболевания и, вероятно, системность процесса, необходимо назначить антибиотик широкого спектра действия, в данном случае препаратом выбора является ванкомицин.

Задача 3

1. Нефротоксичность, ототоксичность
2. Контролировать общий анализ мочи, биохимический анализ крови. При необходимости возможно проведение аудиометрии.

К ГЛАВЕ 30

1 — а, в; 2 — а, в; 3 — в, г; 4 — а, б; 5 — а, б, в.

Задача

1. У больного ОРВИ.
2. Возможна терапия ЛС, уменьшающими отечность слизистой оболочки носа (антигистаминные препараты-супрастин, тавегил), полоскание горла (стопангин), противокашлевыми средствами (бромгексин).
3. Антибиотики назначать не нужно, поскольку у больного неосложненная вирусная инфекция легкого течения.

К ГЛАВЕ 31

1 — а, б, в, г; 2 — а; 3 — б; 4 — б.

Задача

1. Больной необходимо назначение противогрибкового препарата флуконазола.
2. Препарат должен применяться в течение около 3 нед. Необходимо контролировать уровень трансаминаз в крови.
3. Кандидоз пищевода, вероятно, мог развиваться вследствие проводимой 3 мес назад антибактериальной терапии по поводу пневмонии.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Абсцесс — гнойное воспаление тканей с их расплавлением и образованием гнойной полости.

Аллель — различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных (парных) хромосом; определяют варианты проявления одного и того же признака.

Анемия — синдром, объединяющий целый ряд заболеваний, характеризующихся снижением количества эритроцитов и/или концентрации гемоглобина в единице объема крови и приводящих к нарушению транспорта кислорода в организме.

Апластическая анемия — заболевание с высокой летальностью, возникающее в результате повреждения стволовых клеток крови, следствием чего становится глубокое угнетение гемопоэза. Картина периферической крови представлена снижением количества эритроцитов, нейтрофилов (агранулоцитоз), тромбоцитов.

Аспирационная пневмония — пневмонии у больных после документированного эпизода массивной аспирации или у больных, имеющих факторы риска для развития аспирации [снижение уровня сознания, нарушение глотания (дисфагия), нарушение функции кардиального сфинктера пищевода, плохое гигиеническое состояние полости рта].

Асцит — скопление жидкости в брюшной полости.

Аффинитет — прочность связывания вещества с рецепторами.

Биотрансформации. Биологическая цель этого процесса заключается в создании субстрата, удобного для последующей утилизации (в качестве энергетического или пластического материала), или в ускорении выведения веществ из организма.

Варикозная болезнь — патологическое расширение вен нижних конечностей, при которых нарушается адекватный венозный отток.

Взаимодействие лекарственных средств — изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении.

Взаимодействие лекарственных средств фармакодинамическое — влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого, при этом концентрация ЛС в плазме не изменяется.

Взаимодействие лекарственных средств фармакокинетическое — влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. Результатом фармакокинетического взаимодействия становится изменение концен-

трации ЛС в плазме, следовательно, на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах).

Внутренняя активность — способность веществ после их взаимодействия с рецепторами вызывать биохимические или физиологические реакции, соответствующие функциональной значимости этих рецепторов.

Гем — комплекс, в который входит железо (Fe^{2+}) и циклический тетрапиррол, обладающий способностью связывать кислород. Гем входит в состав молекулы гемоглобина (содержится в эритроцитах крови) и миоглобина (белок, с помощью которого создается запас кислорода в мышцах).

Гемолиз — разрушение эритроцитов в кровеносном русле.

Гемостаз — все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.

Ген — материнский носитель наследственной информации, совокупность которых родители передают потомкам. В настоящее время в молекулярной биологии установлено, что гены — это участки ДНК, несущие какую-либо целостную информацию о строении одной молекулы белка.

Генетическая детерминация — генетическая предрасположенность.

Геном — совокупность всех генов организма; его полный хромосомный набор.

Фенотип — совокупность генов данного организма, который, в отличие от генома, характеризует особь, а не вид. Вместе с факторами внешней среды определяет фенотип организма.

Гестация — внутриутробное развитие.

Гиперлипипротемия — повышение концентрации атерогенных фракций липопротеидов в плазме крови.

Гиперреактивность — повышенная чувствительность организма к вводимому препарату.

Гипертриглицеридемия — изолированное повышение уровня триглицеридов при нормальном уровне общего ХС.

Гиперхолестеринемия — изолированное увеличение концентрации холестерина при нормальной концентрации триглицеридов.

Диагноз (от греч. *diagnosis* — распознавание) — краткое врачебное заключение о сущности заболевания и состоянии больного, выраженное в терминах медицинской науки и полученное в ходе обследования больного.

Дисбактериоз — нарушение видового и/или количественного состава сапрофитной микрофлоры человека (сапрофитные микроорганизмы встречаются на поверхности кожи, в полости рта, кишечнике, во влагалище).

Дислипидотеидемия — разнообразные изменения спектра липопротеидов в плазме крови: увеличение атерогенных и/или снижение антиатерогенных фракций.

Дистрофия (от греч. *dys* — нарушение и *trophe* — питаю) — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тканевого (клеточного) метаболизма.

Идиосинкразия — индивидуальная повышенная чувствительность к данному препарату.

Индекс атерогенности — соотношении про и антиатерогенных липопротеидов в плазме крови.

Инсулинорезистентность — нарушенный метаболический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин.

Интервал $Q-T$ — интервал от начала зубца Q до конца зубца T на ЭКГ, соответствует электрической систоле желудочков. Удлинение интервала $Q-T$ провоцирует возникновение жизнеопасных аритмий.

Инфаркт — гибель (частичная или полная) органа или ткани, возникающая вследствие ишемии или тромбоземболии.

Инфекционный эндокардит — инфекционный процесс с локализацией очага инфекции в эндокарде, клапанах сердца и эндотелии крупных прилегающих сосудов. Часто сопровождается септическим состоянием, острой сердечной недостаточностью; приводит к формированию пороков сердца.

Исследование газового состава артериальной крови — измерения парциального давления кислорода и углекислого газа в артериальной крови, помогает оценить работоспособность легких и степень гипоксии.

Ишемия — недостаточный приток крови к органу.

Капилляры — мельчайшие кровеносные сосуды, через которые главным образом и происходят обмен веществ и поступление лекарственных препаратов в ткани и органы человека.

Катетерассоциированный сепсис — сепсис, причиной которого стала постановка сосудистого катетера. Под сепсисом, вызванным катетеризацией, понимают такую ситуацию, когда один и тот же микроорганизм выделен и из катетера, и из крови.

Клиническая фармакокинетика (от греч. *pharmakon* — лекарственное вещество и *kinein* — движение) — раздел клинической фарма-

кологии, изучающий пути поступления, биотрансформацию, связь с белками плазмы и других тканей организма, распределение и выведение препаратов.

Коагулограмма — лабораторный анализ крови для определения функциональной активности системы гемостаза.

Коллапс — внезапно наступившая сосудистая недостаточность, проявляющаяся в отличие от шока снижением тонуса крупных сосудов и гипотонией.

Комбинации лекарственных средств нерациональные — сочетания ЛС, взаимодействие которых приводит к снижению эффективности фармакотерапии.

Комбинации лекарственных средств потенциально опасные — сочетания ЛС, взаимодействие которых приводит к повышению риска развития НЛР (снижению безопасности фармакотерапии).

Комбинации лекарственных средств рациональные — сочетания ЛС, взаимодействие которых приводит к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Легионеллез (болезнь легионеров, питтсбургская пневмония, понтиакская лихорадка) — острая инфекционная болезнь, вызываемая различными видами микроорганизмов, относящихся к роду *Legionella*.

Лиганд — молекула, ион или группа молекул, которые связываются с другими химическими соединениями с образованием функционально значимых комплексов.

Морфология — строение, форма клетки, органа, системы органов.

Мутация — изменения генотипа, происходящие под влиянием внешней или внутренней среды.

Нежелательная лекарственная реакция (*adverse drug reaction*) — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при приеме препарата в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций.

Нежелательное явление (*adverse drug event*) — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время приема ЛС и не обязательно имеющее с ним причинноследственную связь. Оно может только совпадать по времени с приемом препарата.

Неожиданные нежелательные лекарственные реакции — реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по применению ЛС и их не ожидают (неизвестная реакция на ЛС).

Некроз (от греч. *nekros* — мертвый) — гибель клеток и тканей в живом организме.

Нефрон — структурная единица почек, в которой происходит образование мочи.

Пальпация — ощупывание, позволяющее выявить болезненность или патологические образования; перкуссия — выстукивание большого для выявления патологического уплотнения внутренних органов; аускультация — выслушивание звуковых феноменов при помощи стетофонендоскопа.

Перитонит — острое воспаление висцеральной и париетальной брюшины.

Персонализированная медицина — методология выбора лечебных и профилактических мероприятий на основе индивидуальных особенностей больного, например генетических.

Полимеразная цепная реакция — метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты в биологическом материале (пробе).

Полиморфизм генетический — явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена.

Полинейропатия — синдром, при котором поражаются одновременно многие периферические нервы (как чувствительные, так и двигательные).

Полинасыщенные жирные кислоты — жирные кислоты, в углеводной цепи которых имеется несколько двойных связей.

Полиорганная недостаточность — нарушение функций более двух систем органов.

Полипрагматизм — одновременное необоснованное применение большого количества ЛС.

Реакции I фазы метаболизма (несинтетические реакции) — реакции, в которых препараты переходят в более полярные и более водорастворимые (гидрофильные) соединения, чем исходное вещество, путем присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, OH, NH₂, SH).

Реакции II фазы метаболизма (синтетические реакции, конъюгация) — реакции, в которых препараты или их метаболиты путем соединения (конъюгации) с различными эндогенными веществами превращаются в гидрофильные соединения.

Серьезные нежелательные лекарственные реакции — это любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалид-

ности) или стойкому снижению трудоспособности; являются врожденной аномалией/пороком развития.

Симптом (от греч. *symptome*) — признак какой-либо болезни.

Синдром (от греч. *syndrome*) — закономерное сочетание симптомов, обусловленное единым патогенезом.

Спазм — сокращение мышечной оболочки сосуда или полого органа (кишечника, мочеточников).

Средняя терапевтическая концентрация — промежуточное (среднее) значение терапевтического диапазона.

Стрептококковый тонзиллофарингит (ангина) — острое общее инфекционное заболевание с преимущественным поражением лимфоидного аппарата и слизистой оболочки глотки, вызванное β-гемолитическим стрептококком группы А.

Сывороточная болезнь — аллергическое заболевание, возникающее при парентеральном введении с лечебной или профилактической целью сывороток или их препаратов, содержащих большое количество белка. Проявляется лихорадкой, болью в суставах, эритемой и увеличением лимфатических узлов.

Тахифилаксия — быстро развившаяся толерантность.

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

Терапевтический индекс (определяемый при исследовании препарата на животных) — отношение средней летальной дозы к средней терапевтической дозе (LD_{50}/ED_{50}).

Терапевтическая широта — отношение верхней границы терапевтического диапазона к нижней.

Тератогенность — способность ЛС вызывать морфологические аномалии и пороки развития у плода, способность ЛС вызывать структурные и функциональные дефекты в период развития организма у зародыша или плода.

Толерантность — снижение чувствительности к применяемому препарату.

Транскрипция (дословно: переписывание) — построение ДНК по комплементарной ей ДНК.

Транслокация — тип хромосомных мутаций, в основе которых происходит обмен участками негомологичных хромосом, но общее число генов не изменяется.

Тромбоз — прижизненное формирование и фиксация сгустка тромбоцитов, фибрина, лейкоцитов и эритроцитов на внутренней

поверхности сосуда, которое препятствует венозному оттоку и (или) поступлению в ткани артериальной крови.

Тромбоз эмболия легочной артерии — опасное для жизни осложнение, характеризующееся попаданием тромбов в систему легочной артерии, которое развивается при тромбозе глубоких вен нижних конечностей или венозного сплетения малого таза.

Триглицериды — сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими жирными кислотами.

Фармакогенетика — это наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственный препарат.

Фармакогеномика — это наука, изучающая роль генома в целом в формировании фармакологического ответа организма человека на препарат.

Фармаконадзор — научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НЛР или любых других проблем, связанных с ЛС.

Фебрильная нейтропения — внезапное (в течение нескольких часов, а иногда даже нескольких десятков минут) повышение температуры больного выше 38 °С, на фоне снижения абсолютного числа циркулирующих нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Фенотип — совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития.

Фетотоксичность — способность ЛС вызывать гибель плода позже 3 нед беременности.

Флебит — воспаление стенки вены.

Флегмона — острое гнойное разлитое воспаление клетчаточных пространств (подкожной, межмышечной, забрюшинной клетчатки).

Фотодермагит — повышенная чувствительность к солнечным лучам, проявляющаяся поражением кожи.

Холестерин — вещество, входящее в состав мембран клеток вместе с фосфолипидами и белками, где он участвует в обеспечении избирательной проницаемости мембран, влияет на состояние и активность ферментов.

Шок (от франц. *choc*) — нарушение регуляции системы микроциркуляции под воздействием сверхсильного раздражителя. Выделяют кардиогенный шок при тяжелых инфарктах миокарда, септический шок при сепсисе и т.д. Признаками шока считают нарушение деятельности ЦНС (возбуждение или потеря сознания), снижение АД и нарушение кровообращения в жизненно важных органах.

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

Эмбриотоксичность — токсическое влияние ЛС на плод в первые 3 нед беременности.

Эмпиема (плевры) — скопление гноя в плевральной полости с вторичной компрессионной легочной ткани.

Эндотелий — внутренний слой кровеносного сосуда.

Эритропоэз — процесс образования эритроцитов.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
Абсцесс 802
 легких 438
Адеметионин 487
Аденозина фосфат 298
Азатиоприн 552
Аллель 802
Аллергены 396
Аллергия лекарственная
 402
Альтерация 27
Амилоидоз почек 332
Аминопенициллины 675
Амиодарон 295
Амигтриптилин 657
Анальгин 616
Анафилаксия 397
Ангиопластика 230
Аневризма аорты расслаивающая
 201
Анемии 557
 железодефицитная 559
 мегалобластная 560
Анурия 329
Аритмия
 желудочковая 288
 мерцательная 288
Артрит ревматоидный 331, 507
 ювенильный 510
Астма бронхиальная 411
Асцит 802
Атеросклероз 209, 250
Аускультация 29
Аффинитет 802
- Б**
Барбитураты 626, 654
Болезнь 26
 гастроэзофагеальная
 рефлюксная 447
Грейвса—Базедова 387
мочекаменная 332, 338
Паркинсона 660
печени алкогольная 482
сердца ишемическая 209
хроническая обструктивная
 легких 414
язвенная 451, 545
 кровотечение 453
 пенетрация язвы 453
 перфорация язвы 453
 рубцовая деформация 454
Боль 594
Бупренорфин 611
Буторфанол 612
- В**
Верапамил 297
Взаимодействие лекарственных
 средств 101
 с алкоголем 112
 с пищей 110
 с фитопрепаратами 114
 факторы взаимодействия 115
 фармакодинамическое 108
 фармакокинетическое 102
Вирус иммунодефицита человека
 740
Вирусы 724

- Волокна Гиса—Пуркинье 268, 283
Волчанка системная красная 331, 511
Воспаление, фазы 27
- Г**
Галоперидол 646
Галотан 623
Гангрена 26
Гастрин 443
Гастрит 449
Гематурия 329
Ген 803
Геном 803
Гепатит хронический 473
 вирусный 734
Герпес 731
Гестация 803
Гиперлиппротеидемии 250, 803
Гиперреактивность 86, 428, 803
Гипертриглицеридемия 803
Гиперхолестеринемия 803
Гипотиреоз 391
Гломерулонефрит 331
 острый 337
Гломерулосклероз 331
Глюкокортикоиды 534
 аллергический ринит 408
 ингаляционные 419
Гормон адренокортикотропный 534
- Д**
Дерматофития 747
Диабет сахарный 365, 545
 классификация 369
 лечение 372
 осложнения 368
Диапазон терапевтический 807
Дилтиазем 298
- Дисбактериоз 804
Дислиппротеидемия 250, 804
Диспепсия функциональная 449
Дистрофия 26, 804
Диуретики
 ингибиторы карбангидразы 350
 калийсберегающие 349
 осмотические 351
 петлевые 348
 тиазидные и тиазидополобные 346
Диффузия 68
Дроперидол 645
Дыхание Чейн—Стокса 606
- Ж**
Железа щитовидная 386
- И**
Идиосинкразия 86, 804
Ингалятор
 аэрозольный 430
 порошковый 432
Ингибиторы нейроаминидазы 730
Индекс терапевтический 807
Интерфероны 738
Инфаркт миокарда 223, 275, 398, 572, 726
 с подъемом сегмента *ST* 227
 дезагреганты 225
Инфекция нозокомиальная 666
Исследования лекарственных средств клинические 44
 качественная клиническая практика 45
 планирование и проведение исследований 46
 регистрация 55
 стандарты 45

фазы 49
этические аспекты 54
Ишемия 27

К

Кандидоз 746
Карбоксипенициллины
675
Кардиовертер-дефибриллятор
276
Карта индивидуальная регистра-
ционная 49
Кетамин 629
Кетопрофен 618
Кеторолак 617
Клозапин 648
Кодеин 609
Коллапс 805
Контрпульсация внутриорталь-
ная 233
Крапивница 399
Кровотечение 27

Л

Ламивудин 736
Левомепромазин 645
Лиганд 805
Лидокаин 292
Лишай 748
Лорноксикам 617

М

Медицина доказательная 34
Метамизол натрия 616
Метотрексат 553
Морфин 608
Мутация 26, 805

Н

Нарушения ритма сердца 266

re-entry 269
механизмы развития 268
Небулайзер 430
Недостаточность
острая почечная 333
сердечная хроническая 308
хроническая почечная 335
Некроз 26, 806
Нефрон 806
Нефропатия беременных 331

О

Олигурия 329
Омнопон 609
Остеопороз 510
Отравление наркотическими
анальгетиками 606

П

Пальпация 29
Панкреатит хронический 491
Парацетамол 614
Пеницилламин 549
Пелсин 443
Периартериит узелковый 331
Перкуссия 29
Пиелонефрит 331, 340
Плазморрагия 27
Пневмония 434
Полипрагмазия 806
Полиурия 329
Потенциал действия 266
Препараты
антиаритмические 276
механизмы действия 279
антигипертензивные 137
антитромботические 225
Преэклампсия 201
Принципы фармакотерапии
гипертонического криза 200

- у беременных 117
 - у кормящих женщин 120
 - у лиц пожилого возраста 126
 - у новорожденных и детей 121
- Прокаинамид 291
- Пролежень 26
- Пролиферация 28
- Пропафенон 293
- Пропофол 625
- Просидол 610
- Протенинурия 329
- Пульс-терапия 519, 545
- Пучок Гиса 268
- Р**
- Рандомизация 49
- Расстройства сна 640
- Реакции
- гиперчувствительности 395
 - нежелательные лекарственные 39, 94
 - лекарственная устойчивость 98
 - непредсказуемые 97
 - отсроченные 98
 - парамедикаментозные 100
 - предсказуемые 95
 - химические 97
- Ринит аллергический 400
- Риноррея 400
- С**
- Силибинин 486
- Симптом
- Ортнера 485
- Синдром
- артериальной гипертензии 137, 331
 - гипертонический криз 200
 - злокачественная 203
 - лечение 145
 - при МС 206
 - при СД 206
 - у беременных 205
 - у пожилых 204
- Вольфа–Паркинсона–Уайта 294, 298
- геморрагический 590
- диссеминированного внутри-сосудистого свертывания крови 591
- Кушинга 421
- Лайелла 97, 402
- Меньера 28
- метаболический 206, 353
- лечение 355
- мочевой 330
- нефротический 332
- острый коронарный 201
- отечный 331
- понятие 28
- портальной гипертензии 480
- раздраженного кишечника 497
- Рейно 28
- Стивенса–Джонсона 97
- Стилла 510
- Шегрена 508
- Система
- ренин-ангиотензин-альдостероновая 139
 - свертывающая крови 569
 - формулярная 32
- Склеродермия системная 331
- Смерть внезапная коронарная 248, 275
- Соединения золота 548
- Соталол 296
- Спейсер 431
- Спирометрия 413

Средства психотропные 638
Статины 362
Стенокардия 44, 98, 168, 217, 221,
297, 571
 нестабильная 223
Стентирование 222, 230
Сфинктер Одди 600

Т

Тахикардия суправентрикулярная
287
Тахифилаксия 86, 409, 807
Телбивудин 737
Тельца Мэллори 483
Теofilлин 422
Тиопентал натрия 628
Тиоридазин 647
Тиреоидит 387
Толерантность 86, 807
Трамадол 612
Триглицериды 250, 808
Тромбоз 572
Тромбофилии 571
Тромбоэмболия 572
Туберкулез 439, 539

У

Уреидопенициллины 676

Ф

Фармакогенетика 129, 808
 тестирование 133
 ферменты биотрансформации
 131
 ферменты транспортеры 131
Фармакогеномика 25, 130, 808
Фармакодинамика 80
 генетические факторы 133
 связь с фармакокинетикой 87
Фармакокинетика 56, 805

лекарственных средств
 выведение из организма 78
 метаболизм 75
 пути введения 69
 распределение в организме
 74
контроль концентрации 65
Фармакология
 клиническая 23
 ω -3-полиненасыщенных жир-
 ных кислот 263
 адреноблокаторов
 -альфа 192
 -бета 168
 адреномиметиков-бета 417
 азтреонама 686
 альгинатов 466
 аминогликозидов 690
 анксиолитиков 650
 антацидов 456
 антидепрессантов 656
 антикоагулянтов 582
 антилейкотриеновых препара-
 тов 423
 антиретровирусных препара-
 тов 742
 антиуреидных средств 389
 базисной терапии ревматоид-
 ного артрита 548
 бигуанидов 382
 блокаторов
 H₁-рецепторов 403
 H₂-рецепторов 459
 медленных кальциевых
 каналов 181
 рецепторов ангиотензина II
 162
 вазодилататоров 197
 витамина B₁₂ 567
 гепатопротекторов 486

- гипотензивных средств центрального действия 195
гликопептидов 696
глюкокортикоидов 534
гормонов щитовидной железы 393
дезагрегантов 578
деконгестантов 409
диуретиков 342
для лечения хронических вирусных гепатитов 735
желчегонных средств 489
иммуносупрессоров 550
ингаляционных глюкокортикоидов 419
ингибитора ренина 199
ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 151
всасывания холестерина 262
протонной помпы 461
инсулина 376
карбапенемов 687
ко-тримоксазола 714
линкозамидов 702
м-холиноблокаторов 425
м₁-холиноблокаторов 458
макролидов 698
миорелаксантов 630
миотропных спазмолитиков 500
моноклональных антител 427, 554
муколитиков 428
наркотических анальгетиков 596
нейролептиков 641
ненаркотических анальгетиков 613
нестероидных противовоспалительных средств 520
нитратов 237
нитроимидазолов 713
пенициллинов 670
плейотропные эффекты 257
препаратов для лечения диареи 506
железа 564
производных никотиновой кислоты 261
противогерпетических средств 732
противогрибковых препаратов 749
противогриппозных препаратов 729
противопаркинсонических препаратов 662
противотуберкулезных препаратов 717
секвестрантов желчных кислот 264
симпатолитиков 199
слабительных средств 502
снотворных средств 653
средств для местной анестезии 634
средств для наркоза 619
стабилизаторов мембран тучных клеток 407, 428
статинов 255
сульфонилмочевины 378
тетрациклинов 705
тромболитических средств 588
фибратов 259
фолиевой кислоты 567
хинолонов и фторхинолонов 709
хлорамфеникола 707

цефалоспоринов 680
цитостатиков 550
этапы развития 25
рынок лекарственных средств
31
формулярная система 25
Фармакотерапия 29
бактериальных инфекций 665
Фармакоэкономика 25, 36
Фармакоэпидемиология 25, 40
Фенитоин 292
Фенотип 808
Фентанил 610
Фермент(ы)
ангиотензинпревращающий 29,
101, 112, 133, 147, 247, 304,
317, 679, 680
пищеварительные 494
Фильтрация 68
X
Хинидин 290

Хлорпромазин 644
Холангит 485
Холестерин 250, 364, 490, 525,
745, 803
Холецистит хронический 484

Ц

Циклофосфамид 553
Цилиндрурия 329
Цирроз печени 478

Ш

Широта терапевтическая 807

Э

Эклампсия 201
Экссудация 28
Эмболия 809
Эмпиема 809
Эмпиема плевры 439
Эпилепсия 545
Эфир для наркоза 622

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы, литературы по ветеринарии и агротехнике.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Учебное издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Третье издание, дополненное и переработанное

Под редакцией
Владимира Григорьевича Кукеса,
Алексея Константиновича Стародубцева

Зав. редакцией *О.В. Кириллова*
Выпускающие редакторы *Е.А. Савчук, Е.А. Бакалина*
Корректоры *Л.С. Верещагина, М.Ю. Никитина*
Подготовка оригинал-макета *Н.А. Чикин*

Материал учебника состоит из общих вопросов, в число которых, были включены новые направления клинической фармакологии: фармакогенетика, фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, доказательная медицина.

В приложении на компакт-диске представлены дополнительные главы. Это позволило авторам сделать текст компактнее, добавить сведения по клинической фармакологии препаратов, которые не входят в программу по клинической фармакологии.

Учебник предназначен студентам учреждений высшего профессионального образования, обучающимся по специальности 060301.65 «Фармация» по дисциплине «Клиническая фармакология (фармакотерапия)».

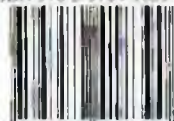
Общие вопросы клинической фармакологии

- Предмет и задачи клинической фармакологии. Общие принципы фармакотерапии
- Клиническая фармакокинетика
- Взаимодействие лекарственных средств
- ▣ Клиническая фармакогенетика

Фармакотерапия и частные вопросы клинической фармакологии

- Артериальная гипертензия
- Ишемическая болезнь сердца
- Гиперлипотеидемии
- Нарушения сердечного ритма
- Болезни почек и клиническая фармакология диуретиков
- Болезни щитовидной железы
- Аллергические заболевания
- ▣ Болезни пищевода и желудка
- Болезни печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей
- Болезни кишечника
- Заболевания соединительной ткани
- Заболевания органов дыхания

ISBN 978-5-9704-1839-0



9 785970 418390 >

**Клиническая фармакология
(фармакотерапия)**