

Мамасолиев Н.С.
Русакова Н.В.
Савирова Т.Ю.
Качковский М.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



Ташкент - 2022

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ИНСТИТУТОВ

МАМАСОЛИЕВ Н.С.

РУСАКОВА Н.В.

САВИРОВА Т Ю.

КАЧКОВСКИЙ М.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Утвержден в качестве учебника для студентов медицинских институтов

Министерства высших учебных заведений Республики Узбекистан

Ташкент - 2022

Мамасалиев Н.С., Русакова Н.В., Савирова Т.Ю., Качковский М.А., Турсунов Х.Х., Мамасалиев З.Н., Усмонов Б.У. // «Клиническая фармакология»: Учебник // ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», Ташкент - 2022.- 368 стр.

Составитель:**Мамасалиев Н.С.**

– доктор медицинских наук, профессор, зав. Кафедрой внутренних болезней, кардиологии и скорой медицинской помощи ФУВ и ПП АГМИ

Русакова Н.В.

– доцент кафедры фармации, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский» университет «Реавиз»

Савирова Т.Ю.

– доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института атеросклероза и дислипидемий

Качковский М.А.

– доктор медицинских наук, профессор, Заведующая межкафедральной лабораторией, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский» университет «Реавиз»

Турсунов Х.Х.

– доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и скорой медицинской помощи ФУВ и ПП АГМИ

Мамасалиев З.Н.

– доцент кафедры офтальмология АГМИ

Усмонов Б.У.

– доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и скорой медицинской помощи ФУВ и ПП АГМИ.

Рецензенты:**Белов А.Э.**

– Проректор по клинической работе частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский институт «Реавиз», д.м.н., профессор.

Даминова Л.Т.

– д.м.н., профессор кафедры терапевтического направления ТГСИ.

В учебнике представлены современные данные по общей клинической фармакологии и клинической фармакологии антибактериальных препаратов, антигистаминных и бронхолитических средств, муколитиков и противокашлевых препаратов, лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. При написании учебника использован опыт отечественных фармакологических школ.

ISBN: 978-9943-8492-8-0

© Мамасалиев Н.С., Русакова Н.В., Савирова Т.Ю., Качковский М.А., Турсунов Х.Х., Мамасалиев З.Н., Усмонов Б.У.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АЖБП** - алкогольная жировая болезнь печени
- АМП** - антимикробный препарат
- АПФ** - ангиотензинпревращающий фермент
- АТ** - ангиотензин
- АТФ** – аденозинтрифосфат
- АЦЦ** - ацетилцистеин
- ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения
- ВТД** - висмута трикалия дицитрат
- ГКС** – глюкокортикостероиды
- ГПОД** - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер
- ГЭР** - гастроэзофагеальный рефлюкс
- ГЭРБ** - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДАИ** - дозированный аэрозольный ингалятор
- ДНК** - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПИ** - дозированный порошковый ингалятор
- ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт
- ИАПФ** – ингибитор ангиотензин превращающего фермента
- ИБС** - ишемическая болезнь сердца
- ИЛ** - интерлейкин
- ИПП** - ингибитор протонной помпы
- КНА** - кислотонейтрализующая активность
- ЛС** - лекарственное средство
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- НА** - невсасывающиеся антациды

НЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НЛР - нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция

НПВС - нестероидное противовоспалительное средство

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОЦК - объём циркулирующей крови

ПГ - простагландин

ПЭ - печеночная энцефалопатия

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

pH - водородный показатель

ССС – сердечно-сосудистая система

T_{1/2} - период полувыведения вещества

УДХК - урсодезоксихолевая кислота

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФДЭ – фосфодиэстераза

ХГС – хронический гепатит С

ХПН - хроническая почечная недостаточность

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС - центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭФЛ - эссенциальные фосфолипиды

AUC - объемом распределения препарата

C_{max} - максимальной концентрации лекарственного вещества в крови

CYP — цитохром P450

ВВЕДЕНИЕ

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.

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. Предмет изучения фармакогенетики - наследственные различия, выражающиеся в определенном фармакологическом ответе на ЛС. Фармакогенетику считают дисциплиной, возникшей на стыке фармакологии и генетики. 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. Генетически детерминированные изменения фармакологического ответа с клинических позиций можно классифицировать следующим образом:

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

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).

• **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 CYP2D6, 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.

• 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.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакотерапия - интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении 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 артериальной гипертензии].
- Симптоматическая - используется тогда, когда не удастся воздействовать на причину или патогенез заболевания (например, 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 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)].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Действие на специфические рецепторы. Рецепторы клеток - это макромолекулярные структуры, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. Взаимодействие химических веществ с рецептором приводит к возникновению в клетках и организме биохимических и физиологических изменений, которые выражаются в том или ином клиническом эффекте.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам и их антагонистам (холинергические, адренергические, М-холинорецепторы, N-холинорецепторы, Н₁- и Н₂-

гистаминовые, допаминовые, серотониновые, опиатные, пуриновые, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы к ангиотензину). Большинство из них представляют собой мишень для действия лекарственных средств. При этом важно знать характер взаимодействия лекарства с рецептором (агонизм или антагонизм) и силу связывания, которая определяет длительность и обратимость эффекта.

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

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

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

ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Действие лекарственных средств (ЛС) в большой степени определяется их дозой - количеством вещества на один прием (разовая доза). От дозы препарата зависит не только эффективность лечения, но и

безопасность больного. Для некоторых больных средние терапевтические дозы (дозы вещества, наиболее часто используемые в практике) недостаточны, и увеличение дозы сопровождается появлением желаемого действия без побочных реакций.

Индивидуальная чувствительность к ЛС зависит от различных факторов, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику: возраста, пола, массы тела, состояния желудочно-кишечного тракта, кровообращения, функций печени и почек, лекарственной формы препарата, пути введения, состава и количества пищи, скорости метаболизма, одновременного применения других ЛС и т.д. Если возникает необходимость быстро создать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в организме, первая (начальная) доза превышает последующие. Такую дозу еще называют нагрузочной или ударной. Для доз используют следующие определения:

- **поддерживающая доза** - доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации лекарственного вещества в крови;
- **суточная доза** - количество вещества, применяемое в течение суток;
- **курсовая доза** - доза препарата на курс лечения;
- **пороговая (минимально действующая) доза** - минимальная доза, в которой лекарственные средства проявляют фармакотерапевтическую активность;
- **высшая разовая терапевтическая доза** - доза вещества, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;
- **высшая суточная терапевтическая доза** - доза вещества, применяемая в течение суток, при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;
- **токсическая доза** - доза, в которой вещество вызывает опасные для организма токсические эффекты;
- **эффективная доза** - доза, вызывающая эффект в токсикологических исследованиях;
- **летальная доза** - доза вещества, приводящая к летальному исходу. Усиление действия лекарственного вещества, особенно

белковой (антигенной) природы, при повторном применении препарата может быть результатом повышения чувствительности к нему организма - сенсibilизации.

При повторном применении ЛС действие их может усиливаться или снижаться. Усиление эффекта препарата, как правило, связано с кумуляцией (накоплением) лекарственного вещества в организме. Для предотвращения токсических эффектов, связанных с накоплением лекарственного вещества при его длительном применении, необходимо постепенно уменьшать дозу, увеличивать интервалы между приемами лекарства или делать перерывы в лечении.

ЛС, попадающие в организм человека, подвергаются абсорбции (проникают из просвета желудочно-кишечного тракта (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 (экскреция). На этом основании выделяют фазы абсорбции, распределения и экскреции, 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. Скорость метаболизма и экскреции также зависит от концентрации препарата.

Процессы, скорость которых пропорциональна концентрации, получили название процессов первого порядка. При этом скорость элиминации ЛС пропорциональна его концентрации и соответствует кинетике первого порядка.

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 Р-450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа)¹, так и II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза, тиопурин 1 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).

КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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 противоаритмического эффекта) полностью зависит от концентрации препарата в крови.

- При наличии у препарата потенциально опасных побочных

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.

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).

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 м²), несколько меньшую - легкие (70-100 м²). Кожа имеет малую абсорбирующую поверхность (в среднем 1,73 м²).

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 барьеры^{2, 3 4}

- 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.

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 аденозинтрифосфата - АТФ). Активный транспорт может происходить быстрее, чем диффузия, но это потенциально насыщаемый механизм:

³ 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 при менении), кожи (трансдермальный путь введения) и подкожной жировой клетчатки (внутримышечный путь введения). Для достижения органа-мишени ЛС должно вновь преодолеть стенку капилляра.

⁴ 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.

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.

Особенности выведения ЛС также могут быть связаны со степенью ионизации: рН мочи может варьировать в значительных пределах 5 (от 4,6 до 8,2), обратное всасывание ЛС из первичной мочи⁴ в значительной степени зависит от ее рН.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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).

Прием препаратов внутрь. Преимущества этого пути введения заключаются в простоте и удобстве для пациента.

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 -

⁵ Со способностью ЛС проникать через плаценту связано, как правило, нежелательное действие препаратов на плод.

вызывают язвения (нестероидные противовоспалительные средства - НПВС, доксицилин, калия хлорид) или отрицательно влияют на моторику желудка и кишечника (некоторые антациды);

- наконец, ЛС нельзя назначать внутрь больным в бессознательном состоянии и пациентам с нарушениями 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.⁶

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

⁶ 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.

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.

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 всасываются, если его принимают через 2-3 часа после еды и запивают 200-250 мл воды.

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 одновременного назначения других ЛС, кроме того, препараты, всасывающиеся в полости рта, не подвержены пресистемному метаболизму¹.

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,

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).

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).

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 (болюсно), 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 минут. 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 очень хорошо и быстро всасываются в трахее, а эндотрахеальное введение не уступает по скорости развития эффекта внутривенному.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

ЛС циркулируют в плазме крови частично в свободном виде, а частично в связанном с транспортными белками⁷. При этом фармакологически активна только фракция, не связанная с белками. Свободная и связанная фракции находятся в состоянии равновесия.

Основной белок плазмы крови, связывающий ЛС, - *альбумин*.

Помимо альбумина, за связь с ЛС отвечают *липопротеины* и *кислый гликопротеин*. Концентрация гликопротеина увеличивается при стрессе, инфаркте миокарда и некоторых других заболеваниях.

Функцию связывающих веществ могут выполнять практически все белки, а также форменные элементы крови.

⁷ Транспортные белки переносят кортизон, дигоксин, железо, медь и многие другие вещества.

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.

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

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 моноэтилглицилсилидида и глицилсилидида) 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.

Процессы биотрансформации могут приводить к образованию токсичных веществ (метаболиты изониазида, лидокаина, метронидазола и нитрофуранов) или метаболитов с противоположными фармакологическими эффектами, например метаболиты неселективных β -адреномиметиков обладают свойствами блокаторов этих же рецепторов.

Если ЛС имеет более активные метаболиты, они постепенно вытесняют предыдущие препараты из употребления. Существуют и пролекарства, которые исходно не дают полезных фармакологических эффектов, но в процессе биотрансформации превращаются в активные метаболиты.

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.

Микросомальное окисление. Большое значение в реакциях биотрансформации I фазы имеют два микросомальных фермента: НАДФН-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.

Активность ферментов микросомального окисления может изменяться под воздействием некоторых ЛС - **индукторов и ингибиторов микросомального окисления**. 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 реакции биотрансформации, как правило, образуются неактивные или малоактивные метаболиты, быстро выводящиеся из организма.

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

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 нефронов⁸ 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.

- Активная секреция в почечных канальцах (например, феноксиметилпенициллин). При это клиренс ЛС всегда больше СКФ: $Cl > f \cdot СКФ$.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА

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

⁸ Нефрон - структурная единица почек, в которой происходит образование мочи.

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 *лигандами*.

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.

Прочность связывания вещества с рецепторами обозначают термином *«аффинитет»*.

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.

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*. Вещества, обладающие аффинитетом и не имеющие внутренней активности, но способные препятствовать действию агонистов, называют *антагонистами*.

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. Изменения, непосредственно связанные с взаимодействием веществ со специфическими

рецепторами, обозначают термином *первичная фармакологическая реакция*. Изменения функций органов или систем (в частности, изменения силы и частоты сердечных сокращений, тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, секреции желез, артериального давления - АД), вызываемые ЛС, обозначают как *фармакологические эффекты* данного ЛС.

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 давление в почечных канальцах, нарушая реабсорбцию воды и увеличивая диурез. Со специфическими рецепторами не связано действие адсорбирующих веществ, 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.

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

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

Примером **прямого** действия может быть 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**. Избирательность действия ЛС зависит от его дозы. Чем выше доза препарата, тем менее избирательным он становится.

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 строением 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.

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, удержание эффекта и последействия. В одних случаях латентный период равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), в других - дням и неделям (спиронолактон, ауротиопрол). Длительность латентного периода действия ЛС определяет его выбор, особенно в urgentных ситуациях.

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

Имеет значение скорость введения и количество ЛС, вступившего во взаимодействие с рецептором.

Большое значение имеет состояние функциональных систем,

скорость и последовательность реакций, определяемых желаемый эффект.

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

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Действие ЛС, обуславливающее фармакотерапевтический эффект, называют *основным*, или *главным*.

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.

По степени тяжести НЛР разделяют на серьезные и несерьезные.

- Серьезные 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 рецепторы локализируются во многих органах и тканях.

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 аллергогенными ЛС считают беталактамы антибактериальные препараты, местные анестетики, фитопрепараты. Особый вид НЛР типа В - редкие, но опасные для жизни синдром Лайелла и Стивена-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 Стивена-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 Стивена-Джонсона

составляет 30%. Чаще всего синдром Лайелла и Стивена-Джонсона развиваются при введении ЛС с сульфонамидной структурой (сульфаниламиды, гипогликемические ЛС - производные сульфанилмочевины, 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.

Лекарственная зависимость приводит к появлению у пациентов эмоциональных расстройств, изменяет их социальную адекватность и сопровождается органическими поражениями и нарушениями хромосомного аппарата.

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, обусловленным предшествующим приемом ЛС. Влияние некоторых препаратов на **генетический аппарат** потенциально может иметь значение в канцерогенезе.

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 МАО. Патология почек также существенно может 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 возникает НЛР.

- Нетипичная, индивидуальная и неадекватная дозе реакция на ЛС может быть обусловлена беременностью, гипотрофией, гипоальбунемией. 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.

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. Однако взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности лечения, при этом говорят о нерациональном комбинировании ЛС. Кроме того, выделяют потенциально опасные комбинации ЛС - совместное назначение препаратов приводит к увеличению вероятности возникновения НЛР. Потенциально опасные сочетания ЛС - серьезная клиническая проблема.

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 упомянуты.

Взаимодействие препаратов может приводить:

- к уменьшению или полному устранению действия одного из препаратов - антагонизму;
- к усилению эффекта комбинации лекарств при однонаправленном действии - синергизму.

Результатами однонаправленного действия могут быть:

- суммация, если комбинация двух ЛС дает эффект, равный простой сумме эффектов каждого из них: $AB=A+B$;

- потенцирование, которое характеризуется более выраженным эффектом комбинации ЛС, чем простая сумма эффектов каждого из них: $AB>A+B$;

- аддитивное действие, которое наблюдается при использовании комбинации ЛС, в результате которой эффект меньше их суммы, но больше, чем эффект каждого из них: $A<AB>B$.

При суммации или потенцировании достигается усиление не только терапевтических эффектов, но и побочных.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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 влиянием на гликопротеин-Р. Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания через ЖКТ.

Образование комплексов и хелатных соединений. В ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения.

Изменение рН 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 рН желудочного содержимого будет приводить к повышению ионизации слабых кислот и снижению ионизации слабых оснований, следовательно, всасывание первых будет угнетаться, а вторых усиливаться.

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.

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 большой поверхности всасывания в тонкой кишке.

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 а 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.

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).

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 мочевого 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 биологически

активных добавок (особенно растительного происхождения). Если больному назначено два ЛС, то вероятность развития взаимодействия составляет 3-5%, а если 10 - не менее 20%.

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.

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ, ДЕТЕЙ И ПОЖИЛЫХ

Принципы фармакотерапии у беременных

Широкое использование ЛС для лечения беременных стало объективной реальностью, определяемой как ухудшением здоровья женщин 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.

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.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ

Всасывание ЛС. Во время беременности сократительная активность ЖКТ и желудочная секреция снижаются. Всасывание малорастворимых 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 объём циркулирующей крови (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 и до 2 нед после родов) снижается связывание ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбумином, в результате концентрации 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 глюкуронилтрансферазы 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.

Таблица 1.

Категории ЛС по степени риска для плода

Категория	Характеристика
A	Отсутствие риска для плода
B	В эксперименте на животных обнаружен риск для плода, но при адекватных исследованиях у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует при недостаточно изученном действии в клинической практике
C	Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
D	Убедительные доказательства риска для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода
E	Применение в период беременности не может быть оправдано, риск для плода превышает потенциальную пользу для будущей матери
X	Безусловно опасное для плода средство, причем отрицательное воздействие его на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери

Сложность проблемы безопасности применения ЛС для лечения беременных во многом определяется тем, что ЛС могут воздействовать как на формирование и функционирование половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез). В настоящее время около 60-80% беременных принимают ЛС (противорвотные, анальгетики, снотворные, седативные, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие и др.). В ряде случаев из-за полипрагмазии (в среднем беременная принимает четыре ЛС, не считая поливитаминов и препарата железа) не представляется возможным определить «виновника» пороков развития.

Кроме того, выявление серьезных осложнений фармакотерапии затруднено наличием других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, неблагоприятные факторы внешней среды, алкоголизм и др.).

На основании результатов клинического применения и экспериментальных исследований по степени риска для плода ЛС подразделяют на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности), выделяют также категорию X (абсолютно противопоказанные беременным) (табл. 1).

ЛС категории X и возможные последствия для плода при их применении представлены в табл. 2.

Таблица 2.

ЛС, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

ЛС	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи и пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы (ССС)
Диэтилстильбэстрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, полового члена, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанный аборт у беременной, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанный аборт у беременной, возбуждение ЦНС
Эстрогены	Пороки сердца, феминизация плода мужского пола, аномалии сосудов
Галотан	Спонтанный аборт у беременной
Йод	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтесто стерон	Маскулинизация плода женского пола
Прогестины	Маскулинизация плода женского пола, увеличение клитора
Хинин	Задержка психического развития, нарушение слуха, глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, пороки сердца, почек и ЖКТ
Триметадион	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин, ацитретин	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

ЛС, относимые к категории D, оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определенных ситуациях следует отдавать ЛС с такими же фармакологическими свойствами (но не входящим в категорию D) и лишь по жизненным показаниям их можно назначить беременным (табл. 3).

Таблица 3.

ЛС, обладающие тератогенным действием (категория D)

ЛС	Последствия для плода
	Антибиотики
Стрептомицин	Нарушения слуха
Тетрациклины	Изменение цвета зубов, гипоплазия зубной эмали
	Психотропные средства
Препараты лития	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония мышц, неонатальный цианоз
Диазепам	Гипотермия, гипотония мышц, раздвоение и аномалии конечностей
Имипрамин	Нарушение функций органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный
Хлордиазепоксид	Депрессия, нарушение сознания, синдром абстиненции, гипертонический криз
Мепробамат	Пороки сердца, синдром абстиненции, пороки
	Анальгетики
Ацетилсалициловая Кислота	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода

ЛС	Последствия для плода
	Антикоагулянты
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
	Противосудорожные средства
Фенобарбитал	Нарушения слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены
Фенитоин	Аномалии конечностей и лицевого отдела черепа, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
Вальпроевая кислота	Расщелина позвоночника
Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермоидная фистула
	Антигипертензивные средства
Гидрохлортиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Гиперемия слизистой оболочки носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
	Противомалярийные средства
Хлорохин	Нарушения слуха противоопухолевые средства
Азатиоприн	Аномалии легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
Хлорамбуцил	Нарушения функций почек

ЛС	Последствия для плода
Фторурацил	Спонтанный аборт у беременной, дефекты лицевого отдела черепа
Колхицин	Спонтанный аборт у беременной, трисомия 21 пары хромосом
Меркаптопурин	Спонтанный аборт у беременной, дефекты лицевого отдела черепа
Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, спонтанный аборт у беременной, задержка послеродового развития
Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные средства	
Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Гипогликемические средства	
Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Витамины	
Витамин А в дозах выше 10 000 МЕ/сут	Дефекты ССС, ушных раковин и др.

Во внутриутробном развитии выделяют следующие критические периоды, отличающиеся повышенной чувствительностью к различным факторам внешней среды, в т.ч. и воздействию ЛС.

1. Период предимплантационного развития blastocysts (1-ая неделя беременности). В этом периоде наблюдают максимальный риск токсического действия ЛС, проявляющиеся чаще всего в гибели зародыша до установления факта беременности.

2. Стадия эмбриогенеза (обычно заканчивается к 8-й недели

беременности) - ЛС может оказать эмбриотоксическое и тератогенное действия. В период органогенеза наиболее чувствительны первые 3-6 нед после зачатия. Тератогенного действия ЛС в этот период практически не отмечается.

3. Период, непосредственно предшествующий родам, - ЛС, назначаемые роженице, могут изменить течение родов и снизить адаптацию новорожденного к новым условиям существования.

Частные вопросы применения лекарственных средств у беременных

Антимикробные средства. У плода повышен риск развития токсического действия антибиотиков. На поздних сроках беременности тетрациклины в больших дозах (особенно при парентеральном введении) могут вызвать у плода острую желтую дистрофию печени, а в небольших дозах (концентрация в пупочных сосудах составляет 50-60% содержания в крови беременной) - окрашивание в желтый цвет зубов ребенка, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета.

Пенициллины (особенно полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсического действия на плод при этом обычно не оказывают). Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы.

Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови у плода около 50% содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в т.ч. ототоксическое) действие, вызывать различные нарушения в строении костей скелета.

В последний триместр беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняют билирубин и могут вызвать желтуху у новорожденных. Кроме того, сульфаниламиды (а также нитрофураны) могут вызвать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тримоксазол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка.

Метронидазол и триметоприм не применяют в I триместре

беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.

При беременности можно применять при необходимости следующие противомикробные ЛС:

- на 1-3-м месяце - пенициллины, цефалоспорин, линкомицин, фузидовая кислота;

- на 4-8-м месяце - пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовая кислота, сульфаниламиды, ко-тримоксазол, нитрофураны, налидиксовая кислота;

- на последних неделях - пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидовая кислота.

- Ненаркотические анальгетики при необходимости рекомендуют применять в малых дозах и кратковременно. Относительно безопасными считают парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты. При использовании НПВС на поздних сроках беременности вследствие угнетения синтеза простагландинов (ПГ) и, соответственно, ослабления родовой деятельности возможны осложнения в виде перенесенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии. Последнее чаще вызывают сильные НПВС, например индометацин и диклофенак (табл. 4).

- Противорвотные ЛС. Тошнота и рвота в утренние часы возникают у 80% беременных. Эти симптомы появляются обычно на 4-й неделе беременности и исчезают (чаще всего самопроизвольно) на 12-14-й неделе. Около 20% беременных продолжают испытывать тошноту и рвоту на всем протяжении беременности. Обычно необходимости в лекарственной терапии этого состояния не возникает. Если же рвота приводит к выраженной дегидратации, снижению массы тела, развитию метаболического ацидоза, для беременной и плода безопаснее проведение фармакотерапии. После исключения органических заболеваний ЦНС и ЖКТ назначают пиридоксин (50-100 мг/сут), часто в сочетании с прометазин (10-25 мг/сут), метоклопрамидом (10 мг в/м или 5 мг в/в каждые 6 ч). Метоклопрамид назначают преимущественно при неукротимой рвоте и, как правило, лишь на поздних сроках беременности.

- Нейролептики и транквилизаторы. Хлорпромазин, в ряде случаев применяемый для лечения гестозов, проникает через плацентарный барьер

(концентрация его в крови плода составляет около 50% содержания в крови беременной), тератогенного действия не выявлены, однако может оказать гепатотоксическое действие, вызвать ретинопатию. При нарушениях сна беременным можно назначать диазепам в умеренных дозах, однако на последних неделях беременности его не применяют (может вызвать угнетение дыхания у новорожденного).

- Антигипертензивные ЛС назначают при повышении диастолического АД выше 90 мм рт.ст. Можно применять в малых дозах метилдопу, некоторые в-адреноблокаторы (пропранолол может у беременной повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию плаценты, а у плода, проходя в неизменном виде через плаценту, обусловить брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемия, снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию). Введение парентерально магния сульфата беременной перед родами может привести к появлению у новорожденного снижения тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности. Тиазидные диуретики способны вызвать тромбоцитопению, нарушения электролитного баланса.

- Гормональные препараты. Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 мес беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков. Тератогенное действие глюкокортикоидов проявляется развитием катаракты, гипоплазии надпочечников, однако риск их побочного действия для плода несравнимо меньше пользы для беременной при тяжелых системных заболеваниях соединительной ткани или бронхиальной астме.

- Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные ЛС. Эфир, хлороформ, закись азота, проникая через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов и при кесаревом сечении. Морфин, барбитураты, бензодиазепины также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС у плода выше, чем у беременной). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорожденного.

- Антикоагулянты. Гепарин не проникает через плаценту и

рекомендован для применения у беременной при необходимости. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту в неизменном виде и могут оказывать кровоизлияния у плода даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В I триместре беременности непрямые антикоагулянты могут оказывать эмбриотоксическое и тератогенное действия (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей).

- Витамины и фитопрепараты.

Гипо- и гипервитаминозы могут привести к нарушениям развития плода. Недостаток витамина В вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твердого неба, витамина А - расщепление твердого неба и анэнцефалию, фолиевой кислоты - пороки развития ССС, органов зрения (микро- и анофтальмию, катаракту), витамина С (так же, как его избыток) - прерывание беременности (гиповитаминоз С также приводит к повышению проницаемости капилляров, нарушению тканевого дыхания), витамина Е - нарушение развития эмбриона и его гибель (у родившихся детей наблюдают аномалии мозга, глаз и скелетных костей).

К лекарственным растениям, препараты которых не рекомендовано применять беременным в связи с содержанием в них алкалоидов пирролизидина, обладающих тератогенным действием, относят барбарис, цимицифугу обыкновенную, дымянку аптечную, можжевельник обыкновенный, ламинарию морскую, полынь обыкновенную, мяту болотную.

- Противосудорожные ЛС. Фенитоин в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, отсутствие ногтей. При беременности предпочтение отдают более безопасным препаратам (барбитуратам и бензодиазепинам).

- Гипогликемические препараты. При беременности предпочтение отдают инсулину. Производные сульфонилмочевины безопаснее бигуанидов. Их прием, однако, следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание развития у новорожденного гипогликемии. Пероральные гипогликемические ЛС у беременных применяют, если они были эффективны до беременности, если

гипергликемия развилась при сахарном диабете, контролируемом ранее соблюдением диеты, если гипергликемия впервые выявлена во время беременности и контролируется соблюдением диеты.

Таблица 4.

Побочное действие и применение противовоспалительных препаратов при беременности

Препараты	Возможные последствия применения	Применение
Салицилаты	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, кровотечения у беременной и плода, нарушения дыхания у новорожденных	Можно назначить в дозах менее 3 г/сут, за 4 нед до предполагаемых родов - отмена
Другие НПВС	Перенашивание беременности, слабость родовой деятельности, преждевременное закрытие боталлова протока, легочная гипертензия, кровотечения из ЖКТ и нарушение функций почек у	Можно назначить минимально эффективные дозы, за 2-4 нед до родов - отмена препарата
Хлорохин	Потеря слуха у новорожденных	Не назначают
Препараты золота	Не известны	Назначают с осторожностью
Пеницилламин	Поражения кожных покровов у новорожденных	Не назначают
Иммунодепрессанты	Эмбриотоксическое и тератогенное действия, внутриутробная задержка развития, инфицирование	Не назначают
Глюкокортикоиды	Расщепление неба, недостаточность надпочечников	Назначают в малых дозах

Принципы фармакотерапии беременных

При назначении ЛС беременным следует учитывать следующие факторы.

- Ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС с молекулярной массой до 1000 Д, в ряде случаев - и более крупные молекулы за счет пиноцитоза; проницаемость плаценты возрастает до 32-35 нед беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой, - снижает их содержание в оттекаемой крови.

- Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их побочных эффектов.

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

- Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.

- Изменения фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяют необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения.

- Длительность действия ЛС у плода (в т.ч. и нежелательных эффектов) существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведения.

- На концентрацию ЛС в организме плода влияют:

- режим дозирования ЛС - разовая доза, кратность приема, путь введения, длительность лечения;

- функциональное состояние ЖКТ, ССС, печени, почек беременной и плода, плаценты;

- физико-химические свойства ЛС - молекулярная масса, липофильность, ионизация, связывание с белками плазмы крови, распределение;

- особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.

- Женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции не следует назначать ЛС из категории Х.

Особенности фармакокинетики лекарственных средств у плода

- **Особенности всасывания.** ЛС, поступившие в амниотическую жидкость, могут всосаться в ЖКТ плода, количество всосавшегося ЛС будет зависеть от объема поглощаемой амниотической жидкости (в конце беременности он равен 5-7 мл/ч). В связи с ранним появлением активности глюкуронил трансфераз в слизистой оболочке тонкой кишки конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их действия на плод. Через кожу плода происходят абсорбция и экскреция водорастворимых ЛС.

Особенности распределения

- Гидрофильные ЛС имеют больший объем распределения, а липофильные ЛС накапливаются в основном в последний триместр беременности.

- ЛС в меньшей степени связываются с белками плазмы крови, так как в плазме крови плода содержание белков меньше, чем в крови беременной и новорожденного. Кроме того, снижение белковосвязывающей способности плазмы крови беременной (конкурентные отношения с эндогенными субстратами - гормонами, свободными жирными кислотами) может оказывать значительное влияние на распределение ЛС в системе беременная-плод. Это ведет к увеличению содержания свободной фракции ЛС и повышает риск поражения плода, усугубляемый особенностями его кровообращения. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену, 68-80% крови из которой проходит в печень через воротную вену, а около 20-40% попадает через шунт (венозный проток) в нижнюю полую вену и достигает сердца и головного мозга, минуя печень.

- **Особенности метаболизма**

Метаболизм ЛС у плода протекает медленнее, чем у взрослых.

Активность ферментов, участвующих в микросомальном окислении ЛС, обнаруживают уже в конце I триместра, однако они более активны в отношении эндогенных веществ. Органы биотрансформации ксенобиотиков у плода (в порядке убывания значимости) - надпочечники, печень, поджелудочная железа и половые железы. В процессе метаболизма некоторые ЛС окисляются до эпоксидов, обуславливающих в большинстве случаев тератогенное действие ЛС. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках выше, чем в печени. Разные изоферменты цитохрома P450 приобретают функциональную активность неодновременно, что служит причиной различающейся окислительной способности в отношении различных ЛС, относящихся иногда к одной группе веществ. Например, теофиллин подвергается метаболическим превращениям раньше и быстрее кофеина. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода метилировать теофиллин, превращая его в кофеин. Другие ферменты и ферментативные процессы у плода отстают в функциональной активности. Превалирование в пренатальном периоде сульфатной конъюгации может быть следствием гормональных влияний во время беременности. Биотрансформация ЛС путем связывания с глюкуроновой кислотой ограничена, ее дефицит частично компенсирует сульфатирование.

- **Особенности выведения**

-Главный экскреторный орган для большинства продуктов обмена плода и ЛС - плацента, при этом важный фактор, определяющий транспорт веществ через плаценту, - растворимость в жирах.

-Второй по назначению экскреторный орган - почки. К концу беременности моча содержит в 2-5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция ЛС почками плода зависит от развития процессов реабсорбции и секреции в канальцах почек.

-Из амниотической жидкости ЛС могут попасть в ЖКТ плода и реабсорбироваться в кишечнике.

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у плода

Вопрос о чувствительности рецепторов организма плода к ЛС изучен недостаточно. Существует мнение, что уже на самых ранних

стадиях развития плода появляются рецепторы, чувствительные к действию ЛС. Выраженность действия ЛС на плод определяется скоростью трансплацентарного движения ЛС, сроком беременности, особенностями метаболизма в организме беременной, плода и в плаценте. Созревание рецепторов в органах плода происходит на разных сроках внутриутробного развития.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Большинство ЛС, которые женщина принимает во время лактации, выделяются с молоком. 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. Основные механизмы перехода ЛС из плазмы матери в молоко - диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. 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). Легко проникают в молоко ЛС с высокой липофильностью. В организм новорожденного с молоком обычно поступает 1-2% дозы ЛС, принятого матерью. Таким образом, большинство препаратов относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность алергизирующего действия ЛС. Однако некоторые ЛС противопоказаны кормящим матерям или кормление грудью при их приеме следует прекратить. 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 (гексахлоран).

Часто при применении кормящей матерью ЛС, особенно длительно, с узким терапевтическим диапазоном, у детей могут развиваться

нежелательные лекарственные реакции (табл. 5) Ряд ЛС (например, воздействующие на секрецию пролактина, интенсивность кровоснабжения молочной железы) могут уменьшить или даже прекратить лактацию, что, естественно, в большинстве случаев также неблагоприятно.

Таблица 5.

Побочные эффекты ЛС у ребенка при приеме их кормящей матерью

ЛС	Побочные эффекты у ребенка
1	2
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Антациды, содержащие алюминий	Задержка развития
Римантадин, Амантадин	Задержка мочи, тошнота, сыпь на коже
Теофиллин	Повышение возбудимости, тахикардия
Эстрогены	Феминизация
Теобромин	Тахикардия, повышение диуреза
Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, нарушение дыхания, угнетение ЦНС (сонливость, вялость)
Изониазид	Развитие гиповитаминоза В6
Магния сульфат	Диарея, мышечная слабость, вялость, угнетение дыхательного центра
Препараты сенны, коры крушины	Диарея, боли в животе спастического характера
Атропин	Угнетение дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение секреции пролактина, размеров молочной железы
Диазепам	Угнетение ЦНС, дыхания, снижение массы тела
Хлорамфеникол	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	Нарушения развития зубов, костной ткани, дисбактериоз
Непрямые антикоагулянты	Цефалогематома, повышение риска кровотечений

ЛС	Побочные эффекты у ребенка
1	2
Триметоприм	Анемии, нарушения функций ЖКТ
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с воспалением слизистой оболочки ЖКТ
Налидиксовая Кислота	Нарушения функций печени, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглинообразования (особенно у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)
Толбутамид, Хлорпропамид	Гипогликемия, олигурия
Глюкокортикоиды	Гипоплазия надпочечников, нарушение обмена веществ, повышение риска билирубиновой энцефалопатии
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функций ЖКТ, повышение риска возникновения инфекции
Соли лития	Цианоз, артериальная гипотензия, гипотермия
Алкалоиды спорыньи	Понос, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Фенобарбитал	Сонливость
Этанол	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия (возможны судороги), снижение свертываемости крови
Наркотические Анальгетики	Угнетение дыхания
Индометацин	Судорожный синдром
Салицилаты (длительно)	Кровоизлияния, нарушение дыхания, ацидоз

Переход ЛС в молоко сопровождается связыванием с белками и жировыми каплями. Основные механизмы перехода ЛС из плазмы крови в молоко - диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой (до 200 Д), легко переходят в молоко, а легко ионизирующиеся, прочно связанные с белками плазмы - плохо. Слабые щелочи в большей степени, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем более низкий рН, чем плазма крови. Для уменьшения поступления ЛС в организм ребенка с молоком матери рекомендовано делать большой перерыв между приемом ЛС и кормлением грудью.

Поступающее в организм новорожденного вместе с молоком количество ЛС составляет обычно 1-2% дозы, принятой матерью. Поэтому большинство из них относительно безопасно для ребенка (нельзя исключить возможности сенсibiliзирующего действия ЛС). Однако существуют ЛС, противопоказанные для назначения кормящим матерям, а при необходимости их назначения кормление грудью следует прекратить (табл. 6).

- Следует также учитывать индивидуальную чувствительность новорожденных к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфаниламидные препараты выделяются с молоком в незначительных количествах, но могут вызвать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. ЛС, поступающие в молоко в количествах, в которых они относительно безопасны для новорожденного, при нарушении функций печени или почек накапливаются в организме матери, и концентрация их в молоке повышается. Например, при ХПН у матери концентрация основного метаболита стрептомицина дигидрострептомицина в грудном молоке возрастает в 25 раз.

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.

Противопоказаны (вызывают серьезные побочные эффекты)	Относительно противопоказаны (вызывают побочные эффекты, нет достаточной информации)	Применение возможно (не экскретируются в молоко матери или не всасываются в ЖКТ у плода)
Соли золота, соли лития, индометацин, хлорамфеникол, тетрациклины, большинство непрямым антикоагулянтов, йодиды, эстрогены (большие дозы), противоопухолевые препараты, атропин, эрготамин, витамины А и D (большие дозы)	Салицилаты (большие дозы), аминокислоты, аминогликозиды, котримоксазол, этамбутол, метронидазол (большие дозы), изониазид, левамизол, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, прокаинамид, хинидин, клонидин, диуретики, антидепрессанты (в т.ч. ингибиторы MAO), большие дозы барбитуратов,	Ибупрофен, напроксен, парацетамол, салицилаты ⁹ , противогрибковые антибиотики, цефалоспорины, макролиды, метронидазол*, пенициллины, линкомицин, рифампицин, нитрофурантоин, дигоксин, гепарин, гидралазин, метилдопа, гуанетидин, бензодиазепины*, галоперидол*,

⁹ В малых дозах

Помимо физиологических факторов, на всасывание ЛС могут влиять и различные патологические состояния. Всасывание ЛС после их внутримышечного введения в основном зависит от скорости кровотока, неодинаковой в разных группах мышц.

Все вышесказанное обуславливает существенные различия в степени и скорости всасывания ЛС у детей разного возраста. Так, например, у новорожденных до 15 дней жизни отмечают задержку всасывания фенитоина, рифампицина, ампициллина, цефалексина. Всасывание же дигоксина и диазепама существенно не зависит от возраста. Биодоступность препаратов с высоким печеночным клиренсом (например, пропранолола) у новорожденных может быть меньшей, чем у более взрослых детей, при этом отмечают большие индивидуальные отличия

	бензодиазепинов, галоперидола, фенотиазинов, глюкокортикоидов, пероральные противодиабетические препараты, антигистаминные препараты, пероральные бронхорасширяющие препараты, теофиллин, эргометрин, блокаторы H2- гистаминовых рецепторов, сульфасалазин	фенотиазины, барбитураты*, глюкокортикоиды*, эстрогены, тироксин, инсулин, гестагены, антациды, противорвотные препараты, бисакодил, сенаде, каолины, ингаляционные бронхорасширяющие препараты, отхаркивающие средства (в т.ч. йодсодержащие), кодеин, кромоглициевая кислота, препараты железа, витамины А*, D*, В и С
--	---	---

- При диарее нарушается всасывание ампициллина, при стеаторее - жирорастворимых витаминов. Всасывание ЛС после введения внутримышечно (в/м) зависит главным образом от кровоснабжения мышц и наличия некоторых патологических состояний (например, отеков), поэтому варьирует в широких пределах.

- При трансдермальном назначении ЛС новорожденным следует учитывать более интенсивно, чем у взрослых, их всасывание. Поэтому, например, при необходимости местного назначения глюкокортикоидов выбирают наименее токсичный препарат. Борная кислота, входящая в состав многих присыпок, может всасываться через кожу и вызывать диарею, усугублять течение потницы и некоторых других кожных заболеваний. Даже через неповрежденные кожные покровы могут всасываться производные анилина (входящие в состав красок на белье), 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 воды составляет около 65% массы тела), способности ЛС связываться с белками и тканевыми рецепторами, состояния кровообращения, проницаемости гистогематических барьеров.

У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет примерно 45% (у недоношенных даже 50%) массы тела, в 4-6 мес - 30% и в 1 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 (попавших 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.

Метаболизм ЛС. У новорожденных реакции конъюгации и окислительные реакции протекают достаточно интенсивно. Нарушение процессов глюкуронирования может возникать у детей с низкой концентрацией глюкуронил трансферазы и уридиндифосфат дегидрогеназы, глюкуроновой кислоты. Так, хлорамфеникол в терапевтических дозах может вызвать серьезные токсические эффекты в связи с нарушением конъюгации, недостаточным выведением почками и последующим повышением концентрации в плазме крови. Процессы конъюгации могут нарушать также налидиксовая кислота, салицилаты, индометацин. В то же время скорость выведения парацетамола почти не различается у новорожденных и взрослых, поскольку он главным образом подвергается сульфатированию. Окислительное гидроксилирование у новорожденных (особенно у недоношенных) протекает замедленно, в связи с чем экскреция фенобарбитала, лидокаина, фенитоина и диазепама резко снижена. Интенсивность эфирного гидролиза также снижена у новорожденных, поскольку активность эстераз зависит от возраста. Именно этим объясняют угнетение дыхания и брадикардию у новорожденных при использовании для обезболивания родов местной анестезии.

- Помимо обусловленных возрастом физиологических особенностей метаболизма, существуют другие факторы, влияющие на скорость биотрансформации ЛС у новорожденных. Длительное воздействие некоторых ЛС может вызвать индукцию ферментов печени. Например, фенобарбитал используют для повышения активности глюкуронил трансферазы при гипербилирубинемии новорожденных. Показано, что применение фенобарбитала у рожениц, а также у новорожденных сразу после родов снижает частоту развития гипербилирубинемии в позднем неонатальном периоде, повышает скорость выведения диазепама, его метаболитов и салицилатов.

- Скорость метаболизма ЛС зависит также от их связывания с белками плазмы крови, например слабое связывание фенитоина приводит к повышению скорости его метаболизма.

Выведение. Выделительная функция почек у новорожденных развита недостаточно (на единицу поверхности тела величина клубочковой фильтрации составляет 30-40%, а канальцевой секреции - 17% этого

показателя у взрослых). Уровень клубочковой фильтрации, характерный для взрослых, достигается через несколько месяцев после рождения, а секреторная функция канальцев - несколько позже. У новорожденных, особенно недоношенных, недостаточно развиты механизмы канальцевой секреции, постепенно происходит созревание механизмов активного тубулярного транспорта для слабых органических кислот и оснований. Существует связь между экскрецией электролитов и постнатальным развитием гормональной регуляции этого процесса. Причиной низкой концентрации мочи у новорожденных считают не недостаток АДГ, а низкую чувствительность рецепторов к нему. Высокое содержание альдостерона и ренина в крови новорожденных - компенсаторная реакция на снижение чувствительности рецепторов к этим гормонам. Особенности выведения воды и электролитов в неонатальном периоде необходимо учитывать при проведении инфузионной терапии и введении диуретиков. Применение электролитов, особенно гидрокарбоната натрия, должно быть ограничено, так как у новорожденных экскреция Na^+ снижена. Рекомендуют избегать введения Na^+ в первые 3 дня жизни, а введение K^+ допустимо лишь при нормальном функционировании почек. Учитывая тенденцию к задержке воды и электролитов, введение диуретиков новорожденным показано, особенно при проведении инфузионной терапии. Однако, учитывая незрелость транспортных систем почек и недостаточное поступление ЛС в почечные канальца, для оказания диуретического эффекта дозу тиазидов приходится повышать по сравнению с дозами у взрослых. Эффект же фуросемида и других петлевых диуретиков не связан с накоплением препарата в клетках канальцев. Однако следует учитывать, что у новорожденного из-за сниженной фильтрации и канальцевой секреции $T_{1/2}$ фуросемида больше, чем у взрослых, в 8 раз и составляет 4-9 ч (у взрослых 30-70 мин). Разная степень зрелости почечных функций - причина различий в фармакокинетике многих антибиотиков у доношенных и недоношенных новорожденных.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Гериатрическая фармакология - раздел клинической фармакологии,

изучающий принципы дозирования и особенности взаимодействия ЛС у пациентов пожилого и старческого возрастов, а также пути повышения устойчивости их организма к нежелательному воздействию ЛС. Фармакотерапия пациентов этой возрастной группы осложнена наличием нескольких заболеваний, а соответственно потреблением разнообразных ЛС, повышением риска возникновения нежелательных лекарственных реакций (у пациентов старше 60 лет их отмечают в 1,5 раза чаще, чем у молодых), изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в организме пожилых людей. Возникновение нежелательных лекарственных реакций может быть также связано с тем, что больной перепутал ЛС, принял лишнюю дозу и т.д.

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.

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.

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 состоянию 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.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антисептические и дезинфицирующие средства - лекарственные препараты, угнетающие патогенные микроорганизмы на поверхности кожи и слизистых (антисептики) и во внешней среде (дезинфицирующие).

Антисептики и дезинфицирующие вещества относятся к противомикробным средствам, не имеющим избирательности противомикробного действия (активны в отношении большинства микроорганизмов, простейших и грибов и не вызывают развития резистентности). Дезинфицирующие средства используются для борьбы с возбудителями, находящимися во внешней среде (обработка помещений, воды, инструментов, белья и т. д.).

Антисептики используются для уничтожения возбудителей, находящихся на поверхности тканей человека. Их наносят на кожу и слизистые (в том числе желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей), в стоматологии применяют для обработки патологических зубодесневых карманов при парадонтозе, корневых каналов и полостей зуба.

Механизм действия большинства антисептиков и дезинфицирующих средств связан с их способностью денатурировать белки (структурные и ферментативные) и оказывать таким образом бактерицидное действие. В связи с отсутствием избирательности антисептики и дезинфицирующие средства обладают органотропностью в отношении макроорганизма).

Значение антисептиков и дезинфицирующих средств очень велико. Их используют при лечении инфицированных ран, поражений микроорганизмами кожных покровов и слизистых оболочек, для обработки воды и пищи, для обеззараживания медицинских инструментов, белья и т.д.

Антисептики и дезинфицирующие средства должны обладать широким спектром действия в отношении бактерий, простейших и грибов, характеризоваться малым латентным периодом действия, высокой активностью, в том числе в присутствии биологических субстратов. Важно, чтобы препараты были химически стойкими и доступными с точки зрения их производства и стоимости.

Важными требованиями к антисептикам являются отсутствие

местного отрицательного (например, раздражающего) действия на ткани, минимальная всасываемость с места их нанесения, отсутствие алергизирующего влияния и низкая токсичность.

Дезинфицирующие вещества не должны повреждать обрабатываемые предметы (изменять окраску, вызывать коррозию металлов и др.). Желательно отсутствие у них неприятного запаха

Распространенным критерием оценки активности антисептиков является так называемый феноловый коэффициент (соотношение концентраций фенола и испытуемого антисептика, в которых вещества оказывают одинаковый противомикробный эффект).

Механизм действия разных антисептиков и дезинфицирующих веществ неодинаков и может быть связан с денатурацией белка, нарушением проницаемости.

По химическому строению рассматриваемые препараты относятся к следующим группам:

- Детергенты: церигель.
- Производные нитрофурана: фурацилин.
- Группа фенола и его производных: фенол чистый, резорцин.
- Красители: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат.
- Галогеносодержащие соединения: хлоргексидин, хлорамин Б, раствор йода спиртовой.
- Соединения металлов: ртути дихлорид, ртути окись желтая, серебра нитрат, меди сульфат, цинка окись, цинка сульфат.
- Окислители: раствор перекиси водорода, калия перманганат.
- Альдегиды и спирты: раствор формальдегида, спирт этиловый.
- Кислоты и щелочи кислота борная, раствор аммиака.

Детергенты или катионные мыла, обладают моющими и антисептически-ми свойствами. Они влияют на многие бактерии и грибы. Одним из таких препаратов является церигель. Он содержит катионный детергент - моно-четвертичную аммониевую соль цетилпиридиний-хлорид, а также поливинилбутираль и спирт этиловый. К этой группе относится и роккал, обладающий выраженной поверхностной

активностью. Он является моно-четвертичной аммониевой солью. Бактерицидное действие детергентов обусловлено нарушением структуры клеточной Мембраны, денатурацией белков и ингибированием ферментов. Применяют детергенты для обработки рук хирурга, стерилизации инструментов, аппаратуры. В обычных концентрациях раздражения тканей они не вызывают.

Детергенты нельзя сочетать с анионными мылами, так как при этом их противомикробная активность падает. Действие детергентов снижается также в присутствии органических веществ.

Важной группой антисептиков являются производные нитрофурана. К ним относится фурацилин (нитрофурал, нитрофуразон). Нитрофураны обладают широким спектром действия. Они губительно влияют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, простейшие.

Фурацилин применяют главным образом наружно для обработки ран, кожи, слизистых оболочек, для промывания серозных и суставных полостей. Переносится фурацилин, как правило, хорошо. Иногда он вызывает сенсibilизацию, дерматит.

Группа фенола и его производных включает многие хорошо известные антисептики ароматического ряда. К ним относятся оксибензолы (фенол чистый) и диоксибензолы (резорцин и др.). Фенол действует в основном на вегетативные формы бактерий и грибы. Растворы фенола используют для дезинфекции инструментов, предметов обихода. Однако токсичный фенол, обладающий высокой липофильностью, легко всасывается с кожи и слизистых оболочек.

Резорцин по антисептическому действию уступает фенолу. В малых концентрациях резорцин обладает кератопластическим свойством, в больших - раздражающим и кератолитическим. Используют его при некоторых кожных заболеваниях (например, при экземе, себорее и др.), при конъюнктивите.

К группе красителей относится ряд соединений различного химического строения. Наиболее широко применяется производное трифенилметана бриллиантовый Зеленый. Иногда используют производное фенотиазина метиленовый синий и производное акридина этакридина лактат. Особенно чувствительны к красителям грамположительные кокки.

Бриллиантовый зеленый является высокоактивным и относительно быстродействующим антисептиком. В присутствии белков эффективность его снижается. Применяется наружно, в основном при гнойных поражениях кожи (пиодермиях).

Метиленовый синий (метилтиония хлорид, метиленовый синий) уступает по активности бриллиантовому зеленому. Применяют его наружно в качестве антисептика, внутрь при инфекциях мочевыводящих путей, а также внутривенно при отравлении цианидами. Эффективность в последнем случае объясняется тем, что метиленовый синий (в больших дозах) переводит гемоглобин в метгемоглобин, который вступает в связь с Цианидами, образуя нетоксичный цианметгемоглобин.

Этакридина лактат (риванол) окрашен в желтый цвет. Активность у него достаточно высокая, но действие развивается медленно. Применяют его наружно и для промывания инфицированных полостей (плевры, брюшины), мочевого пузыря, матки.

Галогеносодержащие антисептики представлены препаратами, содержащими хлор и йод. Наиболее активны антисептики, содержащие элементарные галогены или освобождающие их. Важное значение имеет образование хлорноватистой кислоты (НОСІ), являющейся сильным окислителем. Одним из препаратов, отщепляющих хлор, является хлорамин Б, обладающий антисептическими и дезодорирующими свойствами. Его применяют для обеззараживания выделений больных (например, при брюшном тифе, холере, туберкулезе и др.), предметов обихода, неметаллического инструментария, а также для обработки рук и инфицированных раневых поверхностей

К числу эффективных хлорсодержащих антисептиков относится производное бигуанида хлоргексидин (хибитан). Он оказывает антибактериальное и фунгицидное действие. Применяется для обработки рук хирурга, Операционного поля, ран, мочевого пузыря, а также для стерилизации инструментов. При обработке рук хирурга возможны сухость кожи, дерматиты.

К хлорсодержащим препаратам относится также пантоцид, используемый для обеззараживания воды.

В качестве антисептика широко используется раствор йода спиртовой, который характеризуется также раздражающим и

отвлекающим действием.

Кроме того, к препаратам, содержащим элементарный йод, относится йодиол, раствор Люголя (состоит из 1 части йода, 2 частей калия йодида и 17 частей воды), применяемый для смазывания слизистой оболочки глотки и гортани при воспалительных процессах.

Значительное число антисептиков представлено соединениями (солями) металлов. Механизм противомикробного действия солей металлов в низких концентрациях связывают с блокированием сульфгидрильных групп ферментов микроорганизмов. В больших концентрациях в зависимости от характера металла и кислотного остатка, концентрации соли, степени ее диссоциации и растворимости могут возникать различные местные эффекты: вяжущий, раздражающий, прижигающий (некротизирующий).

Местное действие солей металлов связано с денатурацией белков. Образующиеся при этом альбуминаты могут быть плотными и рыхлыми. В первом случае на поверхности ткани образуется пленка, ткань уплотняется, воспаление уменьшается; эта картина типична для вяжущего действия. При более глубоком проникновении вещества происходит раздражение клеток и нервных окончаний. Крайним проявлением является прижигающее действие солей металлов. Последнее тем выражённее, чем более растворимы альбуминаты.

В последнее время соли ртути обычно не применяют из-за их высокой токсичности. Препараты серебра используют в качестве антисептиков с древних времен.

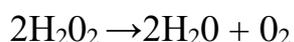
Из препаратов серебра используют серебра нитрат (ляпис; AgNO_3), протаргол (серебра протеинат) и колларгол (серебро коллоидальное). Они обладают противомикробным, вяжущим и противовоспалительным эффектами. Их применяют в офтальмологии (при конъюнктивите, бленнорее), для орошения ран, промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Кроме того, серебра нитрат в высоких концентрациях и в палочках применяют наружно как прижигающее средство при эрозиях, язвах, избыточной грануляции, а также при трахоме.

В качестве антисептиков и вяжущих средств в офтальмологии применяют также меди сульфат (медный купорос; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), цинка сульфат (ZnSO_4). При трахоме используют специальные глазные

карандаши, содержащие меди сульфат, калия нитрат, квасцы и камфору. Растворимые соли (меди сульфат и цинка сульфат) могут быть использованы для спринцевания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.

К группе окислителей относятся перекись водорода (H₂O₂) и калия перманганат (калий марганцовокислый; KMnO₄). Они обладают антисептическим и дезодорирующим эффектами. Принцип действия обоих препаратов заключается в высвобождении кислорода.

При нанесении на ткани в присутствии белков перекись водорода под влиянием каталаз расщепляется с выделением молекулярного кислорода.



Однако окислительная и, следовательно, противомикробная активность молекулярного кислорода незначительна. Большее значение имеет в данном случае механическое очищение ран, язв, полостей, что связано с выделением пузырьков кислорода и образованием пены. Перекись водорода обладает также дезодорирующими свойствами. Действует препарат кратковременно. Кроме того, перекись водорода способствует остановке кровотечений.

Калия перманганат при соприкосновении с органическими веществами выделяет атомарный кислород. Образующийся при восстановлении препарата оксид образует с белками комплексные соединения — альбуминаты (за счёт этого калия перманганат в малых концентрациях оказывает вяжущее, а в концентрированных растворах — раздражающее, прижигающее и дубящее действие). Обладает также дезодорирующим эффектом, то есть устраняет неприятные запахи. Применяют препарат в растворах для полосканий, спринцеваний, орошения ран, обработки ожоговых поверхностей, промывания желудка в случае отравления морфином, фосфором и др.

К антисептикам относятся также некоторые соединения из группы альдегидов и спиртов. Одним из представителей альдегидов является раствор формальдегида (формалин; содержит 36,5-37,5% формальдегида - HCHO). Он обладает сильными противомикробными и дезодорирующими свойствами. Его применяют в качестве дезинфицирующего средства, а также для обработки кожи при потливости. Под влиянием раствора формальдегида происходит уплотнение эпидермиса (в связи с

денатурацией белков), в результате чего потоотделение уменьшается. Препарат оказывает выраженное раздражающее действие.

Выраженными противомикробными свойствами обладает спирт этиловый. Его применяют для дезинфекции инструментов, обработки рук хирурга, операционного поля. Противомикробная активность спирта этилового повышается с увеличением его концентрации. Однако для обеззараживания кожи лучше пользоваться 70% спиртом этиловым, который проникает в более глубокие слои эпидермиса, чем 95%.

В качестве антисептиков может быть использован ряд кислот и щелочей. Так, для промывания слизистых оболочек и полоскания полости рта иногда назначают раствор кислоты борной (H_3BO_3). Ее можно применять также наружно в мазях и присыпках. Однако противомикробная активность кислоты борной низкая.

К антисептикам из группы щелочей относится раствор аммиака (нашатырный спирт; NH_4OH ; содержит 9,5-10,5% аммиака). Его 0,5% раствор применяли для обработки рук хирурга. Кроме того, он может быть использован ингаляционно для рефлекторной (с рецепторов верхних дыхательных путей) стимуляции центра дыхания.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика антибиотиков

Термин «антибиотики» в настоящее время объединяет все лекарственные препараты, подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний.

Традиционно антимикробные препараты (АМП) делятся на *природные* (собственно антибиотики, например пенициллин), *полусинтетические* (продукты модификации природных молекул: амоксициллин, цефазолин, хинидин) и *синтетические* (сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, которые обычно называют антибиотиками (фторхинолоны), *defacto* являются синтетическими соединениями.

Хорошо известно деление АМП, как и других лекарственных препаратов, на группы и классы. Такое деление имеет большое значение с

точки зрения понимания общности механизмов действия, спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера нежелательных реакций и т.д.

Все антибиотики по механизму действия и противомикробному эффекту делят на три группы:

I группа - антибиотики, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, ристомицин, фосфомицин, гликопептидные препараты. По фармакологическому эффекту - это бактерицидные антибиотики.

II группа - антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны: полимиксины, полиеновые препараты, аминогликозидные и гликопептические средства. По фармакологическому эффекту - они тоже бактерицидные.

III группа - антибиотики, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот:

левомецетин, тетрациклины, линкозамиды, макролиды, рифампицины, фузидин, гризеофульфин, аминогликозидные и гликопептидные средства, мупироцин. По фармакологическому эффекту - это бактериостатические антибиотики.

С позиций сегодняшнего дня деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия представляется условным и подвергается серьезной критике, в первую очередь, из-за отсутствия критериев для такой градации.

Спорным является представление о том, что препараты широкого спектра активности более «надежны», более «сильны», а применение антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности и т.д. При этом не учитывается приобретенная резистентность, вследствие чего, например, тетрациклины, которые в первые годы применения были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, в настоящее время потеряли значительную часть своего спектра активности именно из-за развитая приобретенной резистентности у пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий. Цефалоспорины III поколения обычно рассматриваются как препараты с широким спектром активности, однако

они не действуют на многие анаэробы, энтерококки, листерии, атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы) и др.

Более целесообразно рассматривать антибактериальные химиопрепараты с точки зрения клинической эффективности при инфекции определенной органной локализации, так как клинические доказательства эффективности, полученные в хорошо контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях, имеют несомненно более важное значение, чем условный ярлык типа антибиотик «широкого» или «узкого» спектра активности.

Особенности фармакодинамики антибактериальных химиопрепаратов

Фармакодинамической характеристикой антибиотика является спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественное выражение активности - его минимальная подавляющая концентрация. Чем она меньше, тем более активен препарат.

По типу действия выделяют антибиотики, вызывающие гибель инфекционного агента (*бактерицидное* действие) и приостанавливающие размножение микроорганизма (*бактериостатическое* действие). Выделение бактерицидных и бактериостатических антибиотиков имеет большое практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета. Это связано с тем, что при нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов оказывается вполне достаточным, чтобы элиминацию патогенных микроорганизмов завершила иммунная система.

Бактерицидные препараты являются препаратами выбора при тяжелых инфекциях или у пациентов с нарушениями иммунитета: бактериальном эндокардите, остеомиелите, менингите, тяжелой инфекции головы и шеи, нейтропенической лихорадки и др.

Особенности фармакокинетики антибактериальных химиопрепаратов

Из фармакокинетических характеристик наиболее важными при выборе препарата являются *способность проникать в очаг инфекции* и

создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия.

Для антибиотиков, которые принимаются внутрь, важнейшее значение имеет такой фармакокинетический параметр как *биодоступность* (способность попадать в системный кровоток). Биодоступность не является постоянным параметром и при создании современных лекарственных форм ее удается существенно повысить. Например, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75-80 %, то у специальной растворимой формы (*флемоксин солютаб*) она превышает 90 %. *Период полувыведения* определяет кратность введения или приема антибиотика. На период полувыведения оказывает влияние состояние органов, которые выводят (экскретируют) антибиотик. Учитывая, что большинство антимикробных препаратов выводятся почками, необходимо у всех пациентов, получающих антибиотики в стационарах, особенно отделениях реанимации и интенсивной терапии, определять креатинин сыворотки крови и рассчитывать клубочковую фильтрацию.

Особенности нежелательных лекарственных реакций

Основной особенностью нежелательных реакций антибиотиков является действие на нормальную микрофлору человека. Особенно «страдает» микрофлора полости рта, кишечника. В большинстве случаев при применении антибиотиков изменения количественного и качественного состава микрофлоры клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако в некоторых случаях может развиваться антибиотико-ассоциированная диарея, оральная или вагинальная кандидоз. В этих случаях требуется соответствующая терапия, которая должна основываться прежде всего на клинической картине. Говоря о нежелательных реакциях антибиотиков, следует подчеркнуть, что широко распространенное мнение о способности этих препаратов угнетать иммунитет является серьезным заблуждением. Все препараты, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеиваются еще на стадии доклинических исследований. Более того, ряд антимикробных препаратов способен стимулировать определенные звенья иммунной реакции (макролиды, линкозамиды, фторхинолоны и др.).

Особенности применения антибактериальных химиопрепаратов у детей

Физиологические особенности детского организма, приводящие к изменению фармакокинетики лекарственных средств, могут оказывать существенное влияние на выбор и дозирование антиинфекционных химиопрепаратов. Использование некоторых из них в педиатрии запрещено или ограничено в связи с риском тяжелых, часто специфичных для возраста нежелательных эффектов.

Наибольшего внимания требует применение антимикробных препаратов у новорожденных детей, особенно недоношенных, что обусловлено незрелостью ферментативных систем печени и механизмов клубочковой фильтрации почек, а также изменением распределения ЛС вследствие большего объема внеклеточной жидкости у новорожденных. При назначении антимикробных препаратов, имеющих высокое сродство к белкам плазмы крови (сульфаниламиды, цефтриаксон), важное значение имеют более низкие концентрации альбуминов в сыворотке у новорожденных и связанный с этим риск ядерной желтухи. Неправильный выбор препарата или его доз, отсутствие мониторинга концентраций антибиотика в крови могут привести к тяжелым осложнениям антибиотикотерапии (например, «серый синдром» при применении хлорамфеникола).

Ниже приведены особенности применения в педиатрии отдельных антибиотиков.

Аминогликозиды – объем распределения в организме новорожденных больше, чем у взрослых, поэтому доза препаратов в расчете на килограмм массы тела у новорожденных выше. Период полувыведения увеличен за счет снижения скорости клубочковой фильтрации, что требует коррекции интервалов между введениями.

Цефтриаксон – повышенный риск ядерной желтухи у новорожденных и осложнений со стороны ЖВП в детском возрасте. Следует избегать назначения препарата новорожденным, в случае необходимости применять цефотаксим. С осторожностью следует назначать в высоких дозах детям с заболеваниями желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы – увеличен

период полувыведения из организма вследствие сниженной скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Может потребоваться коррекция доз или интервалов между введениями.

Тетрациклины – риск нежелательного влияния на костную ткань и зубы. Противопоказаны детям до 8 лет (за исключением случаев отсутствия более безопасной альтернативы).

Хинолоны и фторхинолоны – риск нарушения формирования костно-суставной системы (на основании экспериментальных данных) и гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Применение хинолонов детям до 3 лет нежелательно. Фторхинолоны официально не разрешены для применения у детей, однако, по мнению международных экспертов, их можно назначать при тяжелых инфекциях при отсутствии альтернативы.

Принципы рациональной антибиотикотерапии

Основные правила применения антибиотиков (и других противомикробных средств) были сформированы еще Паулем Эрлихом и Александром Флемингом. Позже они были дополнены и уточнены.

Первый принцип: антибиотики – это этиотропные препараты специфического действия, которые надо назначать в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболеваний. Антибиотики назначаются перед идентификацией инфекционного агента.

Для этого необходимо учитывать:

- 1. Данные микроскопии мазка, окрашенного по Граму.*
- 2. Клиническую картину с характерными симптомами и осложнениями.* Например, пиелонефрит наиболее часто вызывают кишечные палочки, протей, клебсиеллы и другие Грам «-» бактерии, эндокардит - стрептококки, энтерококки, золотистый и эпидермальный стафилококки и др.
- 3. Возраст больного.* В соответствии с тканевой специфичностью у новорожденных причиной инфекционных заболеваний чаще бывают кишечная палочка и другие Грам «-» палочки, стафилококки, синегнойные палочки, сальмонеллы; у детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет - гемофильная палочка типа «β», пневмококки, менингококки; с 6 лет -

микоплазмы, моракселлы и стафилококки. У пожилых людей чаще причиной инфекционных заболеваний являются стафилококки, пневмококки.

4. *Эпидемическую обстановку.* Существуют специальные понятия «домашняя» или «уличная» инфекции, «госпитальная» инфекция и ее разновидности - «хирургическая», «нозокомиальная» и т.п.

5. *Сезонность заболевания.* Например, при инфекциях дыхательных путей отмечено преобладание гемофильной палочки в осенне-весенний периоды или внутриклеточных патогенов поздней осенью и зимой.

6. *Предшествующее лечение, которое меняет микрофлору.*

Второй принцип применения антибиотиков – препарат нужно назначать в такой дозе (разовой и суточной) и так вводить, чтобы обеспечить его среднюю терапевтическую концентрацию в тканях и жидкостях микроорганизма на протяжении всего курса терапии.

Выбор оптимального пути введения препарата зависит от его биоусвояемости.

1. *Антибиотики с биоусвояемостью более 60%: левомецетин, тетрациклины (миноциклин и доксициклин), энтеральные формы цефалоспоринов, аминопенициллины, рифампицины, фузидин и др.*

2. *Антибиотики с биоусвояемостью более 30%: феноксиметилпенициллин, изоксазолпенициллины, амидопенициллины, аминопенициллины, карбоксипенициллины, макролиды, тетрациклины, линкозамиды и др.*

3. *Антибиотики с биоусвояемостью меньше 30%: аминогликозидные и гликопептидные препараты, полимиксины, полиены, уреидопенициллины, карбапенемы, монобактамы, инъекционные формы цефалоспоринов и др.*

Третий принцип применения антибиотиков – выбор антибиотика, его дозы и способа введения должны исключить или существенно уменьшить повреждающее действие препарата на микроорганизм.

При оценке эффективности антибиотикотерапии используют

следующие критерии:

1. Динамика симптомов заболевания (лихорадка, интоксикация, физикальная выраженность признаков органного поражения и др.).
2. Динамика лабораторно-инструментальных показателей активности воспалительного процесса (клинический анализ крови, анализ мочи, протеинограмма, С-реактивный белок, сиаловые кислоты, копрограмма, данные рентгенологического обследования и др.)
3. Динамика бактериоскопических и бактериологических показателей.

ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНОВ

ПЕНИЦИЛЛИНЫ являются первыми антимикробными препаратами, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β -лактамных антибиотиков, который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, β -лактамны составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Классификация пенициллинов

Природные: бензилпенициллин (пенициллин) натриевая и калиевая соли; бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина); бензатин бензилпенициллин; феноксиметил-пенициллин.

Полусинтетические: антистафилококковые – оксациллин; с расширенным спектром активности (аминопенициллины) ~ ампициллин, амоксициллин; антисинегнойные: карбокспенциллины (карбенициллины) и уреидопенициллины – азлоциллин, пиперациллин.

Ингибиторзащищенные пенициллины: амоксициллин/клавуланат (аугментин, аугментин 2, амоксиклав); ампициллин/сульбактам (сультасин); тикарциллин/клавуланат (тиментин); пиперациллин/тазобактам (тазоцин).

Комбинированные: ампициллин/оксациллин (ампиокс, оксамп).

У всех пенициллинов принципиально одинаковая фармакодинамика – они нарушают образование микробной стенки во время митоза и, кроме того могут нарушать синтез адгезинов - белков, покрывающих микроб как

волоски и обеспечивающих его связывание с клетками макроорганизма. Фармакологический эффект – бактерицидный. Кроме того, все препараты обладают низкой токсичностью, выводятся, в основном, через почки, имеют широкий диапазон дозировок. Для преодоления широко распространенных среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией β -лактамаз, были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые **ингибиторы** β -лактамаз – клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам.

Фармакодинамика

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феиоксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в желудочно-кишечном тракте характеризуется амоксициллин (75% и более). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Внутримышечно вводимые пенициллины медленно всасываются из места инъекции, оказывают пролонгированное действие.

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. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться клавуланат (около 50%), в меньшей степени – оксациллин и уреидопенициллины.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 часа (кроме пенициллинов пролонгированного действия) и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения – почками и через билиарную систему. Основные фармакокинетические параметры некоторых пенициллинов представлены

в табл. 6.

Таблица 6

Фармакокинетические параметры некоторых пенициллинов

Препараты	Способ применения	C_{max} , мг/л	$T_{1/2}$, ч	AUC, мг/л.ч	Выведение с мочой, %	Биодоступность, %	Связывание с белками, %
Пенициллины							
Пенициллин	В/м	4,5	1,5	13,7	48		65
Оксациллин	В/м	6,5	0,8	8,8	42		
Диклоксациллин	В/м	8,6	1,8	24,9	80		
Ампициллин	Внутрь	5,1	0,8	12,1	50	40	20
Ампициллин	В/в		1	51,9			
Амоксициллин	Внутрь	16	1	29,2	49,5	80	17
Амоксициллин	В/м	10,9	1,1	38,7	48,7		
Карбенициллин	В/м	29,8	1,5	94,3	80		50-60
Тикарциллин	В/м	24,1	1,2	71,9	69,5		20-40
Ингибиторы бета-лактамаз							
Клавулановая кислота	Внутрь	3,4	0,7	7,8	37		
Клавулановая кислота	В/в	26,1	1	16,7	41-48		
Сульбактам	В/в	90,7	1,3	88,2	85-94		
Тазобактам	В/в	51	0,6	53,5	77		23

Взаимодействие пенициллинов с препаратами из других групп

Пенициллины несовместимы со многими веществами: основаниями, растворимыми солями тяжелых и щелочноземельных металлов, гепарином, гентамицином, линкомицином, левомецетином, тетрациклинами, амфотерицином В, иммуноглобулинами, барбитуратами, эуфиллином. Поэтому вводить пенициллины следует отдельным шприцем.

Пенициллины фармакодинамически несовместимы с макролидами, тетрациклинами, полимиксином М (взаимное снижение эффективности). Синергидной является комбинация пенициллинов с аминогликозидами, цефалоспоридами, монобактамами.

Пенициллины фармакокинетически не совместимы с бутадионом, фуросемидом и глюкокортикостероидами, так как последние ускоряют элиминацию из организма первых.

Нежелательные эффекты

Естественные пенициллины, изоксазолпенициллины, амидинопенициллины, аминопенициллины – малотоксичные антибиотики, с большой шириной терапевтического действия, поэтому можно вводить их в больших дозах. При введении этих препаратов наиболее часты аллергические реакции. Однако при создании высоких терапевтических концентраций в плазме крови – возрастает их проникновение в ликвор и мозг, что приводит к возникновению нейротоксических эффектов.

Специфичными нежелательными реакциями бициллинов являются местные инфильтраты и сосудистые осложнения.

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины обладают малой шириной терапевтического действия. Их применение может сопровождаться появлением аллергических реакций, симптомов нейротоксичности, острого интерстициального нефрита, дисбактериоза кишечника, тромбоцитопении, нейтропении, лейкопении, эозинофилии, гипокалиемии и гипокалигистии, гипернатриемии.

Комбинированные препараты, содержащие клавулановую кислоту, могут вызвать острое поражение печени.

Показания к применению. Пенициллины преимущественно используют при лечении заболеваний верхних дыхательных путей, ангины, скарлатины, отита, сепсиса, подострого септического эндокардита, сифилиса, гонореи, инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, менингита, инфекций мочевыделительной системы.

ГРУППА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Цефалоспорины относятся к β -лактамам и представляют один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами предопределяет одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов. Различают четыре поколения цефалоспоринов. В основу их деления положен не хронологический критерий, а особенности спектра действия и фармакокинетики.

Классификация цефалоспоринов:

I поколение: для парентерального введения: цефазолин (кефзол), цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефапирин, цефацирил (цефалоспор); *для приема внутрь:* цефалексин (кефлекс, оспексин, цеполекс), цефадроксил (ультрацеф, дурацеф), цефрадин (велоцеф);

II поколение: для парентерального введения: цефуроксим (кетоцеф, зинацеф), цефамандол (мандол, лекацеф, цефат), цефокситин (мефоксин, мефокситин), цефотетан (цетофан), цефотиам (галоспор), цефоницид (моноцид), цефоранид (прецеф), цефметазол, цефатидимия, цефаглицин, цефатризин; *для приема внутрь:* цефуроксим (зиннат), цефаклор (цеклор, цефлор, верцеф, альфацет), цефапрозил, лоракарбеф.

III поколение: для парентерального введения: цефотаксим (клафоран, цефосин), цефтазидим (фортум, кефадим, тазидим, тизацеф), цефтриаксон (роцефин, лонгацеф, терцеф), цефоперазон (цефобид), цефтизоксим (эпоцелин, цефизокс, цефтриаксон-АКОС), моксалактам (моксим, ламоксеф), цефменоксим (цефмакс), цефсулодин (цефомонид), цефодизим (модивид), латамоксеф; *для приема внутрь:* цефтибутен (цедекс), цефиксим (цефспан, супракс), цефетамет пивоксил, цефподоксим проксетил;

IV поколение: для парентерального введения: цефепим (максипим), цефпиром (кейтен), цефклидин, цефквином, цефозопран, цефозелиз.

Механизм действия. Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий. Представители I поколения особенно эффективны в отношении грамположительных кокков. К ним чувствительны некоторые грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Они практически не действуют на синегнойную палочку, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, индолположительные протеи, бактероиды. Спектр действия цефалоспоринов II поколения включает таковой для препаратов I поколения и дополняется *Enterobacter*, индолположительными протеями. Ряд препаратов эффективны также в отношении *Bacteroides fragilis* и некоторых штаммов *Serratia* (цефокситин, цефметазол, цефотетан). Все препараты этой группы менее активны, чем препараты I поколения, по влиянию на грамположительные кокки. Синегнойная палочка к ним не чувствительна. Для препаратов III поколения характерен более широкий спектр действия, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. На грамположительные кокки они действуют в меньшей степени, чем цефалоспорины II поколения. Для цефтазидима и цефоперазона отмечено выраженное действие на *Pseudomonas aeruginosa*. Цефотаксим также действует на этот возбудитель, но в небольшой степени. Цефтизоксим и моксалактам обладают антибактериальной активностью в отношении *Bacteroides fragilis*. Эта группа цефалоспоринов действует на *Enterobacter*, *Serratia*, а также на штаммы *Haemophilus*, *Neisseria*, продуцирующие β -лактамам. Важным свойством большинства цефалоспоринов III поколения (кроме цефаперазона и цефиксима) является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер. У цефалоспоринов IV поколения еще более широкий противомикробный спектр, чем у препаратов III поколения. Они более эффективны в отношении грамположительных кокков. Обладают высокой активностью в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы. На бактероидов влияние незначительное.

Фармакокинетика цефалоспоринов

Биоусвоение разных пероральных цефалоспоринов из желудочно-кишечного тракта хорошая, от 50% до 90% и, как правило, не зависит от

приема пищи. Существуют большие различия между препаратами по их способности связываться с белками плазмы крови (например, цефотаксим связывается на 20-40%, цефтриаксон - на 80-95%).

Таблица 7

Фармакокинетические параметры цефалоспоринов

Препараты	Способ применения	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг/л.ч	Выведение с мочой, %	Биодоступность, %	Связывание с белками, %
Цефалоспорины I поколения							
Цефазолин	В/м	47,1	1,8	18,6	66-74		73-87
Цефаггексин	Внутрь	16,9	0,8	20,9	84		50-80
Цефаклор	Внутрь	5,3	0,8	6,98		90	22-25
Цефалоспорины II поколения							
Цефокситин	В/в	125	0,5-0,8	65,3	80-90		65-79
Цефуроксин	В/м	27,4	1,2-1,5	54,3	> 90		33-50
Цефуроксим Аксетил	Внутрь	6,3	1,2	18,9	50	50	50
Цефалоспорины III поколения							
Цефоперазон	В/в	125,8	1,9-2,7	408,6	14-27		82-93
Цефотаксим	В/м	15,4	1,1	31,4	55-65		30-51
Цефотазидим	В/в	77,4	1,9	147,3	89		< 10
Цефтизоксим	В/в	52,2	1,5	100,9	73-85		30
Цефтриаксон	В/в	161,2	6-8	100,5	54		85-95
Цефтибутен	Внутрь	9,3	1,8-2	43,7	78	80	65-77
Цефалоспорины IV поколения							
Цефепим	В/в	74,9	1,6-2	153,7	75-90		20

Цефалоспорины III поколения лучше проникают в ткани, через гематоэнцефалический барьер. Отличаются цефалоспорины и по времени

сохранения терапевтической концентрации в плазме крови, поэтому у них и разная кратность назначения.

Только два препарата – цефалотин (30%) и цефотаксим (40%) подвергаются процессу дезацетилирования в печени и почках. Образовавшиеся метаболиты частично сохраняют свою активность. Экскреция препаратов I поколения осуществляется почками за счет канальцевой секреции, поэтому велика опасность возникновения нефротоксичности. Препараты II и IV поколений выводятся с помощью клубочковой фильтрации. В выведении цефалоспоринов IV поколения определенную роль играет и печень. Удаление же из организма цефалоспоринов III поколения происходит как почками, так и печенью. Поэтому при почечной недостаточности не требуется производить коррекцию режима дозирования для цефалоспоринов III поколения. Фармакокинетические параметры цефалоспоринов представлены в табл. 7.

Взаимодействие цефалоспоринов с препаратами из других групп

Цефалоспорины I поколения нельзя сочетать с нефротоксичными препаратами (полимиксином, амфотерицином В, ванкомицином, ацикловиром, ганцикловиром, индометацином и т.п.). Нельзя цефалоспорины вводить в одном шприце с аминогликозидами (химическое взаимодействие приводит к образованию неактивных метаболитов) и с эуфиллином (препараты выпадают в осадок). Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в желудочно-кишечном тракте.

Нежелательные эффекты

Самая большая широта терапевтического действия у цефалоспоринов I поколения, поэтому они меньше других представляют опасность для больного ребенка (исключение составляют цефалоридин и цсфалотин). Цефалоспорины II, а особенно III и IV поколений – препараты более ограниченного дозирования, при их применении могут отмечаться: аллергические реакции, болезненность в месте введения внутримышечных препаратов, нефротоксичность, нейротоксичность, гематотоксичность, гепатотоксичность, антабусоподобное действие, дисбактериоз при использовании препаратов внутрь.

Показания к применению: лечение заболеваний дыхательных путей; бактериальный менингит; интенсивная терапия новорожденных; инфекционные заболевания костей, суставов, кожи и мягких тканей; инфекция почек и мочевыводящих путей; лечение тяжелых, госпитальных инфекций различной локализации, септицемии и лихорадки.

ГРУППА МОНОБАКТАМОВ

Из монобактамов, или циклических β -лактамов в клинической практике применяется один антибиотик – азтреонам.

Фармакодинамика

Азтреонам нарушает синтез микробной стенки во время митоза. Фармакологический эффект бактерицидный.

Спектр действия - узкий, препарат влияет на Грам «-» бактерии: гемофильные палочки, нейсерии, моракселлы, морганеллы, протей, провиденции, клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, серрации, иерсинии, псевдомонады.

Фармакокинетика

Азтреонам вводят внутримышечно и внутривенно. Биодоступность из мышцы – почти 100%. Связывание препарата с белками плазмы крови 60%. Азтреонам хорошо проникает в ткани и органы. Период полуэлиминации 2,4 часа (у новорожденных – 5,7 часа). Элиминация осуществляется в основном почками в неизменном виде.

Взаимодействие

Не рекомендуют совместное введение азтреонама в одном шприце с другими лекарственными средствами (химическое взаимодействие). Азтреонам усиливает эффективность аминопенициллинов.

Нежелательные эффекты

Азтреонам – малотоксичный препарат. У новорожденных осложнения возникают крайне редко: аллергические реакции, нарушение свертываемости крови, увеличение в крови активности печеночных

ферментов, флебит – при внутривенном введении, тошнота, диарея, дисбактериоз, псевдомембранозный колит.

Показания к применению: азтреонам может быть альтернативой аминогликозидным антибиотикам, так как его токсичность значительно меньше. Его применяют чаще в комбинации с другими антибиотиками при сепсисе, перитоните, тяжелой инфекции мочевыделительной системы, инфекции мягких тканей и кожи, бронхолегочной инфекции, иногда при менингите.

ГРУППА КАРБАПЕНЕМОВ

Карбапенемы имеют структурное сходство с другими β -лактамами антибиотиками, но, в отличие от них, характеризуются самым широким спектром активности и высокой устойчивостью к действию β -лактамаз.

К *первому поколению карбапенемов* относят: ипипенем, тиенам, примаксин; ко *второму* – меропенем (меронем).

Фармакодинамика

Карбапенемы – β -лактамы антибиотиков, нарушающие синтез микробной стенки в момент митоза. Фармакологический эффект – бактерицидный. У карбапенемов есть выраженный постантибиотический эффект, длящийся 7-10 часов; препараты данной группы антибиотиков способны подавлять выработку и освобождение эндотоксинов Грам «-» флоры. Подавление быстрорастущих микроорганизмов происходит в течение 2-8 часов, а медленноделющихся – в течение 8-20 часов.

Спектр действия – ультраширокий, самый большой среди противомикробных препаратов. Они влияют на Грам «+» микроорганизмы (аэробы и анаэробы), включая энтерококки, листерии и *C. Difficile*; Грам «-» микроорганизмы (аэробы и анаэробы), включая серрации, псевдомонады, цитобактер, ацинетобактер и энтеробактер.

Фармакокинетика

Карбапенемы вводят только парентерально (в/в, в/м). Биосушение из мышцы составляет более 75%. С белками плазмы крови связывается 15-25% тиенама или примаксина и 2% меропенема. Меропенем лучше других

проникает в ЦНС, период полуэлиминации при в/в введении равен 1 часу (у новорожденных – 2 часам), при в/м введении – 2,6 часа. Экскреция осуществляется в неизменном виде почками (тиенам, примаксин – 50%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Фармакокинетические параметры карбапенемов представлены в табл. 8.

Таблица 8

Фармакокинетические параметры карбапенемов

Препараты	Способ применения	C_{max} , мг/л	$T_{1/2}$, ч	AUC, мг/л.ч	Выведение с мочой, %	Связывание с белками, %
Имипенем	В/в	54,6	0,9	85,8	76	15-25
Меропенем	В/в	61,6	1	90,8	75	2

Взаимодействие карбапенемов с препаратами из других групп

Карбапенемы нельзя вводить вместе с другими β -лактамными антибиотиками (возникает антагонизм). Поэтому их нельзя комбинировать с пенициллинами, цефалоспоридами и монобактамами. Не рекомендуется их совместное введение в одном шприце с разными препаратами (химическое взаимодействие).

Нежелательные эффекты

При в/м введении – боль в месте инъекции, при в/в введении – уплотнение вен, тромбофлебит. Аллергические реакции, суперинфекция (кандидоз), у 1% больных моча окрашивается в красный цвет; нефротоксичность (чаще при использовании имипенема).

При в/в введении тиенама или примаксина у больных с нарушенной функцией почек и заболеванием ЦНС могут появиться: слабость, тремор, гипертонус мышц, парестезии, энцефалопатия, судороги.

Показания к применению

Интраабдоминальная «хирургическая», гинекологическая инфекция

(после родов, аборта, кесарева сечения, гинекологических операций), интенсивная терапия новорожденных, осложненная инфекция мочевыделительных путей, осложненная инфекция костей, суставов, кожи, мягких тканей, инфекция нижних дыхательных путей (пневмонии, включая госпитальные пневмонии в отделениях интенсивной терапии), сепсис, инфекция у больных с нейтропениями, менингит.

ГРУППА АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Выделяют четыре поколения аминогликозидов. В основу классификации аминогликозидов положены спектр действия и особенности возникновения вторичной резистентности микроорганизмов к ним.

I поколение – стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин.

II поколение – гентамицин (гарамицин).

III поколение – тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амикацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нетромицин).

IV поколение – изепамицин (исепацин).

Фармакодинамика

Механизм действия аминогликозидов связывают с непосредственным их влиянием на рибосомы и угнетением синтеза белка. Фармакологический эффект – бактерицидный.

Спектр действия – широкий. Они влияют на Грам «-» палочки и Грам «+» кокки. Кроме того, к гентамицину чувствительны возбудители туляремии; к стрептомицину и канамицину – микобактерии туберкулеза; к мономицину – дизентерийные амебы, лейшмании и трихомонады.

Фармакокинетика

Пути введения: внутримышечно, внутривенно, местно (в виде мазей и линиментов), эндотрахеальные инстилляци и внутрь. Биосувоение антибиотиков из желудочно-кишечного тракта и бронхов составляет 1-5% (при инфекционных заболеваниях увеличивается до 10-20%). Связывание аминогликозидов с белками плазмы крови колеблется от 10 до 30% (исключение канамицин и тобрамицин, которые практически не

связываются с белками крови). Аминогликозиды легко проникают через плаценту, в минимальном количестве попадают в молоко, в кишечнике здорового ребенка практически не всасываются. Аминогликозиды не подвергаются биотрансформации в печени и не экскретируются данным органом. Концентрация аминогликозидов во внутреннем ухе и почках может в 10 раз и более превышать их уровень в плазме крови. Период полуэлиминации из крови аминогликозидных антибиотиков составляет 2-2,5 часа; у детей первого месяца жизни может быть до 12-18 часов. Фармакокинетические параметры аминогликозидов представлены в табл. 9.

Таблица 9

Фармакокинетические параметры аминогликозидов

Препараты	Способ применения	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг/л.ч	Выведение с мочой, %	Связывание с белками, %
Канамицин	В/м	11,9	2,1	44,2	84	0-10
Гентамицин	В/м	5,8	2,2	19,7	60	0-10
Гентамицин	В/в	3,85	1,6	14,6	69	
Тобрамицин	В/м	3,7	2,1	11,9	60,6	0-10
Тобрамицин	В/в	4,4	2	18,1	58,5	
Амикацин	В/м	11,4	1,55	35,3	55,5	0-10
Амикацин	В/в	8,3	2,2	15,2		
Нетилмицин	В/м	5,2	2,33	19,6	66	0

Взаимодействие аминогликозидов с препаратами из других групп

Нельзя смешивать в одном шприце с пенициллинами, цефалоспоридами, гепарином, левомецетином сукцинатом (выпадают в осадок). Во время приема аминогликозидов, и в течение 2-х (а лучше 4-х) недель после их последнего введения нельзя назначать:

-ототоксичные препараты – фуросемид, этакриновую кислоту, полимиксины, гликопептидные препараты – метициллин, уреидо- и карбоксипенициллины, полимиксины;

-нефротоксичные препараты, ванкомицин, цефалоспорины первого поколения, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, препараты платины и золота, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин и др.

Нежелательные эффекты: ототоксичность (10-25%); нефротоксичность (8-26%); нервно-мышечный блок приводящий к слабости диафрагмальной и других дыхательных мышц; нарушение всасывания из кишечника; аллергические реакции; полиневриты; флебиты.

Показания к применению: осложненные инфекции мочевыделительной системы; осложненные внутрибрюшные инфекции; септицемия, эндокардит; менингит; остеомиелит; бессимптомный амебиаз. **Относительные показания для аминогликозидных антибиотиков:** санация кишечника при подготовке больного к операции на органах брюшной полости; при селективной деконтаминации кишечника в отделениях интенсивной терапии и для лечения кишечных инфекций; инфекционные заболевания у больных с поражением печени; больные с выраженными аллергическими реакциями на β -лактамы антибиотики.

ГРУППА МАКРОЛИДОВ

Макролидные антибиотики классифицируются на несколько групп, в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в макроциклическом кольце, являющемся их структурной основой.

14-членные: природные - эритромицин, олеандомицин; полусинтетические - кларитромицин (кларид, клеримед), рокситромицин (рулид)

15-членные (азалиды): азитромицин

16-членные: природные - спирамицин (ровамицин), джозамицин (вильпрафен), мидекамицин (макропен); полусинтетические - мидекамицина ацетат.

Фармакодинамика

Макролиды унещают синтез белка рибосомами бактерий. Связано это с угнетением фермента пептидтранслоказы. Фармакологический эффект — бактериостатический.

Спектр действия - широкий. На некоторые микроорганизмы, высокочувствительные к макролидам, антибиотики оказывают бактерицидный эффект - Грам «+» кокки (метициллинчувствительные стафилококки, стрептококки, пневмококки), Грам «+» палочки (коринебактерии), грам «-» коккобактерии (бордетеллы), Грам «-» палочки (моракселлы), хламидии, уреаплазмы и микоплазмы. На другие микроорганизмы макролиды влияют бактериостатически: нейссерии, легионеллы, гемофильные палочки, бруцеллы, трепонема, кластридии, бактериоиды (кроме *Cl.Difficile* и *Bact. fragilis*). У макролидов второго и третьего поколения более широкий спектр. Они эффективны в отношении кампилобактера, листерий, гарднелл и некоторых микобактерий. Все макролиды обладают низкой активностью против *H. influenzae*, создают высокие концентрации внутри клеток, низкотоксичны.

Фармакокинетика

Пути введения: некоторые макролиды можно вводить внутривенно (эритромицина фосфат, спирамицин и кларитромицин); другие пути парентерального введения (подкожно, внутримышечно) не используют, так как инъекции болезненны и происходит местное повреждение ткани. Биоусвоение препаратов колеблется от 30% до 70 %. Более кислотоустойчивыми являются олеандомицин и антибиотики второго и третьего поколения, поэтому их можно принимать вне зависимости от приема пищи. Основные фармакокинетические параметры макролидов представлены в табл. 10.

Макролиды хорошо проникают в аденоиды и миндалины; ткани и жидкости среднего и внутреннего уха; легочную ткань, бронхи, бронхиальный секрет и мокроту; плевральную, перитонеальную, синовиальную жидкости; кожу. Макролиды проникают через плаценту. Поскольку это малотоксичные антибиотики, то при необходимости их можно применять у беременных. Препараты попадают в материнское молоко, где интенсивно накапливаются.

Фармакокинетические параметры макролидов

Препараты	Способ применения	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг/л.ч	Выведение с мочой, %	Биодоступность, %	Связывание с белками, %
Эритромицин стеарат	Внутрь	0,2-0,8	1,2-2,6		4-15	30-65	60-70
Рокситромицин	Внутрь	9-10	8-15	132	10	> 90	> 90
Азитромицин	Внутрь	1-2	7,7-10	3,39	4,5	37	12-50
Спирамицин	Внутрь	0,96	4,5-6,2	8,5	13,3	33	23
Кларитромицин	Внутрь	1,8-3,5	2,6-4,9	11-18	12-14	30-35	42-70

Взаимодействие макролидов с препаратами из других групп

Макролиды нельзя вводить в одном шприце с витаминами группы В, с аскорбиновой кислотой, цефалотином, тетрациклинами, левомицетином, гепарином, дифенилгидантоином (дифенином), так как образуются комплексы, выпадающие в осадок. Макролиды не назначают одновременно с терфенадином и астемизолом из-за опасности проявления гепатотоксичности и возникновения желудочных аритмий. Антибиотики данной группы нельзя комбинировать с левомицетином. При комбинации макролидов с аминогликозидами, полимиксинами, гликопептидными и полиеновыми антибиотиками возможны нежелательные эффекты: ототоксичность и нервно-мышечный блок. При сочетании макролидов с такими лекарственными веществами, как теофиллин, левомицетин, бромкрипин, варфарин, циметидин, карбамазепин, дигидроэрготамин, антипирин, метилпреднизолон и др. возникает кумуляция этих веществ в организме, что приводит к возникновению нежелательных эффектов.

Макролиды можно комбинировать с бактериостатическими препаратами, обладающими отличным от них механизмом действия, например с тетрациклинами или с сульфаниламидами.

Нежелательные эффекты: при использовании макролидов практически не отмечаются. Могут быть диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея); стоматиты, гингивиты, холестаза. При внутривенном введении - флебит. Редко - сердечные аритмии, удлинение QT-интервала, а при внутривенном введении - временная глухота.

Показания к применению:

Нетяжелые формы бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов; стрептодермия, рожа, лимфангит, мастит; коклюш и дифтерия; хламидийный конъюнктивит (местно - мазь); пневмонии, первичный сифилис и гонорея; холециститы, холангиты, энтериты, колиты; токсоплазмоз (препараты выбора - спирамицин или рокситромицин); урогенитальная инфекция; туберкулез; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (препараты выбора - кларитромицин, спирамицин, реже — азитромицин).

ГРУППА ТЕТРАЦИКЛИНОВ

Различают *естественные тетрациклины*: окситетрациклин (террамицин), тетрациклин и *полусинтетические*: метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин, юнидокс), моноциклин (миноцин).

Фармакодинамика

Механизм противомикробного действия связан с угнетением внутриклеточного синтеза белка рибосомами бактерий. Кроме того тетрациклины связывают металлы, образуя с ними хелатные соединения, и ингибируют ферментные системы. Фармакологический эффект - бактериостатический. Они наиболее активны в отношении размножающихся бактерий.

Спектр действия - очень широкий. Среди резистентных к ним микроорганизмов надо отметить следующие: стафилококки, энтерококки, коринебактерии, *Ps. aeruginosa*, *Ps. Cepacia* и *Xanthomonas maltophilia*,

цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер, протей (индолпродуцирующий), серрации, микобактерии туберкулеза и лепры, *Cl. Difficile*, бактероиды, гемофильная палочка типа «b», простейшие (кроме амеб) и грибки. Доксициклин влияет на *HL. pylori*. Вторичная резистентность микроорганизмов к тетрациклинам развивается достаточно медленно.

Фармакокинетика

Все тетрациклины назначают внутрь, но окситетрациклин используют местно, тетрациклин можно вводить в/м, доксициклин - в/в. Биосушение из желудочно-кишечного тракта естественных тетрациклинов около 50%, полусинтетических тетрациклинов приближается к 100%.

Время возникновения максимальной концентрации в крови составляет при приеме внутрь 2-3 часа, при в/м введении 1-2 часа. Связывание с белками плазмы крови существенно отличается у разных тетрациклинов, и этот показатель составляет для окситетрациклина 20%, тетрациклина - 40%, метациклина - 60%, доксициклина - 95% и миноциклина - 75%. Они хорошо проникают в амниотическую жидкость, в грудное молоко. Элиминация тетрациклинов осуществляется с помощью почек и печени. Период полуэлиминации из крови для большинства тетрациклинов равен 6-12 часам.

Взаимодействие тетрациклинов с препаратами из других групп
Тетрациклины нельзя назначать *per os* одновременно с антацидами, содержащими металл; с препаратами железа, цинка, меди; с сердечными гликозидами. Тетрациклины нельзя вводить в одном шприце с гепарином, барбитуратами, глюкокортикоидами, макролидами и многими другими препаратами (химическое взаимодействие). Они фармакологически несовместимы: с пероральными антидиабетическими средствами (увеличивается их эффективность, возникает опасность гипогликемии); с непрямыми антикоагулянтами (могут возникнуть геморрагии); с миорелаксантами, препаратами магния (возрастает опасность серьезного нарушения нервно-мышечной передачи); с аминогликозидами (возникает антагонизм); с левомецетином (резко увеличивается опасность гемато- и гепатотоксичности). Тетрациклины можно комбинировать с макролидами.

Нежелательные эффекты: повреждение быстроделющихся клеток, угнетение кроветворения; катаболическое действие; гепатотоксичность; нарушение развития костей и зубов; быстрое в/в введение доксициклина может привести к возникновению сердечной недостаточности, коллапсу; у детей раннего возраста может повыситься внутричерепное давление; дисбактериоз, кандидоз, псевдомембранозный колит, колитный синдром; миноциклин вызывает вестибулярную ототоксичность; тератогенность.

Показания к применению. Особо опасные инфекции; риккетсиозы (сыпной тиф, пятнистая лихорадка, Ку-лихорадка); остеомиелиты, инфекционные артриты; хламидиоз; микоплазменная пневмония; урогенитальная инфекция, вызванная хламидиями, микоплазмой, трепонемой или гонококком; инфекции кожи; трахома, пситтакоз, венерическая гранулема; язвенная болезнь желудка; бессимптомный и инвазионный (кишечный) амебиаз.

У детей до 8 лет тетрациклины назначают только по жизненным показаниям.

Обязательные условия назначения тетрациклинов:

- строгий расчет дозы на массу тела и соблюдение режима дозирования;
- оценка функционального состояния печени, почек и кишечника;
- осуществление гематологического контроля и контроля за свертывающей системой крови до, в процессе и после лечения;
- исключение из терапии беременных, больных с дистрофией и миастенией.

ГРУППА ХИНОЛОНОВ/ФТОРХИНОЛОНОВ

Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны.

Классификация хинолонов:

I поколение: налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидиновая

(пипемидиевая) кислота.

II поколение: ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин.

III поколение: левофлоксацин, спарфлоксацин.

IV поколение: моксифлоксацин.

Фармакодинамика

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гидазу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Спектр действия. Хинолоны I поколения (нефторированные хинолоны) преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры (семейство Enterobacteriaceae, а также Haemophilus spp. и Neisseria spp.) и не создают высоких концентраций в крови и тканях. Фторхинолоны отличаются широким спектром антимикробного действия, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (Staph, spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе E.coli(включая энтеротоксигенные штаммы) и др. Фторхинолоны III и IV поколения характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных возбудителей (Chlamydia spp., Mycoplasma spp., M. Tuberculosis), атипичных микобактерий (M. avium и др.), анаэробных бактерий; анаэробов (IV поколение), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой.

Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 часа после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся желчью. Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 часа. Фторхинолоны

имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Периодполувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 часов (норфлоксацин) до 12-14 часов (пемфлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-10 часов (спарфлоксацин). Все препараты применяются внутрь. Фармакокинетические параметры фторхинолонов представлены в табл. 11.

Таблица 11

Фармакокинетические параметры фторхинолонов

Препараты	C_{\max} , мг/л	$T_{1/2}$, ч	AUC, мг/л. ч	Выведени е с мочой, %	Биодосту п-ность, %	Связыван ие с белками, %
Ципрофлоксац ин	2-2,9	3-7	7-10	40-60	60-70	40
Офлоксацин	3,5-5,3	5-8	28- 35	70-90	95-100	25
Пемфлоксацин	3,8-4,1	6-14	49- 87	60	95-100	25
Норфлоксацин	1,4-1,8	3,3- 5,5	4-6,3	30-40	35-40	14
Ломефлоксац ин	3-5,2	6,5- 7,8	27	80	95-100	21
Спарфлоксац ин	1,2-1,6	18-20	31- 42	10-15	60	44
Грепафлоксац ин	1,4	13,7	14,4	38	72	50
Левифлоксац ин	5,1	6,3	44,7	70	100	30-40
Моксифлоксац ин	2,5-3,1	12-14	29,8	42	91	48

Взаимодействие хинолонов/фторхинолонов с препаратами из других групп

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов. Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами. Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана. Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий. При одновременном применении с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий. При использовании ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

Нежелательные эффекты. Общие для всех хинолонов: изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны ЦНС, аллергические реакции. Характерные для хинолонов I поколения: гематологические реакции, нарушения со стороны печени. Характерные для фторхинолонов (редкие и очень редкие): со стороны опорно-двигательного аппарата, почек, сердца, кандидоз слизистых оболочек.

Показания к применению

Фторхинолоны не назначаются в детском возрасте.

Хинолоны I поколения: инфекции мочевыводящих путей (острый цистит; противорецидивная терапия при хронических формах инфекций; не следует применять при остром пиелонефрите); кишечные инфекции (налидиксовая кислота); шигеллез; бактериальные энтероколиты.

Фторхинолоны: инфекции верхних дыхательных путей (синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами; злокачественный наружный отит); инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита;

внебольничная и нозокомиальная пневмония; легионеллез); кишечные инфекции (шигеллез; брюшной тиф; генерализованный сальмонеллез; иерсиниоз; холера); сибирская язва; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; инфекции мочевыводящих путей (цистит; пиелонефрит); инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; инфекции глаз; менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин); сепсис; бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом; нейтропеническая лихорадка; туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).

ГРУППА ГЛИКОПЕПТИДОВ

К гликопептидам относятся *природные антибиотики*: ванкомицин и тейкопланин.

Фармакодинамика

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически.

Спектр действия: гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов; стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий. Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

Фармакокинетика

Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет 90%. Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде. Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6-8 часов, тейкопланина - от 40 до 70 часов.

Взаимодействие гликопептидов с препаратами из других групп

При одновременном применении ванкомицина и местных

анестетиков увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции. Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нефротоксических эффектов гликопептидов. Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

Нежелательные эффекты. Возможны нарушения со стороны почек, печени, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, ототоксичность, местные реакции, аллергические реакции, гематологические реакции.

Показания к применению

Стафилококковые инфекции, в том числе при аллергии к бета-лактамам; тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus spp.*, *S. jeikeium*, *B. cereus*, *F. Meningosepticum*; инфекционный эндокардит, вызванный зелеными стрептококками и *S. bovis*, при аллергии к бета-лактамам; инфекционный эндокардит, вызванный *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином); менингит, вызванный *S. pneumoniae*, резистентным к пенициллинам.

Принципы выбора антибиотика для лечения инфекций респираторного тракта

При неосложненных острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) системные антибиотики в подавляющем большинстве случаев не показаны. Исключениями являются: рецидивирующий отит в анамнезе, неблагоприятный преморбидный фон, наличие клинических признаков иммунодефицита.

Бактериальные острые респираторные заболевания (ОРЗ) вызывают относительно небольшое число возбудителей, в основном, вегетирующих в верхних дыхательных путях. Это чаще всего пневмококки, гемолитический стрептококк группы А, бескапсульная гемофильная палочка, реже стафилококк.

В настоящее время в амбулаторной практике имеется достаточный арсенал антибактериальных препаратов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. Наличие и разнообразие удобных детских лекарственных форм антибактериальных препаратов (сиропы, суспензии, таблетки) для приема внутрь позволяет в амбулаторной

педиатрической практике отказаться от парентерального введения антибиотиков. Кроме того, нецелесообразно назначать антибактериальные препараты с высокой кратностью дозирования (амоксициллин/клавуланат 3 раза в день), в то время как разработана новая форма аугментин 2, назначаемая 2 раза в сутки.

При **внебольничной инфекции** лечение следует, как правило, начинать с **пероральных пенициллинов**, из которых практически универсальным является амоксициллин, обладающей высокой активностью против пневмококка, лучше, по сравнению с ампициллином, всасывается из кишечника. *Оральные цефалоспорины 1 поколения (цефалексин и цефадроксил) практически не имеют преимуществ перед пероральными пенициллинами.*

Важность **макролидов** обусловлены, прежде всего, их активностью в отношении микоплазм и хламидий; все они активны в отношении кокковой флоры, но не действуют (за исключением азитромицина) на гемофильную палочку, что ограничивает их применение при ОРЗ. **Массовое применение макролидов ведет к быстрому росту пневмотропной флоры**, поэтому эти препараты используют, в основном, при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином.

Ко-тримаксазол (бисептол, бактрим) из-за роста устойчивости к нему всех пневмотропных возбудителей применять при ОРЗ не следует. Если пациент ранее получал антибиотики, имеет в анамнезе рецидивы или тяжелое течение заболевания препаратами выбора будут защищенные пенициллины и цефалоспорины 2 поколения.

Цефалоспорины 3 поколения (цефотаксим и цефтриаксон) используют при неэффективности препаратов первого и второго выбора. Аминогликозиды при внебольничных ОРЗ практически не применяются. **Адекватность стартовой антибактериальной терапии оценивается в течение первых 3-х дней лечения.** В случае отсутствия эффекта в течение 3-х суток от начала терапии необходимо провести смену антибиотика.

В таблице 7 приведены основные алгоритмы рационального выбора системной антибактериальной терапии при бактериальных заболеваниях респираторного тракта.

Острый средний отит является поводом для назначения

антибактериальной терапии лишь при развитии гнойного процесса и при рецидивирующем течении. В остальных случаях вопрос решается индивидуально (степень изменения барабанной перепонки, выраженность интоксикации, болевого синдрома, возраст и преморбидный фон пациента).

При **синуситах** безусловным показанием к назначению системных антибиотиков является гнойный характер процесса. В остальных случаях необходимо, прежде всего, обеспечить эффективный отток содержимого придаточных пазух носа, в этот период возможно также применение антибиотиков местного действия.

Таблица 12

**Выбор системных антибиотиков при бактериальных инфекциях
дыхательных путей**

Заболевание	Вероятный возбудитель	Препарат выбора	Альтернативный препарат
Острый средний отит	Пневмококк, гемофильная палочка	Амоксициллин/клавуланат азитромицин	Цефалоспорины II или III поколения
Синусит острый	Пневмококк, гемофильная палочка	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим аксетил, цефаклор, азитромицин, klarитромицин
Синусит хронический и рецидивирующий	Анаэробы, пневмококк, гемофильная палочка, золотистый стафилококк, грибы	Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/клавуланат + аминогликозиды	Цефалоспорины III поколения, цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, линкозамин или метронидазол, флуконазол
Острый тонзиллит	Стрептококки группы А	Пенициллин, амоксициллин, цефалоспорины I поколения	Макролиды, линкозамин
Рецидивирующий, хронический тонзиллит	Стрептококки группы А, стафилококки,	Амоксициллин/клавуланат, цефутоксим аксетил	Азитромицин, линкозамин

	гемофильная палочка, пневмококк		
Ларингит	Стрептококки группы А, пневмококк, стафилококки	Амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, азитромицин	Цефалоспорины III поколения, оксациллин + аминогликозиды
Эпиглотит	Пневмококк, гемофильная палочка, менингококк	Цефалоспорины III поколения	Гликопептиды, карбренемы
Бронхит	Пневмококк, моракселла катарралис, микоплазма пневмония, хламидия пневмония	Амоксициллин/клавуланат, макролиды	Цефалоспорины II поколения, линкозамыны, у детей старше 10 лет – тетрациклины

При острых тонзиллофарингитах (ангина) показанием к использованию системных антибиотиков является появление гнойных налетов на миндалинах, высеивание пиогенной микрофлоры, наличие интоксикации, лихорадки. В остальных случаях с большой вероятностью можно предполагать вирусную этиологию заболевания, но в педиатрической практике детям группы высокого риска по развитию бактериальных осложнений показано назначение антибиотиков местного действия.

Показанием к назначению системных антибиотиков при **ларингитах и бронхитах** является слизисто-гнойный характер мокроты, затяжное течение заболевания, рецидивирование. При этом (в пользу назначения антибиотиков) учитываются такие факторы, как ранний возраст ребенка, длительная лихорадочная реакция, выраженная интоксикация.

Эпиглотит является прямым показанием к проведению терапии системными антибиотиками, так как в основном имеет бактериальную природу.

Российские рекомендации по выбору стартового препарата при **пневмонии** (таблица 13) построены с учетом как возраста, так и формы пневмонии.

Длительность лечения нетяжелых пневмоний -5-7 дней, осложненных форм - 10-14 дней (2-3 дня после падения температуры). При внутрибольничных пневмониях замена препарата проводится по бактериологическим данным или эмпирически уже через 24-36 часов - при первых признаках неэффективности.

Таблица 13

Антибиотики, используемые при внутрибольничной пневмонии

Терапия до пневмонии	Вероятный возбудитель	Рекомендуемые препараты
Не проводилась	Пневмококк, микоплазма	Пенициллин, ампициллин в/м, амоксициллин/клавуланат или макролид
Пенициллин, ампициллин	Стафилококк, микоплазма	Оксациллин, амоксициллин/клавуланат, линкомицин, цефалоспорин I поколения или макролид
Цефалоспорин I поколения, оксациллин, линкомицин	E.coli, др. Грам (-) флора, резистентный стафилококк	Аминогликозид, цефалоспорин II-III поколения, ванкомицин
Аминогликозид	Пневмококк, Грам (-) флора, резистентный стафилококк	Пенициллин, ампициллин, если нет эффекта – уреидопениллины, рифампицин, ванкомицин, карбопенемы. Фторхинолоны или аминогликозиды в высоких дозах* по витальным показаниям
Аминогликозиды + цефалоспорины II-III поколения	Резистентная Грам (-) флора, резистентный стафилококк	Карбопенемы, азтреонам, уреидопенициллины, рифампицин, ванкомицин, тиментин. Фторхинолоны или аминогликозиды в высоких дозах* по витальным показаниям

* - гентамицин до 15 мг/кг/сутки или амикацин 30-50 мг/кг/сутки в виде

инъекции

Выбор антимикробных препаратов при инфекции мочевыводящих путей

Ведущим возбудителем инфекции мочевыводящих путей является *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Использование цефепима и ко тримоксазола противопоказано у детей до 2 мес., меропенема - до 3 мес.

Острый цистит

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор, цефиксим, цефтибутен).

Альтернативные препараты: фосфомицина трометамол, ко-тримаксазол, нитрофурантоин.

Длительность терапии: 7 дней, фосфомицина трометамол - однократно.

Пиелонефрит

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим).

Альтернативные препараты: ампициллин+аминогликозиды (генгамицин, нетилмицин, амикацин), ко-тримксазол.

Длительность терапии: не менее 14 дней.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация противовирусных препаратов по преимущественному назначению (антиретровирусные препараты, применяемые при ВИЧ-инфицировании, в данном разделе не рассмотрены).

- Противогерпетические - ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фармцикловир.
- Противоцитомегаловирусные - ганцикловир, фоскарнет натрий.
- Противогриппозные.
- Блокаторы M2-каналов - амантадин, римантадин.

- Ингибиторы нейраминидазы - занамивир, озельтамивир.
- С расширенным спектром активности - рибавирин, ламивудин, интерфероны.

Противогерпетические препараты

Ацикловир - синтетический аналог нуклеозида 2'-дезоксигуанозина, родоначальник группы ингибиторов вирусной ДНК-полимеразы. Ацикловир представляет собой пролекарство. В клетках, инфицированных герпетическими вирусами и отчасти цитомегаловирусом, происходят фосфорилирование препарата и его превращение в активное соединение - ацикловир трифосфат, ингибирующий ДНК-полимеразу вирусов. Низкая токсичность препарата обусловлена тем, что в неинфицированных клетках образуется лишь незначительное количество ацикловира трифосфата (концентрация в 40-100 раз ниже, чем в клетках, пораженных вирусами), а также высокой избирательностью в отношении вирусной ДНК. К ацикловиру наиболее чувствительны вирусы *Herpes simplex* типов 1 и 2, в 10 раз менее чувствителен вирус *Varicella zoster*, малочувствителен цитомегаловирус. Биодоступность при приеме внутрь низкая (15-20%), концентрации в крови нестабильные. Препарат хорошо проникает в ткани и органы, в том числе ЦНС, незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки, экскретируется преимущественно почками (60-90% дозы в неизменном виде). $T_{1/2}$ равен 2-3 ч, при почечной недостаточности - до 20 ч. Побочные эффекты ацикловира проявляются весьма редко (чаще при внутривенном введении). Возможны тошнота, диарея, проявления нейротоксичности (сонливость, тремор, судороги, психические расстройства) и нефротоксичности (кристаллурия, обструктивная нефропатия). Вероятность развития побочных эффектов повышают быстрое введение препарата, высокие дозы, обезвоживание, почечная недостаточность, сочетание с другими нейро- или нефротоксичными ЛС, интерфероном, метотрексатом. Ацикловир назначают для лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (типы 1 и 2), в том числе генитального герпеса у женщин, поражений кожи и слизистых оболочек, головного мозга; инфекций, вызванных вирусом *Varicella zoster* (ветряной оспы, опоясывающего лишая, пневмонии, энцефалита). При местном

применении ацикловир менее эффективен, его не следует применять при рецидивирующем течении инфекции.

Валацикловир - валиновый эфир ацикловира, предназначен для приема внутрь. В ЖКТ и печени валацикловир гидролизуется с высвобождением свободного ацикловира. Основное отличие валацикловира от ацикловира - более высокая биодоступность (выше 50%). Препарат применяют при инфекциях, вызванных *H. simplex*, опоясывающем лишае без сопутствующего иммунодефицита, для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации почек.

Пенцикловир по химической структуре и спектру активности близок к ацикловиру, но эффективнее на поздних стадиях *H. labialis* (папула, везикула), внутриклеточный $T_{1/2}$ длительнее (до 20 ч), поэтому противовирусный эффект более стойкий. Применяют только местно при герпетическом поражении кожи и слизистых оболочек, вызванном *H. simplex* у больных без иммунодефицита.

Фамцикловир - эфир пентоцикловира, предназначен для приема внутрь. Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность при приеме натощак равна 70-80%. При всасывании, а далее в крови и печени фамцикловир превращается в пенцикловир. Экскретируется преимущественно почками (70% в активной форме). $T_{1/2}$ равен 2-2,5 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Фамцикловир применяют при инфекциях, вызванных *H. simplex* (генитальный герпес, поражения кожи и слизистых оболочек), при опоясывающем лишае у больных без иммунодефицита. Препарат хорошо переносится, в редких случаях может вызвать тошноту, диарею, головную боль, головокружение.

Противоцитомегаловирусные препараты

Основной препарат этой группы - ганцикловир, гораздо реже назначают фоскарнет натрий. Препараты обладают высокой токсичностью, их следует применять под строгим врачебным контролем.

Ганцикловир - аналог 2-дезоксигуанозина, близкий по структуре к ацикловиру. В клетках, пораженных цитомегаловирусом или герпетическими вирусами, превращается в ганцикловир трифосфат, ингибирующий вирусную ДНК-полимеразу. При приеме внутрь имеет

низкую (5-9%) биодоступность, проникает во многие органы, включая сетчатку глаза и ЦНС, выделяется почками. T_{1/2} из крови равен 2-4 ч, из клеток - 12 ч, при почечной недостаточности - до 30-40 ч. Побочные эффекты развиваются очень часто и у 1/3 пациентов бывают причиной преждевременной отмены препарата. Возможны проявления гематотоксичности (у 20-40% пациентов), нефро- и нейротоксичности, нарушения функций ЖКТ и другие осложнения. Следует помнить о лекарственных взаимодействиях ганцикловира. Циклоспорин и амфотерицин В повышают концентрацию ганцикловира, а ганцикловир повышает концентрацию циклоспорина в крови.

Фоскарнет натрий отличается по химической структуре и механизму действия от ацикловира и ганцикловира. Препарат действует на цитомегаловирус и штаммы герпетических вирусов, резистентные к ацикловиру. Применяют только внутривенно. Он часто вызывает поражение почек, тяжелые электролитные нарушения, нейро- и гематотоксические реакции. Фоскарнет натрий применяют при тяжелых формах цитомегаловирусной инфекции при неэффективности ганцикловира или его непереносимости, иногда при герпетических инфекциях в случае резистентности возбудителей к ацикловиру.

Противогриппозные препараты Блокаторы M2-каналов

Препараты этой группы, блокируя ионные M2-каналы вируса гриппа, нарушают его способность проникать в клетки и высвободить рибонуклеопротеид. Таким образом угнетается важнейшая стадия репликации вирусов. Амантадин и римантадин действуют только на вирус гриппа А.

Амантадин - первый противогриппозный препарат с доказанной клинической эффективностью. В настоящее время как противовирусное средство в России не назначают. В связи с наличием дофаминергической активности амантадин применяют при болезни Паркинсона.

Римантадин - отечественный препарат, близкий аналог амантадина. Он хорошо всасывается из ЖКТ. Высокие концентрации создаются в тканях, а также слизи полости носа, слюне, слезной жидкости. Римантадин проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метаболизируется в печени (75% дозы), выводится почками. T_{1/2} равен 1-

1,5 сут. Показания к применению - лечение и профилактика гриппа, вызванного вирусом А. Лечение ремантадином следует начинать не позднее чем через 18-24 ч после появления первых симптомов заболевания. Профилактически его принимают (эффективность 70-90%), если противогриппозная вакцинация не проводилась или с момента ее проведения прошло менее 2 нед. Препарат обычно хорошо переносится, иногда вызывает головную боль, головокружение, раздражительность, нарушение концентрации внимания.

Ингибиторы нейроминидазы

Препараты этой группы активны в отношении вирусов гриппа А и В.

Следует отметить, что применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких как дибазол, оксолиновая мазь, теброфен, флореналь, интерферон в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучена в рандомизированных клинических исследованиях.

Широкое распространение получили гомеопатические комплексные препараты в лечении ОРВИ и гриппа.

Одним из достаточно хорошо изученных и зарекомендовавших себя препаратов для этой цели является гомеопатический препарат «Лаборатории Буарон» (Франция) - Оциллококцинум. Накопленный многолетний опыт включения данного препарата в схемы профилактики ОРВИ и гриппа свидетельствует об его достаточно высокой эффективности. Преимущества использования натуропатических средств в качестве монопрепарата или включения в комбинированные схемы профилактики гриппа связаны с отсутствием противопоказаний к ним и возможностью применения у всех групп населения, в том числе детей с противопоказаниями к проведению специфической профилактики. Прием гомеопатического препарата Оциллококцинум не вызывает привыкания, поэтому в профилактических целях его можно принимать в течение длительного периода. Препарат предназначен для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций и их лечения при появлении первых симптомов заболевания, таких как повышение температуры, насморк, боли и озноб. Принимают как минимум за 15 минут до или через

1 час после приёма пищи. Содержимое одной тубы рассасывается под языком или растворяется в воде и даётся с ложки или через рожок для малышей. При появлении первых признаков заболевания или контакте с больным с симптомами гриппа или ОРВИ принимается одна стандартная доза. В этом случае приём препарата повторяется 2-3 раза с интервалом в 6 часов в течение 1-3-х дней. Для профилактики гриппа и других ОРВИ 1 доза препарата принимается 1 раз в неделю в течение 6 недель. Побочные действия и противопоказания в процессе его изучения не выявлены. Оциллококцидум может применяться у беременных и детей без ограничения возраста.

Препараты с расширенным спектром активности

Рибавирин - синтетический аналог нуклеозида гуанозина, нарушает синтез рибонуклеопротеидов, информационной РНК, ингибирует РНК-полимеразу, что приводит к угнетению ранних этапов вирусной транскрипции. Препарат активен в отношении многих вирусов. Биодоступность рибавирина при приеме внутрь равна 35-45%, при ингаляционном применении отмечают высокие концентрации в дыхательных путях. Проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, выделяется преимущественно почками. T_{1/2} равен 30-60 ч, что обусловлено медленной элиминацией препарата из эритроцитов. Рибавирин - высокотоксичный препарат, часто вызывает побочные эффекты. При ингаляционном введении возможны местные реакции в виде сыпи, зуда, раздражения кожи, слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, бронхоспазма (могут развиваться и у медицинского персонала, поэтому ингаляционное введение допустимо только с использованием небулайзера). Отмечают также проявления гематотоксичности (анемию, лимфоцитопению), нейротоксичности (головные боли, чувство усталости, раздражительность, бессонницу), металлический привкус во рту, боли в животе, тошноту, метеоризм. Рибавирин оказывает тератогенное действие. Показания к применению - тяжелые бронхиолит и пневмония, вызванные респираторно-синцитиальной инфекцией (подтвержденной) у новорожденных и детей раннего возраста (длительная ингаляция), гепатит С (внутри, сочетают с препаратами интерферона альфа), лихорадка Ласса и геморрагическая

лихорадка с почечным синдромом (в/в). Противопоказания - беременность, почечная недостаточность в терминальной стадии, анемия, тяжелая сердечная недостаточность.

Ламивудин - синтетический аналог нуклеозида дезоксицитидина. В клетках, пораженных вирусом, он активизируется, превращаясь в ламивудин трифосфат, ингибирующий ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ. При монотерапии к препарату может быстро развиться резистентность. Биодоступность при приеме внутрь равна **86-88%**. Ламивудин частично метаболизируется, выводится почками. $T_{1/2}$ равен 5-7 ч, возрастает при почечной недостаточности. Показания - хронический гепатит В и ВИЧ-инфекция (обязательно в комбинации с другими антиретровирусными ЛС). Иногда при приеме ламивудина отмечают диспептические расстройства, возможны проявления гепатотоксичности (повышение активности трансаминаз, гепатомегалия со стеатозом), панкреатоксичности, нейротоксичности (быстрая утомляемость, головная боль, бессонница, периферические невропатии), гематотоксичности (нейтропения, анемия).

Интерфероны - биологически активные белки, синтезируемые клетками макроорганизма в ответ на инфицирование внутриклеточными микроорганизмами, в первую очередь вирусами. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяют на три вида: а, в и у. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИФН.

В качестве противовирусных ЛС наиболее широко используют рекомбинантные интерфероны альфа. Основным механизмом их противовирусного действия - подавление синтеза вирусных белков.

Интерфероны альфа не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет их активность в отношении вирусов гепатитов В, С и D. В последние годы разработаны пэгинтерфероны альфа, получаемые присоединением к ИФН молекул полиэтиленгликоля. Они имеют больший $T_{1/2}$ (40 ч) и эффективнее. Лейкоцитарные интерфероны в настоящее время практически не применяют в связи с нестабильностью состава и невозможностью полного исключения риска их контаминирования вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение

лейкоцитарных интерферонов не оправдано в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ или гриппе.

Интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому их применяют парентерально. При внутримышечном и подкожном введении биодоступность составляет 80%. Отмечены низкие концентрации интерферонов в секретах дыхательных путей, тканях глаза, ЦНС. Они быстро инактивируются в почках, в меньшей степени в печени. T_{1/2} равен 2-4 ч, при почечной недостаточности не меняется. Максимальная концентрация в крови пэгинтерферонов в 10 раз выше, чем обычных.

Побочные эффекты дозозависимы, их условно подразделяют на ранние (обычно возникают в первую неделю лечения, проявляются гриппоподобным синдромом, можно предупредить или ослабить предварительным приемом парацетамола) и поздние (через 2-6 нед лечения развиваются анемия, агранулоцитоз, депрессия и другие тяжелые нарушения, нередко являющиеся причиной отмены препарата).

Интерфероны альфа ингибируют цитохром P-450, поэтому могут повышать концентрацию в крови многих ЛС (например, теофиллина). Следует с особой осторожностью сочетать интерфероны альфа с алкоголем, наркотическими, снотворными и седативными ЛС.

Показания к применению - интерфероны альфа применяют при остром гепатите (только гепатите С) и наиболее часто при хронических гепатитах В, С (в виде монотерапии или в сочетании с рибавирином) и D.

Противопоказания - психоз (в том числе в анамнезе), тяжелая депрессия, нейропения или тромбоцитопения, заболевания ССС в стадии декомпенсации, декомпенсированный цирроз печени, неконтролируемые судороги, трансплантация органов (кроме печени), беременность, цирроз печени (кроме пэгинтерферонов).

БРОНХОДИЛАТОРЫ

Тонус гладкой мускулатуры бронхов регулируется раздражением различных рецепторов, среди которых выделяют 5 видов: α-адренергические, β-адренергические, М-холинергические, Н₁-гистаминергические, 5-гидпрокситриптаминергические. Роль двух последних в бронхоспазме невелика. Возбуждение α-адренорецепторов ведет к бронхо-констрикции, а возбуждение β-

адренорецепторов к бронходилатации.

Бронхолитические препараты можно разделить на следующие группы:

1. *Стимуляторы β -адренергических рецепторов (симпатомиметики):*
 - а) *универсальные - адреналин, эфедрин;*
 - б) *неселективные симпатомиметики - изопреналина гидрохлорид (новодрин, изадрин), орципреналина сульфат (алупент, астмопент), гексапреналин (ипрадол);*
 - в) *селективные симпатомиметики - сальбутамол, фенотерол, тербуталин, и пролонгированные формы - сальбутамол R, савентол, салметерол, формотерол.*
2. *Антихолинергические средства (M-холинолитики): белладонна, атропин, платифиллин, метацин, ипратропиум бромид.*
3. *Метилксантины - препараты, действующие на гладкую мускулатуру бронхов непосредственно (миолитики): теофиллин, эуфиллин, аминофиллин, дипрофиллин и др.*

СИМПАТОМИМЕТИКИ

К универсальным симпатомиметикам относят препараты, действующие на α - и β - адренорецепторы - адреналин и эфедрин. Оба препарата характеризуются быстрым и непродолжительным действием, элиминируются через почки. Они медленно метаболизируются в печени, причем адреналин - с образованием метаболита с β -блокирующей активностью.

В настоящее время препараты этой группы в клинике используются редко. Основным показанием к их назначению остаются острые астматические приступы, анафилактические реакции, эпизоды бронхообструкции, связанной с преобладанием отека слизистой бронхов.

К неселективным симпатомиметикам относятся препараты, стимулирующие и β_1 и β_2 -адренорецепторы - изопреналин гидрохлорид (новодрин, изадрин, изупрел), орципреналин сульфат (алупент, астмопент), гексапеналин (ипрадол). Эта группа препаратов из-за серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, нарушение ритма, гипертензия), а также неврологический

осложнений (тремор, головная боль и др.) в педиатрической практике практически не применяются.

Селективные симпатомиметики благодаря отсутствию выраженной стимуляции β_1 -адренорецепторов, практически не вызывают серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 10).

Основной недостаток большинства β_2 -агонистов - короткая продолжительность действия (4-6 часов), требующая многократного применения в течение суток, и низкая концентрация препарата в крови в ночное время.

Сальбутамол относится, по-видимому, к одним из самых безопасных симпатомиметических бронходилататоров. Препарат может назначаться внутрь, парентерально и ингаляционно.

При ингаляционном введении только 10-20 % введенной дозы достигает дистальных бронхов и альвеол, при этом препарат не подвергается метилированию с участием фермента катехол-о-метилтрансферазы в отличие от адреналина и изопреналина, т.е. в легких не трансформируется в метаболиты с бетаблокирующей активностью.

Бронхорасширяющий эффект сальбутамола наступает через 4-5 мин. Действие препарата постепенно возрастает до своего максимума к 40-60-й минуте.

Период полувыведения препарата - 3-4 ч, хотя продолжительность его действия оказывается больше времени его циркуляции в крови и составляет 4-5 ч.

Недостаточная эффективность терапии сальбутамолом, короткий период полувыведения, широкая распространенность ночных приступов у больных бронхиальной астмой (до 75%) привели к созданию новой пролонгированной формы сальбутамола, основанной на эффекте осмотического насоса. Контролируемый выход действующего начала (сальбутамола) из таких таблеток происходит с постоянной скоростью и обеспечивает создание постоянных терапевтических концентраций в плазме крови на протяжении суток при двухразовом приеме препарата. Такая таблетированная форма получила название сальбутамол R(вольмакс).

Вольмакс назначают по 1 таблетке 2 раза в день для постоянной терапии и по 1 таблетке на ночь для профилактики ночных приступов

удушья.

Фенотерол - селективный β_2 -агонист, имеет несколько большую по сравнению с сальбутамолом активность и более длительный период полувыведения, что представляется определенным преимуществом данного препарата.

Но фенотерол имеет в 10 раз большее сродство к 1 подклассу β -адренорецепторов, т.е. в 10 раз меньшую селективность, что и определяет высокую частоту развития побочных реакций и худшую переносимость препарата (таблица 14).

Фармакокинетика. Фенотерол быстро адсорбируется после перорального и ингаляционного введения. При ингаляционном введении препарат поступает в системный кровоток, как и другие аэрозольные препараты, двумя путями. Первый мало зависит от ингалируемой дозы и связан с всасыванием препарата со слизистой дыхательного тракта, другой подобен пероральному назначению и зависит от количества проглатываемого препарата, т.е. связан с исходно ингалируемой дозой. Связь с белками плазмы составляет 40-55%.

Таблица 14

Влияние β_2 -агонистов на β -адренорецепторы

β_2 -агонисты	Воздействие на адренорецепторы		Селективность
	β_1	β_2	$\beta_1:\beta_2$
Изопреналин	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85,000

Фенотерол быстро элиминируется и уже через 24 часа 35% от пероральной дозы экскретируется с мочой. При ингаляционном пути введения за первые сутки выводится только 12%. В плазме в большей степени определяются конъюгированные метаболиты и небольшое количество неизменного препарата (менее 2% в случае приема препарата внутрь). Именно благодаря высокой степени экскреции препарат не

кумуляруется и практически не проникает через плаценту и не накапливается в молоке матери.

Тербуталин, как и другие селективные β_2 -агонисты, устойчив к действию катехол-о-метилтрансферазы и моноаминоксидазы, что позволяет использовать его внутрь, парентерально и ингаляционно. Тербуталин и сальбутамол в дозах соответственно 250 мкг и 100 мкг оказывают подобный эффект до 90-й минуты после введения, однако впоследствии эффект сальбутамола быстро снижается, в то время как действие тербуталила сохраняется до 4-4,5 часов.

Период полувыведения тербуталила составляет 3-4 ч. Рекомендуемая пероральная доза 2,5 мг 3-4 раза в сутки или ингаляционно при помощи дозируемого ингалятора по 102 вдоха (0,25-0,5 мг) каждые 6 ч.

Основные формы выпуска β_2 -агонистов короткого действия представлены в таблице 10.

Пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты

Сальметерол относится к новым пролонгированным β_2 -агонистам с продолжительностью действия в течение 12 ч, что подразумевает двукратное применение препарата.

Благодаря своей оригинальной структуре молекула сальметерола быстро связывается с неполярными участками мембраны клетки либо с самим β -адренорецептором. Липофильность сальметерола в 10000 раз превышает сальбутамол и другие β_2 -агонисты. В результате препарат быстро проникает в мембрану клетки и далее медленно перемещается вдоль фосфолипидных слоев самого рецептора. Связь сальбутамола с рецептором носит конкурентный характер, поэтому он быстро подвергается диссоциации, в то время как сальметерол является неконкурентным агонистом - эффект сальметерола поддерживается в течение длительного времени. Сальметерол является мощным и пролонгированным ингибитором выброса из тучных клеток таких медиаторов, как гистамин, лейкотриены и простагландин D₂, подавляет раннюю и позднюю фазу ответа на аллерген, и уже после однократного применения он ослабляет гиперреактивность бронхов. Сальметерол быстро гидроксилируется в печени, основная часть введенной дозы

элиминирует в течение 72 часов. Полностью препарат элиминируется в течение 168 часов через почки (23%) и ЖКТ (57%).

Таблица 15

Основные группы β 2-агонистов, применяемых у детей

Действующие вещество	Торговое название	Форма выпуска, доза
Сальбутамол	Вентолин	ДАИ – 100 мкг/доза
	Вентолин «Легкое дыхание»	ДАИ – 100 мкг/ доза
	Вентолин небулы	раствор для небулайзера 2,5 мл – 2,5 мг
	Вентодиск	ДПИ – 200 и 400 мкг/доза
	Сальбен	Циклохалер 200 мкг/ доза
	Сальтос	Таблетки
	Сальгим	Таблетки
	Сальбутамол	ДАИ – 100 мкг/доза
	Саламол	ДАИ – 100 мкг/доза
Тербуталин	Бриканил	Турбухалер 500 мкг/доза
Фенотерол	Беротек	ДАИ – 200 мкг/доза
	Беротек 100	ДАИ – 100 мкг/доза
	Беротек Н	ДАИ – 200 мкг/доза
	Беротек	Раствор для ингаляций 1 мл – 1 мг

Примечания: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ - дозированный порошковый ингалятор

Высокая β 2-селективность сальметерола обеспечивает минимальный риск развития побочных эффектов, особенно на сердце (таблица 15).

Формы выпуска и дозирование:

Серевент, ДАИ, 25 мкг/доза. Препарат назначается детям с 4-летнего возраста по 25-50 мкг 2 раза в сутки.

Формотерол относится к новым β 2-симпатомиметикам пролонгированного действия с продолжительностью бронходилатирующего эффекта до 8-10 и более 12 ч у некоторых пациентов.

Препарат абсорбируется в среднем на 60%, связь с белками до 65%,

интенсивно метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов. Элиминирование формотерола с мочой и калом до 94% от введенной дозы, в основном, в виде метаболитов, количество неизмененного формотерола не превышает 7-14%. Кумуляции препарата не отмечено.

Следует отметить, что пролонгированный эффект препарата почти полностью сохраняется и при ингаляционном применении, что выгодно отличает его от других пролонгированных симпатомиметиков.

Формы выпуска:

Оксис, ДПИ Турбухалер, 4,5 и 9 мкг/доза

Форадил, ДПИ в капсулах, 12 мкг/капсула

Препарат может применяться у детей с 5-летнего возраста.

Пролонгированные ингаляционные β_2 -агонисты - формотерол и сальметерол оказывают свое действие в течение 12 часов с равноценным бронхолитическим эффектом. Тем не менее различия между ними есть. В первую очередь, это быстрое действие формотерола (в форме ДПИ), сопоставимое со временем начала действия сальбутамола (в форме ДАИ), что позволяет использовать формотерол в качестве средства скорой помощи, вместо короткодействующих β_2 -агонистов. В то же время нежелательные явления при использовании сальметерола существенно меньше, чем при применении формотерола.

ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Атропин и платифиллин занимали определенное место в терапии бронхиальной астмы, но из-за большого числа побочных действий применение их было ограничено.

Ипратропиум бромид (атровент) характеризуется исключительно высокой активностью как конкурентный антагонист нейромедиатора ацетилхолина. Он связывается с мускариновыми рецепторами в гладкой мускулатуре бронхиального дерева и подавляет вагус-опосредованную бронхоконстрикцию. В отличие от β_2 -симпатомиметиков, бронхорасширяющий эффект не снижается со временем при длительном непрерывном приеме.

Фармакокинетика. Биодоступность препарата при ингаляционном

введении составляет не более 10% от введенной дозы. Действие препарата проявляется через 5-25 мин, после ингаляции и достигает максимума действия через 30-180 минут. Период полувыведения составляет от 3 до 4 часов.

Атровент показан для лечения и профилактики хронического обструктивного бронхита, при наличии эмфиземы или без нее, а также взрослым больным бронхиальной астмой легкой и средней тяжести, особенно при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях.

Формы выпуска: *атровент* аэрозоль (в одной дозе 0,02 мг) по 1-2 дозе 3-4 раза в сутки, *капсулы для ингаляций* (в одной капсуле 0,2 мг) по 1 капсуле 3 раза в день; *0,025% раствор для ингаляций* по 4-8 капель в распыляющее устройство 3-5 раз в сутки.

Трентол характеризуется повышением холинолитической активности и снижением способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

Начало действия препарата отмечается через 20-30 мин. Длительность действия препарата составляет 3-6 часов.

Препарат назначают по 1-2 вдоха (в одной дозе содержится 0,08 мг трентола) с интервалом 4-6 часов.

Одновременное применение антихолинергических препаратов и симпатомиметиков приводит к усилению эффективности терапии. Это послужило поводом для создания комбинированного препарата *беродуала* (комбинация фенотерола и ипратропиума бромиды). Препарат обладает стимулирующим действием на β_2 -адренорецепторы, активизирует аденилатциклазу, повышает образование цАМФ; обладает М-холиноблокирующим действием, устраняет бронхоспазм, обусловленный возбуждением блуждающего нерва. Беродуал расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, вызывает стабилизацию мембран тучных клеток и базофилов, улучшает мукоцилиарный клиренс. Сочетание β_2 -агониста, оказывающего быстрое действие через 5-15 минут, и холинолитика ипратропиума бромиды с максимальным эффектом через 30-60 минут позволяет получить быстрый и пролонгированный эффект, превышающий действие монокомпонентных препаратов.

Формы выпуска и дозирование:

Беродуал раствор - дети до 6 лет (вес до 22 кг) - 1 капля на 1 кг веса ребенка, у детей старше 6 лет - 10-20 капель на ингаляцию. При тяжелых приступах могут потребоваться более высокие дозы - до 40 капель на ингаляцию. Поскольку для проведения ингаляции через небулайзер общий объем распыляемого вещества должен составлять не менее 2-3 мл, то первоначально в камеру небулайзера заливается физиологический раствор, а затем добавляется необходимая доза бронхолитика.

Беродуал НДАИ - 1-2 дозы 3 раза в день.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Фармакодинамика и фармакологические эффекты. Ксантины (теофиллин, аминофиллин-эуфиллин, дипрофиллин) блокируют аденозиновые (пуриновые) рецепторы на гладкомышечных клетках бронхов, вызывая их расслабление; действуют на симпатические пресинаптические окончания, тормозя выделение норадреналина. Кроме того, эти препараты снижают активность фосфодиэстераз - ферментов, разрушающих цАМФ.

В результате накопления цАМФ уменьшается концентрация свободного кальция в миоцитах бронхов (происходит расслабление бронхиальной мускулатуры) и в тучных клетках (поэтому уменьшается освобождение из них гистамина, серотонина и др. веществ, приводящих к спазму бронхов и отеку их слизистой оболочки).

Блокада аденозиновых рецепторов на поверхности тучных клеток ограничивает способность их Fc-рецепторов связывать иммуноглобулин E; снижает освобождение фактора, активирующего тромбоциты из легочных макрофагов, что устраняет бронхоспазм, вызываемый аденозином. Кроме того, ксантины уменьшают эозинофильную, нейтрофильную и лимфоцитарную инфильтрацию дыхательных путей, снижают секреторную активность эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также сосудистую проницаемость.

Обнаружено, что препараты тормозят выделение «воспалительных» цитокинов (интерлейкинов 1 β , 4, 5) и активируют продукцию интерлейкина 10, обладающего противовоспалительным эффектом.

Кроме бронхоспазмолитического и противовоспалительного эффектов, ксантины в терапевтических концентрациях в крови (10—20 мкг/мл) вызывают усиление мукоцилиарного клиренса, слабый мочегонный эффект (за счет увеличения просвета сосудов почек), снижают давление в системе легочной артерии (поэтому их применяют при декомпенсированном легочном сердце), стимулируют сокращение диафрагмы и межреберных мышц, улучшая вентиляционную функцию легких. Эти эффекты ксантинов при синдроме бронхиальной обструкции следует считать полезными.

При повышении уровня ксантинов в крови выше 20 мкг/мл появляется кардиостимулирующее действие; увеличивается сила и частота сердечных сокращений, уменьшается коронарный кровоток, возникает тахикардия.

При концентрации ксантинов более 40 мкг/мл: увеличивается проницаемость сосудистой стенки, понижается агрегация тромбоцитов; повышается возбуждение центральной нервной системы; развивается сердечная недостаточность с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения; возникает гипертермия; развивается гипогликемия.

Следует подчеркнуть, что названные ксантины имеют крайне малую широту терапевтического действия. Именно, в связи с этим так важен индивидуальный подбор их доз.

Фармакокинетика. Препараты вводят внутривенно медленно (лучше капельно), внутримышечно, назначают внутрь перед едой и через прямую кишку. Для уменьшения раздражающего действия ксантинов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта лучше использовать их раствор, а не порошки, таблетки или свечи. Назначение препаратов через прямую кишку даже в виде растворов рекомендуют только при невозможности приема через рот (например, при рвоте). При внутримышечной инъекции развивается болезненность в месте введения, так как 5-25% препарата выпадает в осадок. Биосушение из кишечника составляет более 90%. Связывание с белками плазмы крови — около 50%. Максимальная концентрация в крови возникает через 60-90 минут. Ксантины умеренно проникают в ткани, объем их распределения около 0,5 л/кг. Однако они достаточно хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко, их

концентрация в крови плода и в молоке равна уровню препарата в крови женщины. Длительность сохранения терапевтической концентрации в крови колеблется от 4 до 5 часов. Кратность их назначения 4-6 раз в день.

Биотрансформация ксантинов на 90% осуществляется в печени. Основными метаболитами являются: 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота, мочевая кислота,

3-метилксантин. Последний обладает фармакологической активностью, составляющей 30—50% от эффективности препаратов.

Выводятся ксантины главным образом печенью с желчью (90%) в неактивной форме. Почками экскрецируется около 10% препаратов в неизменном виде. Необходимо подчеркнуть, что в возрасте до 1 месяца 90% препаратов выводится с мочой в неизменном виде. Клиренс ксантинов выше у мальчиков, чем у девочек, поэтому у последних вероятность развития интоксикации выше. Период полуэлиминации ксантинов у детей от 1 года до 10 лет - 4 часа; а у новорожденных - более 60 часов.

Взаимодействие. Ксантины потенцируют бронхолитическое действие β_2 -адреномиметиков, что позволяет использовать последние в меньших дозах; усиливают эффекты лекарственных средств, стимулирующих секрецию в желудке пепсина и соляной кислоты, повышения почечного кровотока и наоборот, препятствуют повышению тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, вызываемого наркотическими анальгетиками. Совместное назначение ксантинов с сердечными гликозидами опасно развитием интоксикации последними.

Препараты данной группы увеличивают клиренс лития и пиридоксина (витамина В₆) при совместном назначении, поэтому их эффективность снижается при неизменной концентрации ксантинов в плазме крови.

При совместном введении ксантинов с бензилпенициллином происходит его физикохимическая инактивация.

Нежелательные эффекты. При терапевтической концентрации (10-20 мкг/мл) препаратов в плазме крови у больных может появиться преходящая тошнота, ощущение сердцебиения, тремор, головная боль, головокружение и нарушения сна. Это так называемые «кофеиноподобные» эффекты, которые исчезают при длительном приеме,

так как к препаратам развивается резистентность. Кроме того, у некоторых больных существует опасность обострения язвенной болезни (из-за усиления желудочной секреции).

При больших концентрациях ксантинов в крови возникает отравление ими. Для уменьшения симптомов интоксикации назначают внутривенно, струйно медленно в изотоническом растворе натрия хлорида, но не глюкозы (!) аденозиниметик — рибоксин, а также вводят противосудорожные средства (седуксен, фенobarбитал и др.) и петлевые мочегонные (фуросемид или этакриновую кислоту), проводят гемосорбцию (реже — гемодиализ), применяют противоаритмические (лидокаин, верапамил и др.) и противорвотные (метоклопрамид, ондансетрон, но не аминазин!) препараты.

Однако длительность действия теофиллина, аминофиллина и дипрофиллина не обеспечивает предупреждение ночных приступов бронхиальной астмы. Поэтому с этой целью используют пролонгированные препараты теофиллина, которые делят на два поколения:

Первое поколение - теопэк, теодур, дуофиллин, ретафиллин, слофиллин, филлобида, теотард, теобиолонг, слобид, вентакс. Их назначают 2 раза в сутки (1/3 дозы - утром и 2/3 дозы - вечером).

Второе поколение - тео-24, унифил, филоконтин, дилатран, эуфилонг – применяют 1 раз в сутки вечером.

Однако для всех пролонгированных препаратов теофиллина характерна небольшая разница между их лечебной и токсической концентрациями, поэтому при использовании этих лекарственных средств особенно важен учет индивидуальных фармакокинетических особенностей теофиллина у больного и обязательным является проведение терапевтического мониторинга.

В последние годы активно применяются комбинированные бронхолитические препараты.

В состав **аскорила** (аскорил экспекторант) входят сальбутамола сульфат, бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин и ментол. Препарат оказывает бронходилатирующее, муколитическое и отхаркивающее действие. Применяется при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся образованием трудноотделяемого

секрета (бронхиальная астма, трахеобронхит, пневмония, обструктивный бронхит и др.). Назначается 3 раза в день.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время существует большое количество классификаций лекарственных средств, влияющих на кашель. В фармакологических руководствах и справочниках наиболее часто представлены классификации, в основу которых положен механизм действия препаратов. Но многие лекарственные препараты имеют комбинированный механизм действия; широкое распространение получили многокомпонентные препараты, характеризующиеся разнонаправленным действием на кашель. Поэтому для практических целей может быть рекомендована следующая классификация.

Классификация противокашлевых препаратов (Коровина Н.А., 2004)

1. Противокашлевые препараты

1.1. **Центрального действия:** наркотические и ненаркотические

1.2. **Периферического действия**

2. Муколитические препараты

Муколитики

Муколитики-мукокинетики

Муколитики-мукорегуляторы

3. Отхаркивающие лекарственные средства

4. Лекарственные препараты, влияющие на кашель, с комбинированным механизмом действия

1.1. **Противокашлевые препараты центрального действия** подавляют кашлевой рефлекс. Терапевтический эффект достигается за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга. Показаниями к их применению является сухой раздражающий, мучительный кашель, который наблюдается при остром ларингите, трахеите, бронхите, при гриппе, ОРВИ, а также кашель и боли при сухом плеврите. Эти средства противопоказаны при влажном кашле с обильной мокротой, легочных кровотечениях, нарушении функции мерцательного эпителия.

Препараты наркотического действия (кодеин, морфина хлорид, этилморфина гидрохлорид, деморфан, гидрокодон) применяются в педиатрии крайне редко, только в условиях стационара и по особым показаниям - при онкологических заболеваниях дыхательного тракта, для подавления кашлевого рефлекса при проведении бронхографии, бронхоскопии и других хирургических вмешательствах.

Препараты ненаркотического действия (синекод, глаувент, тусупрекс, пакселадин, седотуссин) также влияют на кашлевой центр, но не вызывают привыкания и лекарственной зависимости, поэтому широко используются, в том числе у детей. Показанием к назначению этой группы препаратов является необходимость подавления кашлевого рефлекса. У детей такая необходимость возникает при коклюше, сухом плеврите, переломе ребра, травме грудной клетки и в случаях, когда имеется реальная угроза аспирации.

Синекод. Действующее вещество бутамирата цитрат - в организме гидролизуется до 2-фенилмасляной кислоты и диэтиламиноэтоксигэтанол. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь. Гидролиз начинается в плазме крови. Помимо центрального противокашлевого действия бутамирата цитрат вызывает некоторое бронхоспазмолитическое действие, улучшение показателей функции внешнего дыхания, и нормализацию газового состава крови. По выраженности подавления кашля синекод близок к кодеину. *Побочные явления*, дерматит, тошнота, диарея, головокружение (редко).

Пакселадин, тусупрекс (окселадина цитрат) - препарат из группы диэтиламиноэтоксигэтаноловых эфиров органических кислот. Оказывает противокашлевое действие. При приеме этого препарата отсутствует снотворный эффект.

Побочные явления: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, ощущение утомления.

Глаувент (глауцина гидрохлорид) - алкалоид растительного происхождения, оказывает противокашлевое действие (превосходит кодеин); обладает противосудорожной активностью. Не угнетает дыхания, не влияет на моторику кишечника, на артериальное давление, на частоту сердечных сокращений.

Побочные явления: головокружение, тошнота.

Седотуссин (пснтоксиврин) оказывает противокашлевой эффект, слабо выраженное бронхолитическое действие, местноанестезирующее действие, антихолинергический эффект (при приеме больших доз).

1.2. Противокашлевые средства периферического действия

1.3. В основе механизма действия лекарственных средств данной группы (либексин, левопронт) лежит торможение кашлевого центра за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева. Не влияют на дыхательный центр; оказывают хорошее противокашлевое действие в течение 3-4 часов, отмечен бронхолитический эффект за счет расслабления гладких мышечных волокон и оказывает местноанестезирующее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. По силе и продолжительности они уступают препаратам центрального действия.

Либексин (преноксиндиазина гидрохлорид)

Побочные явления: сухость во рту, тошнота, диарея, дерматиты, крапивница, отек Квинке

Левопронт (леводропропизин) оказывает выраженное периферическое противокашлевое действие, в т.ч. при раздражении С-рецепторов гистамином и другими медиаторами. Превосходит действие либексина.

Побочные явления (редко): тошнота, понос, изжога, утомляемость, головная боль, сонливость.

2. Муколитические препараты

Муколитики - лекарственные средства, разжижающие мокроту в результате прямого воздействия активнордействующих компонентов препаратов на трахеобронхиальный секрет и слизистые респираторного тракта.

Муколитические лекарственные средства на основе протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты. Они оказывают также противоотечное и противовоспалительное действие (за счет активации кининов). Трипсин действует только в некротизированных тканях и фибриновых образованиях, в вязких секретах, и экссудатах. В здоровых тканях эти ферменты неактивны, так как в них есть их ингибиторы. Но в настоящее время эти препараты в пульмонологии практически не применяются, так как они могут

спровоцировать бронхоспазм у больных с хронической бронхиальной обструкцией, кровохарканье, аллергические реакции. У больных с муковисцидозом с целью улучшения реологических свойств мокроты применяют рекомбинантную ДНК-азу (пульмозим).

Муколитические лекарственные средства на основе ацетилцистеина (АЦЦ, мукобене, мукомист, флуимуцил, экзомюк)

Муколитический эффект ацетилцистеина (АЦЦ, мукобене, мукомист и др.) обусловлен его ингибирующим действием на дисульфидные связи гикопротеинов мокроты. В результате этого мокрота становится менее вязкой, что облегчает ее эвакуацию из бронхов. Помимо этого, ацетилцистеин участвует в синтезе глутатиона и повышает защиту клеток от повреждающего действия свободно-радикального окисления, свойственного воспалению.

Фармакокинетика. Препараты ацетилцистеина применяют путем ингаляций, вводят внутритрахеально, назначают внутрь или внутримышечно. Биосувоение из желудочно-кишечного тракта составляет примерно 10%, время возникновения максимальной концентрации в крови через 1-3 часа. В печени препарат превращается в активный метаболит цистеин. Элиминация из организма осуществляется с желчью. Период полуэлиминации из крови 1 час, при циррозе печени увеличивается до 8 часов и более. Ацетилцистеин нельзя смешивать с антибиотиками и протеолитическими ферментами, так как происходит инактивация препарата.

Нежелательные эффекты ацетилцистеина - неприятный запах препарата, вызывающий иногда тошноту; аллергические реакции, бронхоспазм; легочные геморрагии.

Форма выпуска АЦЦ: гранулы (100 и 200 мг), шипучие таблетки (100 мг, 200 мг, 600 мг); ампулы (300 мг в 3 мл).

Противопоказания: язвенная болезнь, легочные кровотечения; при одновременном назначении ацетилцистеина и тетрациклинов (за исключением доксициклина) следует соблюдать 2-часовой интервал между приемами.

Побочные эффекты: диспепсия, рвота, диарея, аллергические реакции, при ингаляциях - бронхоспазм, рефлекторный кашель.

Препараты на основе ацетилцестеина нельзя комбинировать с противокашлевыми средствами. Одновременное применение этих лекарственных средств может привести к значительному скоплению слизи в дыхательных путях.

Муколитические препараты на основе месны (уромитексан, мистаброн, мукофлюид)

Месна оказывает аналогичное ацетилцистеину действие, однако обладает большей эффективностью. Месна применяется исключительно для ингаляционного или интратрахеального введения. Используется для облегчения отсасывания секрета из бронхов при проведении анестезии или интенсивной терапии. Выраженный эффект препарата наблюдается через 30-60 минут и сохраняется более 2-4 часов. Оставшийся препарат легко всасывается из дыхательных путей и выводится почками в неизменном виде. Месна не совместима с аминогликозидами.

Муколитические препараты на основе карбоцистеина (бронкатар, дрилл, карбоцистеин, мукодин, мукопронт, флювик).

Лекарственные средства на основе карбоцистеина нередко называют мукорегуляторами, подчеркивая тем самым, что данные препараты не только нормализуют состав мокроты, но и восстанавливают нормальную активность секреторных клеток.

Основные эффекты мукорегуляторов:

- восстановление секреторной активности бокаловидных клеток;
- нормализация реологических параметров мокроты вне зависимости от их исходного состояния (основное отличие от муколитиков);
- восстановление вязкости и эластичности мокроты без нарушения слоистого строения слизи;
- ускорение мукоцилиарного клиренса.

Карбоцистеин в отличие от ацетилцистеина, бромгексина и амброксола обладает мукорегуляторным действием, снижая синтез нейтральных и повышая продукцию кислых муцинов. Он также способствует повышению синтеза иммуноглобулина А эпителиальными клетками и существенно уменьшает количество бокаловидных клеток,

особенно в терминальных отделах бронхиол, снижает продукцию слизи.

Фармакокинетика. После приема внутрь в виде сиропа карбоцистеин быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 1,4 часа. Большая часть дозы препарата выводится почками в неизменном виде (80%), остальное количество - в виде метаболита. Период полуэлиминации из крови составляет около 3 часов.

Взаимодействие карбоцистеина с другими лекарственными средствами не изучено. Нежелательные эффекты - в первые дни применения препарата отмечают усиленное отделение мокроты; при назначении высоких доз - боли в эпигастрии, тошнота (эти явления обычно проходят при уменьшении дозы).

Форма выпуска карбоцистеина: капсулы 375 мг; сироп 2,5% (125 мг/5 мл; флакон - 200 мл; сироп 5% (250/5 мл; флакон - 200 мл).

Побочные эффекты: диспептические расстройства (редко).

Противопоказания: язвенная болезнь, гломерулонефрит.

Муколитические лекарственные средства с отхаркивающим эффектом

Механизм действия **Бромгексина** (бромгексин, бизолвон, броксин, сольвин, флегамин, фулпен и др.) связан со:

- снижением вязкости мокроты за счет разрушения кислых муцинов геля бронхиального секрета;
- стимуляцией выработки нейтральных полисахаридов;
- высвобождением лизосомальных ферментов бронхиальными железами;
- стимуляцией выработки сурфактанта.

Фармакокинетика бромгексина дозозависима, что учитывается при его назначении. При многократном применении он может кумулироваться. Кроме того, кумуляция препарата возможна при почечной недостаточности (выводится почками). Метаболизм и активность бромгексина зависит от функционального состояния печени. Бромгексин оказывает самостоятельное противокашлевое действие, что может быть нежелательным у пациентов с бронхиальной астмой и муковисцидозом. Поэтому при назначении его таким больным

рекомендуется одновременный прием бронхолитиков.

Форма выпуска: таблетки 4 и 8 мг; драже 4 и 12 мг; раствор для приема внутрь 10 мг/5 мл; ампулы для инъекций 8 мг/4 мл; сироп 4 мг/5 мл, 8 мг/5 мл; капли для приема внутрь 8 мг/1 мл.

Амброксол гидрохлорид (амбробене, амброгексал, амброксол, амбролан, амбросан, лазолван, халиксол, медовент и др.) является активным метаболитом бромгексина, образующимся при приеме последнего внутрь. По своему действию значительно превосходит эффект бромгексина, особенно в отношении способности увеличивать синтез сурфактанта, так как помимо стимуляции синтеза сурфактанта он блокирует его распад.

Фармакокинетика. Бромгексин назначают только внутрь, а амброксол вводят парентерально, ингаляционно и назначают внутрь. Они хорошо всасываются, но биодоступность амброксола из желудочно-кишечного тракта составляет 70%, а бромгексина - только 20%, так как последний более интенсивно подвергается пресистемной элиминации. Причем в печени бромгексин интенсивно превращается в активное вещество амброксол. Связывание с белками плазмы крови у этих препаратов высокое (80-90%). Они хорошо проникают в разные ткани и эффект препаратов возникает через 1-2 часа и продолжается 6-12 часов. Экскреция осуществляется главным образом с мочой в виде метаболитов. Период полуэлиминации из тканей 7-15 часов, а из крови около 1 часа. Максимальный терапевтический эффект препаратов наступает на 4-6 день. Бромгексин и амброксол обладают также способностью стимулировать выработку эндогенного легочного сурфактанта (антиателектатического фактора), а амброксол, кроме того, замедляет его распад.

Препараты можно комбинировать с антибиотиками и бронходилататорами.

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, обострения язвенной болезни; повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; аллергические реакции, ангионевротический отек; при внутривенном введении - чувство оцепенения, артериальная гипотензия, одышка, повышение температуры тела с ознобом.

Форма выпуска амброксола: таблетки 30 мг; капсулы 75 мг; раствор

внутри 7,5 мг/ 1 мл; сироп 5 мг/5 мл; ампулы 15 мг/2 мл.

Применяются муколитики при лечении кашля, связанного с образованием вязкой мокроты (острый и хронический бронхит, бронхообструктивный синдром, бронхолит, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма, ателектазы, а также для профилактики осложнений после операции на органах дыхания). Ацетилцистеин, бромгексин, и амброксол могут быть широко использованы при лечении кашля, вызванного заболеваниями нижних отделов респираторного тракта, особенно у детей первых пяти лет жизни, у которых повышенная вязкость бронхиального секрета является основным патогенетическим фактором формирования кашля и бронхообструкции. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает использование таких препаратов как амброксол в неонатологической практике.

Фенспирид гидрохлорид (эrespал). Противовоспалительное действие фенспирида основано на ингибировании каскада арахидоновой кислоты - ключевого фактора воспалительной реакции. Кроме того, обладая антигистаминовым эффектом за счет блокады H1-гистаминовых рецепторов на клетках желез слизистой оболочки бронхов, он тем самым вызывает противоотечный эффект, способность фенспирида блокировать $\alpha 1$ - адренергические рецепторы слизистой влияет на снижение гиперреактивности бронхов и уменьшение секреции вязкой слизи. Такое комбинированное воздействие на слизистую дыхательных путей позволяет рекомендовать препарат при весьма широком круге причин кашля: при острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей и бронхитах, в том числе при обструктивных бронхитах у детей раннего возраста. Фенспирид также может быть использован в случаях кашля, ассоциированного с бронхоспазмом, так как, снижая гиперреактивность бронхов, обладает опосредованным бронхолитическим эффектом.

3. Отхаркивающие лекарственные средства

Механизм действия отхаркивающих средств основан на стимуляции удаления бронхиального секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости при увеличении объема и степени гидратации секрета. При этом возможна некоторая стимуляция секреции бронхиальных желез. Средства рефлекторного действия (термопсис, ипекуана) вызывают раздражение рецепторов желудка, при этом рефлекторно повышается

активность мерцательного эпителия, увеличивается секреция бронхиальных желез, усиливаются сокращения мышц бронхов.

В зависимости от происхождения активных компонентов лекарственных средств выделяют природные отхаркивающие препараты (фитосборы), синтетические и комбинированные. Достаточно часто, особенно в педиатрической практике, используются природные отхаркивающие лекарственные средства (корень алтея, солодка, мукалтин, глицирам, чабрец, душица, термопсис, пертуссин и др.). У детей раннего возраста применять отхаркивающие препараты нужно с осторожностью. Избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации у детей первых месяцев жизни, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС. Некоторые травы (душица) обладают слабительным эффектом. Действие всех отхаркивающих препаратов кратковременно, что требует их многократного применения в течение дня (до 6-7 раз). В целом, противокашлевые препараты с обволакивающим и отхаркивающим эффектом по своей эффективности незначительно превосходят эффект плацебо.

4. Лекарственные препараты, влияющие на кашель, с комбинированным механизмом действия

К этой группе лекарственных средств относятся препараты, сочетающие противокашлевой и другие эффекты (муколитический, бронхолитический, отхаркивающий). Среди наиболее хорошо известных и нередко используемых препаратов данной группы - бронхолитин, стоптуссин, туссин-плюс и другие.

Бронхолитин - комбинированный препарат, содержащий глауцин, эфедрин гидрохлорид, масло Базилики камфорной. Оказывает противокашлевой, бронхолитический и противомикробный эффекты. Противопоказан детям в возрасте до 3-х лет.

Стоптуссин - комбинированный препарат, содержащий бутамирата цитрат, угнетающий кашлевой рефлекс и обладающий местноанестезирующим действием, и гвайфенезин, снижающий вязкость мокроты и улучшающий ее отхождение.

Туссин плюс - комбинированный препарат, содержащий декстрометорфана гидробромид, подавляющий афферентные импульсы со

слизистой оболочки дыхательных путей, тем самым снижая интенсивность сухого кашля.

Тактика выбора противокашлевого препарата

По своей сути кашель является защитной реакцией организма, создающей оптимальные условия существования, и лечение кашля показано только в тех случаях, когда он существенно нарушает самочувствие и состояние больного.

Выбор противокашлевой терапии определяется следующими факторами: 1) причиной возникновения кашля, 2) особенностями формирования кашлевого рефлекса, особенно в детском возрасте и 3) механизмом действия используемых противокашлевых препаратов.

Широкий спектр противокашлевых средств нередко создает трудности для правильного выбора терапии если не учитывать природу кашля и механизм фармакологического действия.

Синдром кашля в зависимости от его продолжительности подразделяют на острый (до 3-х недель), подострый (продолжительностью от 3-х до 6-ти недель) и хронический (продолжительностью свыше 6 недель).

Причины различного по продолжительности кашля существенно отличаются, и такое деление позволяет врачу предположить наиболее вероятное происхождение кашля и выбрать оптимальное противокашлевое средство. *Острый кашлевой синдром* обусловлен, главным образом, двумя причинами - острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) вирусной или бактериальной природы и аспирацией инородных тел или жидкостей.

Подострый кашлевой синдром обусловлен осложнениями ОРЗ (синусит, аденоидит), бронхитом бактериального генеза, у детей коклюшем.

Хронический кашлевой синдром в половине случаев обусловлен бронхиальной астмой, приблизительно в четверти случаев - хроническими и рецидивирующими синуситами, аденоидитом (синдром «затекания»), а также хроническим бронхитом, гастроэзофагальным рефлюкс, хронической нестабильностью трахеи, психогенным кашлем и другие. Основой лечения является специфическая терапия основного заболевания,

а противокашлевые препараты играют второстепенную, вспомогательную роль (таблица 16).

Таблица 16

Выбор терапии при различных клинических ситуациях

Характер кашля	Основные причины	Терапия
Острый	ОРЗ верхних дыхательных путей	Увлажнение слизистых (ингаляции, ванны, питье) Противокашлевые обволакивающего действия Противовоспалительная терапия
	ОРЗ нижних дыхательных путей	Лечение основного заболевания Увлажнение слизистых (ингаляции, питье, лечебные ванны) Муколитики, муколитики + отхаркивающие средства Противовоспалительная терапия
	Аспирация, инородное тело	Ревизия дыхательных путей, удаление аспирата, инородного тела
Подострый	Коклюш	Антибактериальная терапия Противокашлевые препараты центрального действия (возможно сочетание с отхаркивающими препаратами)
Хронический	Бронхиальная астма	Лечение основного заболевания По показаниям – бронхолитики в сочетании с муколитиками или отхаркивающими препаратами
	Синдром затекания при хронических синуситах и аденоидите	Лечение основного заболевания Муколитики Увлажнение слизистых (интраназальные лекарственные средства, ингаляции)
	Хронический бронхит	Лечение основного заболевания Муколитики Муколитики в сочетании с отхаркивающими препаратами и увлажнение слизистых
	Гастроэзофагальный рефлюкс Хроническая нестабильность трахеи Психогенный кашель	Лечение основного заболевания

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

К антигистаминным препаратам в широком смысле относят три группы лекарственных средств: блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток и препараты, повышающие способность сыворотки связывать гистамин. Однако в клинической практике наиболее часто термином «антигистаминные препараты» обозначают только первую из перечисленных групп.

Антигистаминные препараты — это группа лекарственных соединений, действие которых определяется блокированием H₁-рецепторов на мембранах различных тканей по принципу обратимой конкуренции с гистамином. Поэтому более точно их следует называть антагонистами H₁-рецепторов.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии в 2003 году предложила классифицировать существующие антигистаминные препараты на:

- препараты старого поколения (1-го поколения);
- препараты нового поколения (2-3-го поколений) (табл.17)

Эффекты антигистаминных препаратов

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов уменьшают реакцию организма на гистамин, снимают обусловленный гистамином спазм гладкой мускулатуры, уменьшают проницаемость капилляров и отек тканей, снимают гипотензивный эффект, вызванный гистамином, и устраняют другие эффекты гистамина. Классическими показаниями для назначения антигистаминных средств являются аллергодерматозы (атопический дерматит, крапивница, отек Квинке), поллиноз, аллергический ринит, конъюнктивит и другие формы аллергических болезней у детей.

Фармакокинетика антигистаминных препаратов

Препараты вводят внутримышечно, внутривенно (капельно) или принимают внутрь. Все препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препаратов 1-го поколения составляет всего лишь 40%, 2-го поколения - 95%. У всех H₁-блокаторов связывание

с белками плазмы крови более 90%. Их эффект появляется через 20-40 минут, максимальная концентрация в крови достигается через 2 часа. Значительно различаются и их периоды полуэлиминации из крови - от 4-10 часов у пипольфена до 5-10 дней у астемизола. Большинство из них хорошо проникают в разные ткани, в том числе через гематоэнцефалический барьер.

Таблица 17

Классификация антигистаминных препаратов

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов		
H1-блокаторы I поколения	H1-блокаторы II поколения	H1-блокаторы III поколения
Дифенгидрамин (димедрол)	Терфенадин (трексил)	Фексофенадин (телфаст)
Клемастин (тавегил)	Астемизол (гисманал)	Дезлоратадин (эриус)
Хлоропирамин (супрастин)	Цетиризин (зиртек)	
Прометазин (пипольфен)	Аквивастин (семпрекс)	
Ципрогептадин (перитол)	Эбастин (кестин)	
Диметинден (фенистил)	Лоратадин (ломинал)	
Мебгидролин (диазолин)		
Хифенадин (фенкарол)		

Биотрансформация H1-блокаторов осуществляется в печени. Экскреция неактивных метаболитов и исходных веществ в неизменном виде происходит с помощью печени и почек.

Взаимодействие

Дифенгидрамин (димедрол) и прометазин (дипразин, пипольфен)

усиливают действие местных анестетиков, жаропонижающих средств и холинолитиков; названные препараты, а также супрастин и тавегил потенцируют эффекты снотворных средств, нейролептиков, средств для наркоза и других препаратов, угнетающих центральную нервную систему. Терфенадин и астемизол нельзя назначать вместе с эритромицином и другими гепатотоксическими препаратами (повреждение печени), а также с кетоконазолом, флуконазолом и интраконазолом (возникают кардиопатии). Димедрол, дипразин, пипольфен являются индукторами микросомальных ферментов гепатоцитов, поэтому они ускоряют биотрансформацию ряда лекарств, ослабляя их эффекты.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов I поколения

В настоящее время их применение ограничено из-за общеизвестных особенностей действия этих препаратов и нежелательных побочных эффектов. К нежелательным свойствам и побочным эффектам относятся:

- кратковременность противогистаминного действия и необходимость многократного приема в течение суток;
- М-холинолитическое (атропиноподобное) действие;
- местноанестезирующее действие;
- неполное связывание H₁-рецепторов (30%) в терапевтических дозах;
- негативное действие на ЦНС - нарушение координации, головокружение, снижение концентрации внимания;
- выраженное снотворное и седативное действие;
- формирование тахифилаксии.

С целью профилактики тахифилаксии антигистамины I поколения следует применять короткими курсами не более 7-10 дней, при проведении курсового лечения необходима смена препарата.

Показания для применения этой группы препаратов ограничены: атопический дерматит и токсико-аллергические реакции, когда седативный эффект антигистаминного препарата несколько уменьшает зуд кожных покровов и беспокойство пациента; парентеральное назначение (преимущество антигистаминов I-го поколения) при остром течении аллергических реакций, в литических смесях.

Параметры действия некоторых антигистаминных препаратов I поколения приведены в таблице 13.

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов II поколения

Эти препараты имеют следующие основные преимущества перед H1-антагонистами I поколения:

- высокая специфичность и высокое сродство к H1 -рецепторам;
- быстрое начало действия (за исключением астемизола);
- достаточная продолжительность противогистаминного действия (до 24 ч.) и возможность однократного приема в сутки;
- отсутствие блокады других типов рецепторов, с чем связаны побочные эффекты H1-антагонистов I поколения;
- непроницаемость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах и отсутствие седативного действия (или крайне редко встречающееся);
- отсутствие связи абсорбции препарата с приемом пищи;
- отсутствие тахифилаксии.

Благодаря указанным преимуществам, объем терапевтического применения антигистаминных препаратов II-го поколения значительно увеличился - эти препараты могут использоваться для лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы (не имеют М-холинолитического действия). Терапевтическая эффективность различных антигистаминных препаратов II-го поколения приблизительно одинакова (таблица). Основные параметры антигистаминных препаратов II-го поколения представлены в таблице 14.

Большинство антигистаминных препаратов II-го поколения являются метаболизуемыми продуктами (за исключением цетиризина), т.е. вводятся в организм в форме пролекарства, из которого образуются фармакологически активные метаболиты, оказывающие противогистаминное действие. Накопление в тканях исходных форм этих препаратов обуславливают кардиотоксическое действие терфенадина и астемизола. Кроме того, эти препараты вызывают угнетение печеночного метаболизма, особенно при одновременном приеме антигистаминных препаратов с противогрибковыми средствами, антибиотиками группы

макролидов, а также некоторых продуктов питания (сок грейпфрута).

Хотя приведенные побочные эффекты были редкими, тяжесть их заставила ряд стран уже отказаться от использования в широкой медицинской практике терфенадина и астемизола. Удаление их с фармацевтического рынка должно произойти и в России.

Лоратадин (номинал) является самым распространенным антигистаминным препаратом II-го поколения и оказывает специфическое блокирующее влияние на периферические H_1 -рецепторы, к которым имеет высокое сродство, не обладает антихолинергической активностью и поэтому не вызывает сухости слизистых оболочек и сгущения секрета. После приема внутрь быстро всасывается. Лоратадин совместим с макролидами и противогрибковыми препаратами - производными имидазола (кетконазол и др.), а также с рядом других лекарственных препаратов. Максимальная концентрация лоратадина достигается через 1 - 1,3 часа, а его метаболита - через 2,5 часа. Период полувыведения лоратадина - от 3 до 20 часов (в среднем 8,4 часа), активного метаболита - от 8,8 до 92 часов (в среднем 28 часов). Около 80% его активного метаболита выводится с мочой и калом. Применение лоратадина особенно эффективно при аллергических болезнях кожи, при кашлевом и легком персистирующем течении бронхиальной астмы. Форма выпуска: таблетки по 10 мг и в сиропе (5 мл = 5 мг препарата).

Цетиризин (зиртек) обладает выраженным противоаллергическим действием, не обладает M-холинолитическим действием. После приема внутрь максимальная концентрация достигается в течение 1 часа, прием пищи не влияет на величину его абсорбции. Характеризуется быстротой наступления эффекта и пролонгированным действием из-за незначительного метаболизма. Препарат широко используется в лечении аллергических ринитов, конъюнктивитов, поллинозов, а также при их сочетании с бронхиальной астмой. Форма выпуска: в таблетках по 10 мг и в каплях (1 мл = 20 капель = 10 мг).

Таблица 18

Антигистаминные препараты 1-го поколения

Параметры действия	Димедрол	Тавегил	Супрастин	Фенистил	Фенкарол	Диазолин	Перитол	Пипольфен
Седативный эффект	++	±	+	+	--	--	-	+++
M ₁ -холинергический эффект	+	±	+	+	--	+	±	+
Время полувыведения	4-6 часов	8-12 часов	6-8 часов	6-8 часов	4-6 часов	6-8 часов	4-6 часов	8-12 часов
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	усиливает действие снотворных, нейролептиков, противосудорожных	умеренно усиливает действие снотворных	усиливает действие снотворных и нейролептиков	усиливает действие снотворных, наркотических средств	уменьшает содержание гистамина в тканях, имеет антиаритмический эффект	-	имеет антисеротониновый эффект, уменьшает секрецию АКТГ	усиливает действие наркотических, снотворных, нейролептиков, местных анестетиков
Побочные эффекты	сонливость, седация,	умеренная сонливость	сонливость, вялость,	сонливость, реже –	редко сухость во	сухость во рту,	сонливость, сухость во	сонливость, беспокойство,

	возбуждение, падение АД, сухость во рту, затрудненность дыхания		сухость во рту, гастралгии	возбуждение, сухость во рту, возможно ночное апноэ у детей до 1 года	рту	гастралгии	рту, повышение аппетита, атаксия	экстрапирамид- ные расстройства, падение АД, фотосенсибили- зация
Форма выпуска		Таблетки 1 мг; сироп (1 мл = 1 мг)	Таблетки 25 мг	Капли для приема внутрь (1 мл = 20 кап. = 1 мг); капсулы 4 мг; таблетки 2,5 мг		Таблетки 5 мг, 10 мг	Таблетки 4 мг; сироп (1 мл = 4 мг)	
Частота приема в день	3-4 раза	2 раза	2-3 раза	3 раза	3-4 раза	2-3 раза	3-4 раза	2-3 раза
Время применения	после еды	после еды	во время еды	после еды	после еды	после еды	после еды	после еды

Примечание: для лучшего восприятия в таблице представлены преимущественно торговые названия антигистаминных препаратов 1-го поколения.

Антигистаминные препараты II-го поколения

Параметры действия	Лоратадин (кларитин)	Цетиризин (зиртек)	Эбастин (кестин)	Астемизол (гисманал)	Акривастин (семпрекс)
Седативный эффект	нет	может быть	нет	может быть	может быть
M ₁ -холинергический эффект	нет	нет	нет	есть	нет
Начало действия	30 минут	30 минут	30 минут	48-120 часов	30 минут
Время полувыведения	12-20 часов	7-9 часов	24 часа	8-10 дней	8 часов
Частота приема в день	1 раз	1 раз	1 раз	1-2 раза	3 раза
Связь с приемом пищи	нет	нет	нет	да	да
Время применения	в любое время	во 2-й половине дня, лучше перед сном	в любое время	натощак или за 1 час до еды	натощак или за 1 час до еды
Фармакологическая несовместимость с другими лекарственными средствами	нет	нет	Эритромицин, кенолон	Эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, микозолон	нет
Побочные эффекты	нет	Сухость во рту (иногда)	Сухость во рту (редко), боли в животе (редко)	Желудочковые аритмии, брадикардия, обморок, бронхоспазм, увеличение активности	нет

				трансаминаз. Не показан детям до 12 лет	
Эффективность использования при атопическом дерматите:	++	++	++	±	++
при крапивнице	+++	+++	+++	±	+++
Увеличение массы тела	нет	нет	нет	до 5-8 кг за 2 месяца	нет

Эбастин (кестин) обладает H₁-блокирующим эффектом, не вызывает выраженного антихолинергического и седативного действия, быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени и кишечнике, превращаясь в активный метаболит каребастин.

После приема внутрь терапевтический эффект развивается через 1 час и длится в течение 48 часов. Максимальная концентрация каребастина достигается через 2,5-4 часа. Период полувыведения каребастина составляет от 15 до 19 часов, 66% активного вещества выводится в виде конъюгатов с мочой. Эбастин эффективен при лечении аллергических ринитов, конъюнктивитов, поллинозов, а также при комплексной терапии различных форм аллергодерматозов - особенно при хронической рецидивирующей крапивнице и атопическом дерматите. Форма выпуска: в таблетках по 10 мг применяется у детей старше 12 лет, а детям от 6 до 11 лет назначается по 5 мг в сутки.

Заметно тормозит и симптом заложенности носа. Для лечения поллиноза он применяется в дозе 120 мг 1 раз в сутки.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов III поколения

Фексофенадин (телфаст) является первым представителем антигистаминных препаратов III-го поколения. Пиковая концентрация в плазме крови регистрируется через 1-3 часа после приема препарата внутрь. Выводится фексофенадин в неизменном виде с желчью через желудочно-кишечный тракт и с мочой через почки: после приема внутрь

60 мг фексофенадина 80% принятой дозы выводится с калом и 12% - с мочой. Период полуэлиминации соответствует 11-15 часам. Обладает пролонгированным действием, так как терапевтический эффект продолжается после приема около 24 часов. Фексофенадин наиболее эффективен при аллергическом рините и хронической идиопатической крапивнице. Препарат рекомендуется при аллергическом рините детям с 6 лет - телфаст-30, а с 12 лет

- телфаст-120, а также при хронической идиопатической крапивнице у детей старше

12 лет, в этих случаях используется телфаст-80.

Дезлоратадин (эриус) является активным метаболитом лоратадина, обладает широким спектром противоаллергической и противовоспалительной активности. В настоящее время самый мощный блокатор H₁-рецепторов. Период его полувыведения составляет 21-24 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Основной путь метаболизма дезлоратадина - гидроксилирование. C_{max} достигается через 3 часа. Период полувыведения 24 часа, его эффект не зависит от приема пищи. Дезлоратадин находит широкое применение при аллергических заболеваниях. Форма выпуска: таблетки по 5 мг. Назначается внутрь 1 раз в сутки, утром в одно и то же время.

Для педиатрической практики большой интерес представляют возрастные ограничения использования препаратов. Так, фексофенадин (Телфаст) разрешен к применению только с 6-летнего возраста, дезлоратадин (Эриус) с 1-го года и лоратадин (Кларитин) - с 2 лет. Единственным препаратом последнего поколения, разрешенным для использования у детей с 6 месяцев, является цетиризин (Зиртек в каплях).

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

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

Синдром АГ может сопровождать ряд заболеваний, что расценивается как вторичная или симптоматическая АГ, но чаще единую этиологическую причину повышения АД выявить не удастся - это так называемая эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь, артериальная

гипертония).

Причинами вторичной АГ наиболее часто являются заболевания почек, протекающие с задержкой жидкости и ионов натрия в организме, опухолевые процессы, сопровождающиеся гиперпродукцией гормонов (альдостерона, тироксина, адренокортикотропного гормона) или таких биологически активных веществ как ренин, обладающий выраженным прессорным действием. Вторичная АГ может развиваться во время беременности за счет увеличения объема циркулирующей крови и нарушения функции почек, а также при лечении глюкокортикоидами и приеме оральных контрацептивов.

Гипертоническая болезнь - полиэтиологическое состояние, в развитии которого определенную роль играет метаболический синдром, стрессовые ситуации, избыточное употребление поваренной соли и т.д. В патогенезе АГ участвуют симпатoadреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), определяющие ОЦК, АД, функции сердечно-сосудистой системы. Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который с помощью ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II. Повышение АД связано со стимулированием ангиотензином II преимущественно рецепторов 1-го (АТ1) типа, в результате развивается артериальная вазоконстрикция, повышается давление в почечных канальцах, усиливается реабсорбция натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, усиливается активность симпатoadреноловой системы за счет высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, стимулируются процессы ремоделирования сосудов и миокарда.

Гипертоническая болезнь прогностически неблагоприятна из-за целого ряда осложнений: гибель нефронов и развитие почечной недостаточности, повреждение сосудов сетчатки и заболеваний нижних конечностей, гипертрофия миокарда и развитие сердечной недостаточности.

Лечение АГ согласно национальным рекомендациям, рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии требует многопланового комплексного подхода, включающего

мероприятия по изменению образа жизни и характера питания, коррекцию повреждений органов мишеней, лечения сопутствующих заболеваний и определенных подходов к фармакотерапии.

В настоящее время рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Блокаторы рецепторов АТ₁;
- Блокаторы медленных кальциевых каналов;
- β-адреноблокаторы;
- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

В качестве дополнительных классов антигипертензивных средств для комбинированного лечения можно использовать α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина. При выборе препарата учитывают его эффективность, вероятность побочных эффектов, сопутствующую патологию (заболевания почек, метаболический синдром, поражения органов мишеней), взаимодействие с препаратами, которые принимает пациент.

Фармакотерапия АГ имеет ряд особенностей:

- Лечение начинают с одного ЛС в минимальной суточной дозе, за исключением пациентов с тяжелой АГ или при неэффективности предыдущей терапии.
- Прием новых препаратов начинают с малых доз, целью каждого очередного этапа должно быть снижение АД на 10-15 мм рт. ст.
- У пациентов II-III степени АГ назначают комбинированную терапию двумя (тремя) ЛС. Эффект достигается за счет разнонаправленного воздействия на патогенез АГ, обеспечения органопroteкции и уменьшения риска и частоты сердечно-сосудистых осложнений, уменьшения риска побочных эффектов за счет меньших доз комбинируемых препаратов.
- При недостаточной эффективности лечения увеличивают дозу или присоединяют новые ЛС, заменяя неэффективные ЛС.

Игбиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

Основываясь на фармакокинетическом принципе препараты данной группы можно разделить на группу активных препаратов (каптоприл и лизиноприл) и пролекарств (остальные ИАПФ), из которых образуются активные метаболиты, оказывающие антигипертензивное действие.

Подавляя синтез ангиотензина II (АТ II), ИАПФ снижают активность ангиотензиновых рецепторов сосудов и коры надпочечников, уменьшают стимулирующее влияние на симпатическую иннервацию. Данные ЛС вызывают «острый» и «хронический» антигипертензивный эффект.

«Острый» эффект обусловлен снижением концентрации АТ II в циркуляторном русле и накоплением брадикинина в эндотелии сосудов, за счет чего снижается тонус гладких мышц сосудистой стенки и высвобождаются сосудорасширяющие факторы - окись азота и простагландин E₂. Это может привести к падению перфузионного давления в почках и увеличению продукции ренина, в результате развивается феномен «ускользания» уменьшения гипотензивного эффекта препарата в течении 7-10 суток. При дальнейшем приеме препарата снижается продукция альдостерона, усиливается выведение натрия и воды и антигипертензивное действие стабилизируется.

«Хронический» антигипертензивный эффект возникает при длительном приеме ЛС и характеризуется снижением выраженности гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки и миокарда, что способствует нормализации центральной и периферической гемодинамики.

Показаниями к назначению ИАПФ являются:

- АГ любой этиологии (в качестве монотерапии и в комбинации с другими ЛС);
- Купирование гипертонических кризов (каптопроил);
- ИБС;
- Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка;
- Диабетическая ангиопатия.

Нежелательные лекарственные реакции:

- Сухой кашель, развивающийся в результате повышенного

содержания брадикинина в бронхиальной ткани;

- Ортостатическая гипотензия у пациентов с высокой активностью РААС, а также при одновременном приеме диуретиков или других антигипертензивных ЛС;

- Ухудшение клубочковой фильтрации и других функций почек при длительном приеме препарата больными с сердечной недостаточностью;

- Гиперкалиемия при патологии почек;

- Головная боль, головокружение, утомляемость, слабость;

- Диспепсические расстройства, нарушение вкусовых ощущений, кожные реакции.

Характеристика основных препаратов

Каптоприл (капотен) имеет наименьшую продолжительность действия, но наиболее раннее наступление эффекта, что позволяет использовать его сублингвально для купирования гипертонических кризов (эффект наступает через 5-15 минут). В отличие от других препаратов данной группы каптоприл содержит SH-группу, которая с одной стороны определяет антиоксидантное действие и усиливает коронарный кровоток, повышает чувствительность тканей к инсулину, а с другой стороны способствует развитию протеинурии, холестаза, нейтропении. Прием каптоприла больными острым инфарктом миокарда достоверно снижает смертность, а длительный прием препарата снижает риск повторного инфаркта миокарда.

Эналаприл (ренитек, эднит, берлиприл) в печени трансформируется в активный метаболит эналаприлат. Он активнее каптоприла, действует до 24 часов. Препарат назначают в минимальных стартовых дозах у больных с высоким уровнем РААС или получающие диуретики. Побочные эффекты менее выражены по сравнению с каптоприлом.

Лизиноприл (диротон) активный метаболит эналаприла. При назначении препарата один раз в день стабильная концентрация в крови формируется к третьим суткам. Отмечается тенденция к кумуляции при почечной недостаточности. При приеме внутрь снижение АД отмечается через один час, при внутривенном введении препарата - через 15-30 минут, что позволяет использовать препарат для купирования гипертонических кризов.

Периндоприл (престариум) - пролекарство, в печени трансформируется в активный метаболит периндоприлат, обладающий высокой степенью связывания с ангиотензинпревращающим ферментом. Препарат снижает гипертрофию сосудистой стенки и миокарда.

Рамиприл (тритаце) в процессе биотрансформации превращается в активный метаболит рамиприлат, обладающий высоким сродством с ангиотензинпревращающим ферментом. Препарат имеет двойной путь элиминации (через почки и печень), из организма выводится медленно.

Трандолаприл (гоптен) в печени быстро превращается в трандоприлат, который обеспечивает ингибирование биосинтеза АТ II. Препарат является одним из наиболее эффективных ЛС данной группы. Благодаря высокой липофильности он легко проникает через тканевые барьеры и ингибирует ангиотензинпревращающий фермент как в эндотелии сосудов, так и в других органах - мишенях (почки, сердце, мозг). Ингибирующее действие превосходит эналаприл в 6-10 раз, эффект препарата сохраняется до 48 часов.

Фозиноприл (моноприл) является пролекарством. Содержит в структуре атом фосфора. В печени образуется активный метаболит фозиноприлат. Имеет двойной путь выведения, элиминируется в равной степени через почки и печень. При почечной недостаточности выведение фозиноприла через печень усиливается, а при печеночной недостаточно он в большей степени выводится почками, что позволяет назначать препарат в оптимальных дозах не требующих коррекции. Препарат имеет минимальные побочные эффекты.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

В организме существует независимый от ангиотензинпревращающего фермента путь образования АТ II из АТ I, который катализируется рядом медиаторов (катепсина G, плазминогена, химазы) в связи с этим особую актуальность приобретают блокаторы рецепторов АТ II. По механизму связывания с рецепторами препараты данной группы делятся на конкурентные (лозартан, эпросартан) и неконкурентные (валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан).

Антигипертензивное действие ЛС данной группы связано с прямым и косвенными эффектами препаратов. Прямой механизм действия связан с

блокированием АТ1 -рецепторов в результате чего уменьшается вызванная АТ II вазоконстрикция, снижается гидравлическое давление в почечных клубочках, уменьшается продукция альдостерона, вазопрессина, норадреналина. Косвенные механизмы фармакологических эффектов связаны с гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ1 -рецепторов. Эффекторные пептиды РААС вызывают стимуляцию АТ2- и АТХ- рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию, оказывая антипролиферативное действие и увеличивая экскрецию натрия почками. На фоне блокады АТ1 -рецепторов увеличивается эндотелийзависимый синтез и высвобождение окиси азота, что способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению пролиферации клеток.

Показаниями для назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II являются артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность. Препараты данной группы признаны одними из наиболее безопасных антигипертензивных средств. Основные побочные эффекты в виде головной боли, головокружения, астении, сухого кашля сравнимы с таковыми у плацебо.

Характеристика основных препаратов

Валсартан (диован) - один из наиболее изученных и эффективных препаратов данной группы. Биодоступность препарата составляет 23%, с белками плазмы связывается 94-97%. Выводится препарат в неизменном виде печенью и почками. Больным с хронической патологией данных органов не требуется коррекция дозы препарата. Назначают препарат в дозе 80-160 мг/сут, начало антигипертензивного действия отмечено через 2 ч после приема, максимум - 4-6 ч, продолжительность - более 24 ч. Валсартан обладает выраженным антигипертензивным действием, а также снижает концентрацию маркера воспаления и эндотелиальных нарушений - С-реактивного белка, оказывая нефропротективное действие. Валсартан снижает риск развития сахарного диабета, оказывает кардиопротективное действие, выражающееся в уменьшении коэффициента гипертрофии левого желудочка и улучшении его диастолической функции. Подтверждена эффективность валсартана у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией и у больных, рефрактерных к лечению препаратами других групп.

Лозартан (козаар) после приема внутрь карбоксилируется в кишечнике с образованием активного метаболита. Биодоступность препарата 33%, 92% лозартана связывается с белками, выводится печенью. Понижает АД благодаря уменьшению общего периферического сопротивления, снижает постнагрузку на сердце. Лозартан снижает концентрацию в крови альдостерона. У больных с почечной недостаточностью снижает выраженность протеинурии, нормализует скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, усиливает экскрецию мочевой кислоты, снижая ее концентрацию в крови и тканях.

Ирбесртан (апровель) имеет биодоступность 60-80%, 96% препарата связывается с белками, выводится печенью и почками. Максимальное действие после однократного приема развивается через 3-6 ч., устойчивый клинический эффект достигается через 1-2 недели от начала терапии.

Эпросартан (теветен) является селективным непептидным блокатором рецепторов АТ II. Препарат блокирует не только РААС, но и симпатoadреналовую систему, вызывая дополнительную вазодилатацию без рефлекторной тахикардии. Препарат практически не взаимодействует с другими препаратами так как не связывается цитохромом Р-450. После приема разовой дозы 300мг биодоступность составляет 13%, с белками плазмы связывается 98% препарата, терапевтический эффект развивается через 1-2 ч, практически не кумулируется в организме, выводится через кишечник и почками.

Телмисартан (микардис) длительно действующий блокатор рецепторов АТ II. После однократного приема действие препарата сохраняется 24-48ч. Биодоступность составляет 50%, имеет длительный период полуэлиминации - 20ч, выводится печенью, при нарушениях функции которой требуется коррекция дозы препарата.

Ингибиторы ренина

Механизм действия ингибитора ренина **Алискирена** связан с воздействием на активный сайт молекулы ренина, что блокирует связывание ренина с АТ, не образуются АТ I и АТ II. В качестве монотерапии препарат назначают при мягкой и умеренной АГ, гипотензивный эффект сохраняется до 24 ч. Комбинированная терапия в сочетании с ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами

медленных кальциевых каналов или диуретиками усиливает антигипертензивное действие препарата. Препарат при комбинированной терапии снижает концентрацию натрийуретического пептида в плазме крови, уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, оказывает нефропротективное действие.

β -адреноблокаторы

При лечении АГ и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы достаточно широко используются β -адреноблокаторы, которые делятся на следующие группы:

- Неселективные препараты, действующие на β_1 - и β_2 -адренорецепторы (пропранолол, надолол) и кардиоселективные - действующие на β_1 -адренорецепторы (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: блокирующие α - и β -адренорецепторы (лабеталол), блокирующие β - и α_1 -адренорецепторы (карведилол), блокирующие β - и стимулирующие α_2 -адренорецепторы (дилевалол), блокирующие β_1 -адренорецепторы и оказывающие прямой вазодилатирующий эффект (небиволол).

По признаку растворимости препараты могут быть разделены на: липофильные, гидрофильные и липо- и водорастворимые, что определяет их фармакокинетические характеристики.

Липофильные β -адреноблокаторы (бетаксоллол, карведилол, пропранолол, небиволол) хорошо всасываются в ЖКТ и связываются с белками плазмы. Подвергаются биотрансформации в печени, могут снижать печеночный кровоток, в связи, с чем удлиняется период их полувыведения, и требуется коррекция дозы препарата. Обычно назначают не реже 2-3 раз в сутки. Препараты проникают через гематоэнцефалический барьер, могут вызывать легкие депрессивные

расстройства.

Гидрофильные β -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол) всасываются в ЖКТ не полностью, экскретируются почками. Имеют более продолжительный период полувыведения и назначаются 1-3 раза в сутки. Период полувыведения увеличивается при заболеваниях почек, что требует коррекции дозы препаратов. Не вызывают депрессивных состояний.

Липо- и водорастворимые β -адреноблокаторы (бисопролол, пиндолол, целипролол) имеют два равнозначных пути элиминации - печеночный и почечный. Период полувыведения от 3 до 12 ч. Степень блокирующего эффекта возрастает с дозой препарата.

Фармакодинамика β -адреноблокаторов определяется уменьшением активности аденилатциклазы, снижением уровня кальция внутри клетки, снижением возбудимости клетки. Влияние препаратов на миокард связано с конкурентным механизмом с катехоламинами, в результате чего снижается частота сердечных сокращений (ЧСС), сократимость миокарда, потребность его в кислороде. Блокада β_2 -адренорецепторов сосудов сначала приводит к развитию вазоконстрикторного влияния α -адренорецепторов и повышению тонуса периферических сосудов, затем под воздействием ауторегуляторных реакций тонус сосудов возвращается к норме, что определяет долгосрочный гипотензивный эффект. Препараты повышают тонус бронхов, тонус нижнего сфинктера пищевода, усиливают моторику ЖКТ, расслабляют мышцу, выталкивающую мочу.

Показаниями к назначению β -адреноблокаторов является АГ с риском сердечно-сосудистых осложнений. Препараты снижают смертность, увеличивают продолжительность жизни у больных с АГ. Назначают в качестве монотерапии, так и в сочетании с диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов, α_1 -адреноблокаторами. Предпочтение отдается кардиоселективным препаратам и β -адреноблокаторам с прямым вазодилатирующим эффектом. Терапевтический эффект развивается через 3-4 недели после начала лечения, эффективность сохраняется независимо от физических и психоэмоциональных нагрузок.

Нежелательные лекарственные реакции:

Обусловленные блокадой β_2 -адренорецепторов:

- Бронхоспазм;
- Расстройства периферической сосудистой системы (похолодание конечностей и т.д.);
- Ухудшение церебрального кровотока;
- Возможность гипогликемического состояния у больных сахарным диабетом;
- Повышение концентрации холестерина в крови из-за антагонизма с адреналином, обладающим липолитическим действием.

Обусловленные блокадой β 1-адренорецепторов:

- Атриовентрикулярная блокада.

Обусловленные блокадой β 1- и β 2-адренорецепторов:

- Прямое влияние на ЦНС (жирорастворимые препараты);
- Постуральная гипотензия;
- Импотенция.

Характеристика основных препаратов Неселективные β -адреноблокаторы

Пропранолол (обзидан) - эталон ЛС данной группы. Обладает умеренной биодоступностью, 93% связывается с белками. Подвергается биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов. Принимают с интервалом 4-6 ч.

Надолол (коргард) имеет более длительный период действия, улучшает функцию почек, обладает антиангинальным эффектом, имеет менее выраженное кардиодепрессивное действие. Имеет умеренную биодоступность, длительный период полувыведения, эффективная концентрация достигается на 6-9 сутки, выводится почками.

Пиндолол (вискен) имеет высокую биодоступность, полностью всасывается в ЖКТ, период полувыведения составляет 3-4 ч. Выводится почками. В меньшей степени влияет на β 2-адренорецепторы, более безопасен при бронхоспазме и сахарном диабете.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы

Атенолол (теноретик) препарат без собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Обладает слабой

кардиоселективностью, лишен центрального побочного действия. Имеет умеренную биодоступность, период полувыведения 6-7 ч, возрастает при заболеваниях почек, что требует коррекции дозы.

Метопролол (беталок) обладает собственной симпатомиметической активностью. Биодоступность составляет 50%, подвергается метаболизму в печени, при циррозе печени биотрансформация замедляется. Обладает быстрым гипотензивным действием - АД снижается через 15 мин. Назначают при АГ и стенокардии.

Бисопролол (конкор) оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Не обладает собственной симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Обеспечивает снижение АД плавно на протяжении суток, при длительном приеме не вызывает толерантности. Применяется при АГ на фоне сахарного диабета, нарушении липидного обмена. Выводится почками и печенью.

Бетаксолол (локрен) препарат без собственной симпатомиметической активности. В высоких дозах оказывает мембраностабилизирующее действие. Хорошо всасывается в ЖКТ, имеет длительный период полувыведения. Подвергается биотрансформации в печени, выводится почками, назначают один раз в сутки.

Препараты с комбинированным механизмом действия

Лабеталол (трандат) неизбирательное β -адреноблокирующее действие сочетается с α -адреноблокирующим действием в соотношении 3:1. Препарат уменьшает общее периферическое сопротивление, снижает АД без влияния на сердечный выброс. При длительном применении снижает ЧСС, уменьшает продукцию ренина. Применяется на различных стадиях АГ.

Карведилол (дилатренд) - блокатор α_1 - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов. Отмечается снижение частоты и силы сердечных сокращений без резкой брадикардии, снижение проводимости за счет блокады β_1 -адренорецепторов. Блокада α_1 -адренорецепторов сопровождается расширением периферических сосудов. Блокада β_2 -адренорецепторов вызывает умеренное повышение тонуса бронхов, усиливает тонус и перистальтику кишечника. Среди побочных эффектов ортостатическая гипотензия, нарушение толерантности к глюкозе, боль в грудной клетке.

Небиволол (небилет) обладает высокой селективностью по отношению к β_1 -адренорецепторам, стимулирует образование окиси азота эндотелием сосудов, за счет чего отмечается вазодилатация. Назначают при АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Препараты данной группы классифицируются по химическому строению и продолжительности действия.

По химическому строению:

- Фенилалкиламины (верапамил) действуют преимущественно на сердце и в меньшей степени на сосуды;
- Бензотиазепины (дилтиазем) в равной степени действуют на сердце и сосуды;
- Дигидропиридины (нифедипин, амлодипин) преимущественно влияют на артериальные сосуды;
- Дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин) избирательно влияют на сосуды головного мозга.

По продолжительности действия:

- Короткодействующие препараты (верапамил, нифедипин, дилтиазем) Имеют неустойчивый эффект в результате суточного колебания концентрации;
- Длительно действующие препараты (изоптин SR 240, алтиазем PP, адалат SR, амлодипин).

Фармакодинамика блокаторов медленных кальциевых каналов связана с блоком L- и T-кальцийпроводящих каналов гладкомышечных клеток и снижением поступления в них кальция., в результате уменьшается сердечный выброс (фенилалкиламины и бензотиазепины), периферическое сопротивление артериол (дигидропиридины) и снижается АД. Фенилалкиламины и бензотиазепины нейтрализуют стимулирующее влияние катехоламинов на миокард за счет кардиодепрессивного действия, а дигидропиридины вызывают тахикардию и увеличивают потребность миокарда в кислороде. Препараты данной группы снижают тонус коронарных сосудов, увеличивают коронарный кровоток. Снижение тонуса артерий уменьшает постнагрузку на сердце. Описаны

кардиопротективные свойства этих препаратов, реализующиеся уменьшением повреждения митохондрий в кардиомиоцитах, увеличением концентрации АТФ, улучшением коллатералей в ишемизированных участках миокарда. Фенилалкиламины и бензотиазепины обладают противоаритмическим действием. Препараты снижают тонус почечных артерий, улучшают клубочковую фильтрацию и увеличивают выведение почками натрия. Назначают блокаторы медленных кальциевых каналов при АГ, ИБС, аритмиях, нарушениях мозгового кровообращения.

Нежелательные лекарственные реакции:

- Влияние на сосуды: головная боль, головокружение, сердцебиение;
- Влияние на сердце: снижение проводимости и силы сердечных сокращений (верапамил), брадикардия (верапамил, дилтиазем);
- Желудочно-кишечные расстройства.

Характеристика основных препаратов

Верапамил (изоптин) оказывает антиаритмическое, антиангинальное, гипотензивное действие, снижает потребность миокарда в кислороде путем уменьшения сократимости миокарда и ЧСС. Препарат вызывает расширение коронарных артерий, улучшает коронарный кровоток.

Дилтиазем обладает антиаритмической активностью, умеренно снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Назначают при АГ, для профилактики приступов стенокардии, наджелудочковых аритмий. Противопоказан при синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости.

Нифедипин (адалат, коринфар) снижает тонус коронарных и периферических сосудов и АД, увеличивает коронарный кровоток при атеросклеротическом поражении сосудов, снижает риск образования новых атеросклеротических бляшек, блокирует агрегацию тромбоцитов. При сублингвальном приеме гипотензивный эффект развивается через 5-10 мин, период полуэлиминации увеличивается у пожилых пациентов, препарат подвергается биотрансформации в печени, выводится почками. Назначения короткодействующих форм препарата приводит к риску колебания АД в течение суток, увеличивает потребность миокарда в кислороде, вызывает тахикардию, что ограничивает его применение у

больных с ИБС. Более эффективны препараты нифедипина второго поколения. *Адалат SL* - ретард форма с двухфазным высвобождением нифедипина, содержащая микрогранулы быстродействующей и медленно высвобождающейся лекарственных форм. Препарат сочетает быстрое начало действия и длительный терапевтический эффект. *Адалат GITS* - длительно действующая терапевтическая система, в двух слоях которой содержится препарат и полимерное осмотическое вещество. Действующее вещество препарат при контакте в водой в ЖКТ превращается в суспензию, которая выталкивается с постоянной скоростью через имеющееся в таблетке отверстие. Постоянная концентрация препарата в крови контролирует активность симпатoadреналовой системы, и уровень норадреналина в крови практически не изменяется.

Амлодипин (норваск) длительно действующий препарат с высокой биодоступностью, подвергается биотрансформации в печени, период полувыведения до 50 ч. Препарат может назначаться в качестве монотерапии или в сочетании с антиангинальными средствами при ИБС.

Фелодипин (плендил) обладает высокой вазоселективностью, в 7 раз активнее нифедипина. Оказывает умеренное диуретическое (натрийуретическое) действие, имеет низкую биодоступность. Латентный период при внутривенном пути введения 10-15 мин, при энтеральном - 45 мин.

α-адреноблокаторы

Блокаторы α-адренорецепторов в настоящее время применяются как средства дополнительной терапии к другим антигипертензивным препаратам. Различают неселективные α-адреноблокаторы (тропидифен, фентоламин) и селективные α₁-адреноблокаторы (празозин, доксазозин, теразозин). Более широкое применение нашли селективные препараты, механизм действия которых связан с блоком α₁-адренорецепторов, снижением системного сосудистого сопротивления, обратным развитием гипертрофии левого желудочка, улучшением липидного состава крови за счет повышения концентрации ЛПВП.

Характеристика основных препаратов

Празозин имеет хорошую биодоступность, 90% препарата связывается с белками плазмы, эффект от приема развивается через 2-3 ч и длится до 4-6 ч. Подвергается биотрансформации в печени,

преимущественно выводится через кишечник. Для празозина описан эффект «первой дозы», реализующийся резкой гипотензией в начале лечения, что требует назначения малых стартовых доз и прием препарата в положении лежа. Препарат вызывает также слабость, головокружение, головную боль.

Доксазозин (кардура) - длительно действующий селективный препарат, не имеет эффекта «первой дозы». Биодоступность составляет 65-70%, продолжительность действия 18-36 часов. Назначение препарата на ночь позволяет контролировать циркадный подъем АД в утренние часы. При длительном приеме снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди побочных эффектов: головокружение, слабость, сонливость, артериальная гипотония.

Фентоламин - неселективный α -адреноблокатор, применяемый для лечения АГ на фоне феохромоцитомы, сопровождающейся гиперпродукцией катехоламинов. Препарат применяют редко из-за выраженности побочных эффектов: ортостатической гипотензии, тахикардии, головокружения, слабости.

Гипотензивные средства центрального действия

Препараты данной группы в настоящее время назначаются как дополнительные средства для лечения АГ.

Характеристика основных препаратов

Клонидин (гемитон, клофелин) может применяться для лечения рефрактерной к терапии или злокачественной АГ. Препарат стимулирует α_2 -адрено- и 11 -рецепторы ядер солитарного тракта продолговатого мозга, что вызывает угнетение нейронов сосудодвигательного центра и снижению симпатической иннервации. Препарат снижает сердечный выброс и общее периферическое сопротивление сосудов. Гипотензивному действию может предшествовать кратковременная гипертензия за счет стимулирования α_2 -адренорецепторов сосудов. При прекращении приема препарата возможен синдром «отмены», проявляющийся резким повышением АД. Клонидин потенцирует действие седативных, психотропных средств.

Метилдопа (допегит) в организме превращается в активный

метаболит, который стимулирует α_2 -адренорецепторы солитарного тракта. Снижая активность сосудодвигательного центра, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и АД. Препарат увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Вызывает ряд побочных эффектов: сонливость, сухость во рту, задержку в организме натрия и воды, реже миокардит, агранулоцитоз.

Моксонидин (физиотенз) активирует II имидазолиновые рецепторы в ЦНС, за счет чего снижается активность сосудодвигательного центра и уменьшается периферическое сопротивление сосудов. Побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем у препаратов данной группы и проявляются утомляемостью, головной болью, головокружением, нарушением сна.

Вазодилататоры

Для лечения АГ используют артериолярные вазодилататоры (гидралазин, diazoxid, миноксидил) и препараты смешанного действия (натрия нитропруссид). Вазодилататоры с преимущественным влиянием на артерии снижают общее периферическое сопротивление сосудов, увеличивают активность симпатoadреналовой системы и секреции ренина, возникает задержка натрия и воды. Препараты смешанного генеза действуют как на артериолы, так и на венулы с уменьшением венозного возврата крови к сердцу.

Характеристика основных препаратов

Гидралазин имеет много побочных эффектов (тахикардия, боли в сердце, головная боль, покраснение лица, волчаночноподобный синдром), назначается редко только в виде готовых сочетаний препаратов (адельфан-эзидрекс).

Диазоксид механизм действия связан с активацией калиевых каналов, в результате гиперполяризации мембраны мышечных клеток снижается поступление внутрь ионов кальция, необходимых для поддержания сосудистого тонуса. Препарат при внутривенном введении назначают при гипертонических кризах. Среди побочных эффектов гипергликемия, задержка в организме натрия и воды, ишемия мозга и миокарда. Противопоказан при нарушении мозгового кровообращения, и

остром периоде инфаркта миокарда.

Миноксидил (регейн) активирует калиевые каналы, за счет чего расширяются артериолы, снижается общее периферическое сопротивление сосудов, снижается АД. Гипотензивное действие сохраняется до 24 ч. Среди побочных эффектов гирсутизм, задержка в организме натрия и воды.

Натрия нитропруссид смешанный атриовенозный вазодилататор. Гипотензивное действие связано с высвобождением из препарата окиси азота, которая расширяет сосуды. Препарат вызывает усиление ЧСС, не влияя на сердечный выброс при нормальной сократительной активности миокарда, при сниженной сократительной функции левого желудочка препарат увеличивает сердечный выброс. Натрия нитропруссид назначают при гипертонических кризах, при внутривенном введении эффект развивается через 1-5 мин.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) возникает в результате недостаточности кровообращения миокарда и развивающегося дефицита кислорода. Коронарное кровообращение нарушается в результате обструкции сосудов атеросклеротическими бляшками, при коронарospазме, дефиците эндогенных сосудорасширяющих факторов. Данные процессы сопровождаются несоответствием между поступлением кислорода к миокарду и ростом потребности в кислороде при интенсивных физических нагрузках, стрессовых состояниях, сопровождающихся ростом в крови уровня катехоламинов, оказывающих кардиотоксическое действие. ИБС протекает в следующих формах: стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть.

Фармакотерапия ишемической болезни сердца преследует две основные цели: улучшить прогноз и предупредить развитие инфаркта миокарда и внезапной смерти, уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии. Применяемые лекарственные средства должны либо уменьшить работу сердца и снизить потребность в кислороде, либо улучшить кровоснабжение миокарда. Лечение ИБС носит

комплексный характер.

В современных Европейских и национальных рекомендациях определен перечень лекарственных средств и подходы к их назначению при ИБС:

Лекарственные средства, улучшающие прогноз у больных стенокардией

Класс I

- Ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут - всем больным при отсутствии противопоказаний;
- Статины - всем больным с коронарной болезнью сердца;
- β -адреноблокаторы - больным с инфарктом миокарда в анамнезе или сердечной недостаточностью;
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина - больным с АГ, дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью.

Класс IIa

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина - больным со стенокардией, коронарной болезнью сердца;
- Клопидогрел как альтернатива ацетилсалициловой кислоте при противопоказаниях к ее применению при стабильной стенокардии;
- Статины - при высоком риске у больных с коронарной болезнью сердца.

Класс IIb

- Фибраты - при высокой концентрации триглицеридов у больных сахарным диабетом, низкой концентрации липопротеидов высокой плотности в крови.

Медикаментозное лечение, направленное на купирование симптомов

Класс I

- Короткодействующий нитроглицерин - купирование приступов стенокардии;
- β_1 -адреноблокаторы - оценить эффективность препаратов и титровать дозу до максимальной терапевтической;
- Блокаторы медленных кальциевых каналов, нитрат с

продолжительным действием - при низкой эффективности β 1-адреноблокаторов;

Класс Па

- Ингибитор I_f-каналов (ивабрадин) при плохой переносимости β -адреноблокаторов;

- Пролонгированный нитрат при неэффективности блокаторов медленных кальциевых каналов, в том числе в сочетании с β -адреноблокаторами.

- Класс Пб

- Препараты метаболического действия (триметазидин) в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы им при плохой переносимости.

Органические нитраты

С учетом химического строения органические нитраты классифицируют следующим образом:

- Нитроглицерин и его производные;
- Препараты изосорбида динитрата;
- Препараты изосорбида моонитрата;
- Производные нитрозопептона.

В зависимости от длительности действия выделяют препараты короткого и пролонгированного действия. Существуют особенности фармакокинетики препаратов данной группы. Нитроглицерин применяют сублингвально, местно или внутривенно с учетом низкой биодоступности при приеме внутрь. Изосорбида динитрат при приеме внутрь превращается в активный метаболит - изсорбида моонитрат.

Фармакодинамика органических нитратов определяется способностью вызывать периферическое расширение сосудов за счет прямого миотропного действия на гладкую мускулатуру сосудов. Органические нитраты взаимодействуют с сульфгидрильными группами эндогенных рецепторов, за счет чего снижается содержание сульфгидрильных групп на клеточной мембране гладких мышц сосудов.

В организме происходит отщепление от молекулы нитрата диоксида азота, превращающегося в оксид азота, повышающий активность

цитозольной гуанилатциклазы. Увеличивается концентрация цГМФ, снижается уровень кальция в цитоплазме мышечных клеток сосудов, происходит вазодилатация. Снижение венозного и артериального давления, уменьшение венозного возврата к сердцу приводит к уменьшению пред- и постнагрузки на сердце, снижается работа сердца и его потребность в кислороде. Органические нитраты уменьшают диастолическое напряжение стенки желудочков, улучшая кровоснабжение субэндокардиальной части миокарда, улучшают коллатеральное кровообращение, в результате улучшается кровоснабжение ишемизированных участков миокарда.

Критериями эффективности терапии являются снижение частоты и интенсивности приступов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение показателей при ЭКГ-мониторировании.

Нежелательные лекарственные реакции проявляются головной болью, которая носит давящий, распирающий характер, головокружением, рефлекторной тахикардией, снижением артериального давления. К органическим нитратам развивается толерантность. Обсуждается ряд гипотез развития толерантности:

- Истощение сульфгидрильных групп, уменьшение активности метаболизма нитратов, изменение активности гуанилатциклазы;
- Изменение чувствительности и плотности эндогенных «нитратных» рецепторов;
- Активация нейрогуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса или усиление элиминации препарата.
- Профилактика развития толерантности предполагает рациональное дозирование препаратов (увеличение дозы для восстановления эффекта, прием препарата непосредственно перед ожидаемой физической нагрузкой, прерывистый прием в течение суток с созданием перерыва на 10-12 ч, чередование нитратов с другими антиангинальными средствами, обеспечение «безнитратных дней») и использованием «корректоров» нитратов (ИАПФ, ацетилцистеина, метионина, блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков).

Наиболее широко используются препараты **нитроглицерина**. Препараты короткого действия назначают для купирования приступов стенокардии в виде сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей. Действие

нитроглицерина развивается через 2-3 мин и продолжается до 30 мин. Для предупреждения приступов стенокардии используют препараты нитроглицерина пролонгированного действия (сустак, тринитролонг, нитронг и т.д.). Эффект развивается через 10-15 мин и сохраняется 4-7 ч. Применяются пластыри с нитроглицерином, его рекомендуют использовать не более 12 ч с 12-ти часовым перерывом для снижения риска развития толерантности. К нитратам пролонгированного действия относят **изосорбида динитрат** (нитросорбид), **изосорбида мононитрат** (моночинкве) и **нитропентон** (эринит). Их эффективность меньше, чем у нитроглицерина. При приеме внутрь эффект развивается через 30 мин и продолжается в среднем 4-6 ч. Побочные эффекты у данных препаратов выражены в меньшей степени.

При развитии толерантности к нитратам может быть назначен **молсидомин** - препарат из группы сиднониминов. В результате метаболизма молсидомина образуется оксид азота, стимулирующий гуанилатциклазу, увеличивается концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), происходит вазодилатация, уменьшается преднагрузка на сердце, снижается потребность миокарда в кислороде. Препарат расширяет крупные коронарные сосуды, улучшает коллатеральное кровообращение, ингибирует раннюю фазу агрегации тромбоцитов, уменьшает выделение серотонина, тромбоксана и других факторов агрегации.

β-адреноблокаторы

Препараты данной группы достаточно широко применяются у пациентов с приступами стенокардии, перенесших инфаркт миокарда. β-адреноблокаторы уменьшают адренергическое влияние на сердце, повышая толерантность к физическим нагрузкам и уменьшая частоту и силу приступов стенокардии. При снижении ЧСС и сердечного выброса уменьшается потребность миокарда в кислороде. Гипотензивное действие β-адреноблокаторов также способствует разгрузке сердца. При ИБС назначаются как неселективные, так и селективные препараты. Препараты могут вызвать синдром отмены в связи с чем рекомендуется постепенное снижение дозы препаратов. Комбинированное назначение β-адреноблокаторов с органическими нитратами снижает выраженность побочных эффектов препаратов этих групп.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Механизм антиангинального действия блокаторов медленных кальциевых каналов определяется способностью расширять периферические и коронарные артерии, тем самым уменьшая постнагрузку и увеличивая доставку к миокарду кислорода. Фенилалкиламины вызывают отрицательные хроно- и инотропное действия, за счет чего снижается потребность миокарда в кислороде. Дигидропиридины в большей степени, чем другие БМКК устраняют коронаростаз, благодаря чему их считают препаратами выбора при вазоспастической стенокардии. Дигидропиридины могут применяться в составе комбинированной терапии с β -адреноблокаторами и органическими нитратами.

Ингибитор If-каналов

Ингибитор If-каналов **ивабрадин** (кораксан) быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность - около 40%, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Связь с белками - 70 %. В значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления в присутствии цитохрома P450 CYP3A4. Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (40% дозы исходного соединения). Метаболизм активного метаболита также происходит в присутствии цитохрома CYP3A4. Ивабрадин обладает низким сродством к ферменту CYP3A4. Эффективный период полувыведения - 11 ч. Выводится в виде метаболитов и неизменном виде (в незначительных количествах) с одинаковой скоростью почками (около 4%) и кишечником. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности концентрация в плазме крови ивабрадина и его активного метаболита увеличивается на 20%.

Механизм действия ивабрадина связан с блоком If-каналов клеток синусового узла, снижением ЧСС, уменьшением потребности миокарда в кислороде. Дозозависимо снижает ЧСС, что снижает риск развития тяжелой брадикардии. Применение ивабрадина снижает частоту

приступов, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Препарат может взаимодействовать с I_h -каналами сетчатки глаза, сходными с I_f -каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. Частичное ингибирование I_h -каналов ивабрадином вызывает фотопсию (преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля), например при быстрой смене освещенности. Развитие толерантности и синдрома «отмены» не отмечено. Препарат может быть назначен пациентам, у которых β -адреноблокаторы вызывают выраженные побочные эффекты. Нежелательные лекарственные реакции проявляются нарушением зрения, брадикардией, головной болью, головокружением, мышечными спазмами. Препарат из-за опасности брадикардии с осторожностью назначают с БМКК, с лекарственными средствами, удлиняющими интервал Q-T (хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон).

Препараты метаболического действия

Триметазидин (предуктал) непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатина. В условиях ацидоза нормализует функционирование мембранных ионных каналов, препятствует накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия.

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и повышенное содержание фосфатов, обусловленные ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход креатинфосфокиназы из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

При стенокардии сокращает частоту приступов (уменьшается потребление нитратов), через 2 недели лечения повышается толерантность к физической нагрузке, снижаются перепады АД. Улучшает слух и результаты вестибулярных проб у пациентов с патологией ЛОР-органов, уменьшает головокружение и шум в ушах. При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки глаза. Нежелательные лекарственные реакции проявляются в виде кожных аллергических реакций, редко - тошнотой, рвотой.

Средства, избирательно ингибирующие синтез холестерина (статины)

К данной группе препаратов относят биогенные вещества, полученные из культур плесневых грибов (**ловастатин, мевастатин**), полусинтетические (**симвастатин, правастатин**) и синтетические (**флувастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин**) препараты. Ловастатин и симвастатин - пролекарства, из которых в печени образуются активные метаболиты. Для правастатина и синтетических статинов дополнительной активации не требуется. Период полувыведения определяет эффективность препаратов, так аторвастатин и розувастатин имеют период полувыведения 12 ч, и проявляют самую высокую активность по снижению концентрации холестерина и липопротеидов низкой плотности. Механизм действия препаратов данной группы обусловлен угнетением активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А редуктазы, определяющего ранний синтез холестерина. В результате концентрация холестерина в клетках печени снижается и на несколько часов в них увеличивается синтез холестерина, что сопровождается увеличением количества специфических рецепторов на мембране, которые связывают холестерин и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, уменьшая их содержание в плазме крови. Двукратное повышение дозы статинов только на 6% увеличивает эффект по снижению уровня липидов.

В последние годы изучаются влияние статинов на сосуды, проявляющееся в улучшении функции эпителия, подавлению воспалительного процесса, повышению стабильности атеросклеротической бляшки, снижением тромбообразования.

Назначают статины 1 раз в сутки вечером, так в ночное время синтез холестерина протекает особенно активно.

Наиболее изучен опыт применения **аторвастатина** и **розувастатина**. Большинство статинов метаболизируются за счет ферментной системы цитохрома Р-450 как в печени, так и в стенке кишечника, при этом могут участвовать разные изоэнзимы Р-450. Правастатин претерпевает другой путь биотрансформации - цитозольное сульфатирование в печени при участии сульфотрансферазы.

Биодоступность розувастатина 20%. Примерно 90% от введенной дозы связывается плазменными белками (альбуминами). Период полувыведения его составляет 19 часов. Розувастатин назначается в дозах 5-40 мг в сутки. Максимальный терапевтический эффект развивается в течение 3 недель.

Целевые уровни ЛПНП составляют 3,0 ммоль/л у здоровых лиц, 2,5 ммоль/л у лиц высокого сердечно-сосудистого риска, менее 1,5-1,8 ммоль/л у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска. При невозможности достичь целевого уровня рекомендуется снижение уровня ЛПНП на 50% и более, что позволит двукратно снизить риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Доказана возможность стабилизации и уплотнения атеросклеротической бляшки, что возможно лишь при существенном снижении ХС ЛПНП (на 50% и более). Этой цели можно достичь лишь при использовании высоких доз наиболее эффективных статинов: розувастатина (20–40 мг/сут) или аторвастатина (40–80 мг/сут). Розувастатин в дозе 10 мг снижает ЛПНП на 46%, в дозе 40 мг – на 55%. Аторвастатин в максимальных дозах 40 и 80 мг снижает ЛПНП, соответственно на 46 и 51%.

Нежелательные лекарственные реакции на статины возникают редко. Могут проявляться повышением уровня трансаминаз без нарушения функции печени, мышечной креатинфосфокиназы, что сопровождается миалгией, миопатией и крайне редко повреждением мышечной ткани (рабдомиолиз). Риск рабдомиолиза возрастает при одновременном приеме статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами. Сахарный диабет развивается при приеме высоких доз статинов в течение 4 лет и более с частотой 1 на 254 пациентов. На 1 случай развития сахарного диабета в группах высокого и очень высокого

риска спасается 6 жизней от осложнений ИБС. Статины рекомендуются для лечения стеатоза печени.

Производные фиброевой кислоты (фибраты)

В настоящее время выделяют два поколения фибратов: **клофибрат** (I поколение), **фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат, гемифиброзил** (II поколение). Механизм гипохолестеринемического действия фибратов заключается в усилении липолиза и выведении из плазмы атерогенных липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза аполипопротеина СIII.

При длительном приеме фибратов включаются дополнительные механизмы антиатеросклеротического действия: повышается концентрация липопротеидов высокой плотности, уплотняется атеросклеротическая бляшка и улучшаются реологические свойства крови. Фибраты являются агонистатами подкласса ядерных рецепторов, содержащих набор ферментов, активация которых усиливает в ядре клетки процессы, регулирующие синтез функционально важных белков системы липопротеидов. Происходит активация постгепариновой и печеночной липопротеидлипаз, которые катализируют триглицериды. Препараты данной группы принимают 1-2 раза в сутки преимущественно в утренние часы, так как в это время происходит интенсивный синтез триглицеридов. Применение фибратов способно снизить триглицериды на 20-50%, повысить липопротеиды высокой плотности, обладающие антиатерогенным действием, на 10-15% но снизить ЛПНП только на 10-15%, вследствие чего их антиатерогенное действие явни ниже, чем у статинов.

Нежелательные лекарственные реакции проявляются диспепсическими расстройствами кожными высыпаниями, реже отмечаются холестаза, миозиты, лейкопения. При сочетании фибратов со статинами возрастает риск развития миопатий.

Эзетимиб

Эзетимиб (эзетрол) ингибитор селективной абсорбции холестерина в тонкой кишке). Назначается в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При монотерапии этот препарат снижает уровень холестерина ЛПНП на 18-22%. При комбинации низкосредних доз симвастатина с 10 мг эзетимиба удается

получить холестеринснижающий эффект, составляющий 46%. Эзетимиб применяется в комбинации со статинами для достижения целевого уровня ЛПНП, Разработан комбинированный препарат инеджи, содержащий 10 мг эзетимиба и 10 мг, 20 мг, 40 или 80 мг симвастатина.

Ингибиторы PCSK9

Это моноклональные антитела, нарушающие связывание PCSK9 с рецептором ЛПНП, которые являются главными рецепторами, выводящими из системного кровотока циркулирующие ЛПНП. Поэтому не происходит разрушение рецепторов и в результате этого снижается холестерин ЛПНП на 56-70%. Ингибиторы PCSK9 также снижают концентрацию липопротеина а, имеющего также Эволокумаб (репата) применяют два раза в месяц в дозировке 140 мг или ежемесячно в дозировке 420 мг подкожно. Алирокумаб применяют в дозе 75 или 150 мг в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 нед.

Назначают ингибиторы PCSK9 при непереносимости статинов, невозможности достичь целевого уровня липидов, у людей с семейной гиперхолестеринемией. Могут применяться в комбинации со статинами.

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота наиболее широко применяемый дезагрегант при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм препарата обусловлен торможением агрегации тромбоцитов за счет подавления активности циклооксигеназы 1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана А2. Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты реализуется при назначении дозы 75-375 мг/сут, и сохраняется длительно до 5-7 сут. Ацетилсалициловая кислота быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 20-30 мин. Препарат подвергается биотрансформации в печени путем гидролиза с участием карбоксиэстераз, выводится почками. С целью снижения раздражающего действия на слизистую желудка разработаны кишечнорастворимые лекарственные формы (Тромбо АСС, Аспирин-кардио).

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Причины сердечных аритмий разнообразны. Они связаны с ишемией миокарда, пороками сердца, электролитными нарушениями, изменениями кислотно-основного состояния, интоксикацией химическими веществами, нарушениями иннервации сердца, эндокринными и инфекционными заболеваниями.

Электрические свойства клеток миокарда определяются потенциалом действия, который возникает в результате изменения активности ионных каналов. Выделяют следующие фазы потенциала действия:

- фаза 0 - быстрая деполяризация клеточной мембраны, обусловленная входящим током ионов натрия через специфические натриевые каналы. Последовательная активация соседних клеток сердца определяет скорость распространения импульса в миокарде;
- фаза 1 - короткий начальный период реполяризации, вызванный выходящим из клеток током ионов калия;
- фаза 2 - период медленной реполяризации, 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 рефрактерна к различным стимулам;
- фаза 4 - потенциал покоя (медленная диастолическая деполяризация), характеризующаяся восстановлением концентраций ионов по обе стороны клеточной мембраны.

Нарушения сердечного ритма обусловлены изменениями автоматизма и проводимости проводящей системы и мышечных клеток сердца. Изменения автоматизма связаны с нарушением генерации импульса в физиологическом водителе ритма или с возникновением эктопических очагов возбуждения нервного импульса. При развитии аритмий большое значение имеет продолжительность эффективного рефрактерного периода, который характеризуется минимальным временным интервалом между двумя стимулами, вызывающими распространяющееся возбуждение. При его уменьшении возрастает

вероятность проведения более частых импульсов и экстрасистол. Нарушение проводимости проявляется в разных степенях блокады проведения по проводящей системе сердца.

На сердечный ритм влияет активность адренергической и холинергической иннервации сердца. Нейрогенная стимуляция β_1 -адренорецепторов сердца ускоряет диастолическую деполяризацию (фаза 4), за счет чего учащается ритм сердца. Улучшение проводимости в физиологических водителях ритма укорачивает реполяризацию и продолжительность потенциала действия - формируется аритмия. Аритмии возникают и в результате стимулирования адренорецепторов сердца катехоламинами при их избыточной концентрации в крови. Под влиянием холинергической иннервации автоматизм физиологических водителей ритма снижается, ритм сердечных сокращений урежается. Проводимость в предсердно-желудочковом узле ухудшается, эффективный рефрактерный период удлиняется, и может развиваться предсердно-желудочковый блок.

Клинические 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). Ведущим методом диагностики аритмий является ЭКГ, с помощью которого можно установить локализацию источника аритмий, ЧСС, предположить механизм развития нарушения ритма. Для диагностики аритмий используют и методы, основанные на регистрации электрической активности сердца. К ним можно отнести мониторинг ЭКГ по Холтеру, регистрацию ЭКГ во время тестов с физической нагрузкой, инвазивные внутрисердечные исследования, методы программируемой стимуляции предсердий или желудочков.

Механизм действия антиаритмических препаратов обусловлен их воздействием на ионные каналы и каналы, участвующие в формировании потенциала действия, рецепторы эфферентной иннервации сердца.

Класс I. Блокаторы натриевых каналов

Подгруппа IA. Препараты данной подгруппы блокируя натриевые каналы, вызывают замедление скорости деполяризации. Данные

лекарственные средства частично блокируют и калиевые каналы, что приводит к удлинению реполяризации. Изменения потенциала действия характеризуется замедлением скорости распространения импульса, увеличению эффективного рефрактерного периода. Препараты эффективны как при предсердных, так и при желудочковых аритмиях.

Хинидина сульфат при приеме внутрь имеет биодоступность 70-80%, при внутримышечном введении - 85-90%, 60-90% препарата связываются с белками. В органах концентрация в 20-30 раз больше концентрации в крови. Метаболизм происходит в печени, элиминируется преимущественно с мочой, частично с желчью. Препарат действует на все отделы сердца. Эффективен при аритмиях, связанных с нарушением автоматизма и проводимости (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная мерцательная аритмия, предсердная и желудочковая экстрасистолии). Хинидина сульфат увеличивает длительность реполяризации, потенциала действия и эффективного рефрактерного периода, снижает проводимость, угнетает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце, снижает адренергическое влияние. Препарат может вызвать заметное снижение сократимости миокарда. При применении хинидина сульфата могут возникнуть нежелательные лекарственные реакции в виде диспепсических расстройств, нарушения зрения, головной боли, а также сердечно-сосудистые расстройства (артериальная гипотония, синусовая брадикардия, предсердно-желудочковый и межжелудочковый блоки).

Новокаинамид (прокаинамид) по фармакологическим свойствам близок к хинидину. Биодоступность препарата 85%, при энтеральном введении максимальная концентрация в крови достигается через 1ч, при парентеральном - через 15-30 мин. Новокаинамид подвергается ацетилированию в печени с образованием активных метаболитов, основная часть препарата элиминируется почками. Препарат характеризуется умеренной ваголитической активностью, уменьшает симпатическое влияние на сердце, в меньшей степени чем хинидин снижает сократимость миокарда. Назначают новокаинамид при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Нежелательные лекарственные реакции проявляются диспепсическими реакциями, снижением АД за счет ганглиоблокирующего действия препарата,

аритмогенным действием, нарушением проводимости.

Подгруппа IV. Механизм действия препаратов данной подгруппы связан с умеренной способностью блокировать натриевые каналы в условиях ишемии или при высокой ЧСС. Блокируется входение ионов натрия в 4 фазу потенциала действия и увеличивается проницаемость мембран для ионов калия в 3 фазу, за счет чего снижается длительность реполяризации, укорачиваются потенциал действия и эффективный рефрактерный период, снижается автоматизм эктопических очагов в желудочках. Не влияют на проводимость и сократительную способность миокарда.

Лидокаин (ксикаин, ксилокаин) вводят внутривенно, терапевтический эффект сохраняется 10-20 мин. Подвергается биотрансформации в печени, выводится мочой. Препарат оказывает угнетающее влияние на автоматизм в волокнах Пуркинью, мышце желудочков (снижает скорость 4 фазы потенциала действия), подавляет эктопические очаги возбуждения. Препарат практически не влияет на сократимость миокарда. Применяют лидокаин при желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии при остром инфаркте миокарда. Среди нежелательных лекарственных реакций тошнота, парестезии.

Дифенин (фенитоин) - противоэпилептическое средство с выраженной антиаритмической активностью. Препарат медленно всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в крови достигается через 8 ч, подвергается биотрансформации в печени, выводится с желчью и почками. Препарат уменьшает скорость 4 фазы, подавляет автоматизм волокон Пуркинью. Укорачивает потенциал действия в большей степени, чем эффективный рефрактерный период. На сократительную способность миокарда и АД практически не влияет. Применяют препарат при желудочковых аритмиях, в том числе при интоксикации сердечными гликозидами. Среди нежелательных лекарственных реакций тошнота, расстройства сна, головокружение, нистагм.

Подгруппа IC. Препараты данной подгруппы активно блокируют натриевые каналы, оказывают выраженное влияние на скорость деполяризации, угнетают автоматизм, преимущественно в волокнах Гиса-Пуркинью и желудочках.

Лаптаконитина гидробромид (аллапинин) оказывает мембраностабилизирующее действие, вызывает замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерные периоды в предсердиях и желудочках, не влияет на продолжительность интервала QT, проводимость по атриовентрикулярному узлу, ЧСС и АД, сократимость миокарда (при отсутствии явлений сердечной недостаточности). Оказывает умеренное спазмолитическое, коронарорасширяющее, холинолитическое и седативное действие. Биодоступность составляет 39% — подвергается интенсивной пресистемной биотрансформации. При в/в введении и приеме внутрь период полувыведения — 1–1,2 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Один из трех основных метаболитов понижает АД. При приеме внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 4–5 ч и продолжается 8 ч и более. В условиях в/в введения антиаритмическое действие проявляется через 15–20 мин и длится 6–8 ч (с максимумом через 2 ч). Удлинение периода полувыведения отмечено при длительном применении, почечной недостаточности (в 2–3 раза), циррозе печени (в 3–10 раз). Назначают препарат при наджелудочковых и желудочковых аритмиях. Среди нежелательных лекарственных реакций головная боль, головокружение, аритмогенное действие, диплопия.

Пропафенон (ритмонорм) блокирует натриевые каналы, обладает β -адреноблокирующим действием, умеренно угнетает кальциевые каналы. Препарат угнетает автоматизм синоатриального узла и эктопических очагов, снижает проводимость в атриовентрикулярном узле, предсердиях, желудочках, в волокнах Гиса-Пуркинье. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность не превышает 50%. Латентный период -30 мин, максимальный эффект развивается через 3 ч, длительность действия 4-8 ч. Выделяют пациентов с быстрым и медленным метаболизмом препарата, в первой группе период полуэлиминации составляет 5,5 ч, а во второй - 17,2ч. Применяют пропафенон для купирования пароксизмов и поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях. Среди нежелательных лекарственных реакций тошнота, рвота, слабость, утомляемость, головная боль.

Класс II. β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы обладают способностью блокировать влияние катехоламинов на развитие потенциала действия. Они уменьшают ток ионов натрия в 0 и 4 фазы потенциала действия, снижают активность синусового узла и эктопических очагов. Большинство препаратов данной группы уменьшают ЧСС, снижают синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость, увеличивают рефрактерность атриовентрикулярного узла. Антиаритмический эффект развивается при назначении небольших доз препарата, при увеличении дозы возникают антиангинальный и гипотензивный эффекты. Наиболее выраженный антиаритмический эффект отмечается у неселективных β -адреноблокаторов. Широко применяется в медицинской практике **анаприлин** (пропранолол, индерал). Его антиаритмическая активность связана с блокадой β -адренорецепторов, устранением влияния на сердце адренергической иннервации и циркулирующего в крови адреналина. При этом подавляется активность синусового узла и эктопических очагов возбуждения. Анаприлин урежает сердечный ритм, увеличивает эффективный рефрактерный период, уменьшает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле и снижает возбудимость. Препарат снижает сократимость миокарда и работу сердца. В качестве антиаритмических средств применяют и кардиоселективные β -адреноблокаторы (талинолол, атенолол, метопролол), а также β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол). Достоинством окспренолола является способность в меньшей степени угнетать сократимость миокарда. Препараты данной группы показаны при синусовой тахикардии, предсердной пароксизмальной тахикардии, мерцании и трепетании предсердий, тахикардии, провоцируемой физическими нагрузками. Среди нежелательных лекарственных реакций брадикардия, атриовентрикулярная блокада, артериальная гипотония, бронхоспазм.

Класс III. Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия)

Препараты данной группы блокируют калиевые каналы, замедляют

калиевый ток, что приводит к увеличению продолжительности реполяризации. Блокаторы калиевых каналов незначительно влияют на скорость деполяризации и проведение импульса, но увеличивают рефрактерные периоды в предсердиях и желудочках. Назначают препараты данной группы при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях.

Амиодарон (кордарон) относится к III классу, хотя имеет свойства антиаритмических препаратов всех четырех классов. Основной электрофизиологический эффект амиодарона заключается в удлинении потенциала действия и, следовательно, рефрактерного периода в связи с блокадой калиевых каналов. Амиодарон проявляет свойства III класса во всех сердечных тканях. После начала лечения амиодароном увеличение рефрактерности происходит не сразу. Она возрастает постепенно в течение нагрузочного периода. Соответственно эффект амиодарона может достигать максимума только через несколько недель. При внутривенном введении препарата рефрактерность изменяется незначительно.

Кроме калийблокирующего действия, препарат вызывает умеренно выраженную блокаду натриевых каналов (эффект I класса), неконкурентную адренергическую блокаду (эффект II класса) и в некоторой степени – блокаду кальциевых каналов (эффект IV класса). После всасывания амиодарону присуща сложная форма распределения, которую можно разделить на три части:

- Внутрисосудистое пространство, заполняющееся при агрессивном нагрузочном режиме в течение 24 часов;
- Периферическая часть – большинство органов и тканей - заполняется в течение 5-7 дней при обычном режиме нагрузки амиодароном;
- Глубокая часть – жировая ткань и органы с высоким содержанием жира.
- Вследствие обширности этой части препарат имеет огромный объем распределения, во много раз превышающий объем тела – до 500 литров. После окончания приема амиодарона жиросодержащие ткани продолжают выделять его в сыворотку крови в течение нескольких недель или даже месяцев. Амиодарон метаболизируется в печени до дезэтиламиодарона (ДЭА), обладающего идентичными электрофизиологическими свойствами.

Только незначительное количество амиодарона и ДЭА выводятся из организма с мочой или калом; но в основном амиодарон накапливается, а не экскретируется. В действительности же основным способом его удаления из организма может быть постепенное и естественное отторжение эпителиальных клеток, содержащих амиодарон. В этой связи период полувыведения амиодарона составляет от 2 недель до 3 месяцев. Препарат имеет различные нежелательные лекарственные реакции:

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* синусовая брадикардия (рефрактерная к м-холиноблокаторам), атриовентрикулярная блокада, при длительном применении - прогрессирование ХСН, желудочковая аритмия типа "пируэт", усиление существующей аритмии или ее возникновение, при парентеральном применении - снижение АД;

- *Со стороны эндокринной системы:* развитие гипо- или гипертиреозидизма, связанные с влиянием на метаболизм щитовидной железы;

- *Со стороны дыхательной системы:* при длительном применении - кашель, одышка, интерстициальная пневмония или альвеолит, фиброз легких, плеврит, при парентеральном применении - бронхоспазм, апноэ (у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью);

- *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, снижение аппетита, притупление или потеря вкусовых ощущений, ощущение тяжести в эпигастрии, боль в животе, запоры, метеоризм, диарея, редко - повышение активности печеночных трансаминаз, при длительном применении - токсический гепатит, холестаза, желтуха, цирроз печени;

- *Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:* головная боль, слабость, головокружение, депрессия, ощущение усталости, парестезии, слуховые галлюцинации, при длительном применении - периферическая невропатия, тремор, нарушение памяти, сна, экстрапирамидные проявления, атаксия, неврит зрительного нерва, при парентеральном применении - внутричерепная гипертензия;

- *Со стороны органов чувств:* отложение липофусцина в эпителии роговицы (если отложения значительные и частично заполняют зрачок - жалобы на светящиеся точки или пелену перед глазами при ярком свете), микроотслойка сетчатки;

- *Со стороны системы кроветворения:* тромбоцитопения,

гемолитическая и апластическая анемия;

- *Дерматологические реакции:* кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, алопеция, редко - серо-голубое окрашивание кожных покровов.

Соталол (соталекс) - антиаритмическое средство смешенного типа (II/III классов). Является смесью изомеров: L-изомер обладает неселективной β -адреноблокирующей активностью, d -изомер блокирует калиевые каналы. Блокируя калиевые каналы и β_1, β_2 -адренорецепторы, препарат пролонгирует процесс реполяризации, угнетает автоматизм синоатриального узла, снижает проводимость и увеличивает рефрактерный период в атриовентрикулярном узле, уменьшает ЧСС. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ, имеет биодоступность -90-100%. Период полуэлиминации составляет 15 ч, выводится преимущественно почками. Применяют препарат при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях, пароксизмальной форме мерцания предсердий. Среди нежелательных лекарственных реакций аритмогенность, синусовая брадикардия, снижение сократимости миокарда, диспноэ, утомляемость.

Дофетилид (тикозин) обладает избирательным и выраженным блокирующим влиянием на калиевые каналы сердца. Пролонгирует эффективный рефрактерный период, удлиняет реполяризацию и соответственно увеличивает продолжительность потенциала действия. Оказывает умеренное отрицательное хронотропное действие. Препарат не влияет на системную гемодинамику, не снижает сократимость миокарда. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность - 90%, максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 ч, стабильная концентрация - через 2-3 дня, период полуэлиминации -10 ч. Препарат частично метаболизируется в печени, выделяется преимущественно почками. Применяют дофетилид при суправентрикулярных аритмиях. Среди нежелательных лекарственных реакций развитие желудочковых тахиаритмий, возможна брадикардия, головная боль, головокружение.

Класс IV. Блокаторы медленных кальциевых каналов

Основное действие блокаторов кальциевых каналов проявляется в угнетении входящего медленного кальциевого тока, обусловленном

преимущественно блоком потенциалзависимых кальциевых каналов. Последние открываются при деполяризации клеточных мембран. Препараты вызывают угнетение проводимости и увеличение эффективного рефрактерного периода в предсердно-желудочковом узле. Благодаря данному эффекту блокаторы кальциевых каналов препятствуют поступлению к желудочкам сердца стимулов чрезмерно высокой частоты, что нормализует их деятельность. Препараты подавляют автоматизм синусно-предсердного узла, снижая скорость диастолической деполяризации (фаза 4). Угнетение тока ионов кальция в мышечные клетки проявляется и в снижении сократимости миокарда и расширении коронарных сосудов.

Верапамил (изоптин) хорошо всасывается при приеме внутрь, но обладает низкой биодоступностью. Биотрансформация происходит в печени путем N-деалкилирования и O-деметиления. Период полуэлиминации составляет 2,5-7,5 ч после однократного приема и 4,5 - 12 ч при повторном введении, что связано с угнетением ферментных систем печени. Выводится почками. Препарат назначают при предсердных и наджелудочковых аритмиях. Нежелательные лекарственные реакции проявляются атриовентрикулярной блокадой, артериальной гипотензией, головной болью, головокружением, диспепсическими расстройствами.

Разные средства, обладающие противоаритмической активностью.

Аденозина фосфат - эндогенное биологически активное вещество, принимающее участие в различных метаболических процессах в организме. При внутривенном введении захватывается эритроцитами и эндотелиальными клетками сосудов. В организме окисляется до инозина и аденозинмонофосфата. Действует очень коротковременно, период полувыведения – 10 с. Препарат замедляет атриовентрикулярную проводимость, увеличивает рефрактерный период, понижает автоматизм синусового узла. Назначают для купирования приступов наджелудочковой тахикардии. Среди нежелательных лекарственных реакций покраснение кожи лица, нарушение дыхания, кратковременный атриовентрикулярный блок.

Препараты калия (панангин, аспаркам, калия хлорид) вызывают торможение медленной спонтанной диастолической деполяризации, снижают скорость проведения импульса в сердечных клетках. Препараты калия корректируют гипокалиемию, которая может вызывать нарушения ритма. В малых концентрациях ионы калия расширяют коронарные сосуды, в больших - суживают их. Из ЖКТ всасываются быстро и полно, выделяются почками. При передозировке возникают парестезии, диспепсические расстройства, угнетение предсердно-желудочковой проводимости вплоть до полного блока, нарушение функции почек.

Сердечные гликозиды - стероидные кардиотонические соединения растительного происхождения, содержащие в своей структуре сахара (гликон) и несахаристую (агликон) части. Препараты оказывают положительное инотропное действие за счет угнетения Na⁺, K⁺-АТФазы, что способствует увеличению в кардиомиоцитах концентрации натрия, снижению - калия и активации системы обмена натрий-кальций. Повышение концентрации кальция в цитоплазме и реализует положительное инотропное действие. Повышение скорости и силы сердечных сокращений происходит без увеличения потребности миокарда в кислороде. 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 атриовентрикулярной проводимости. Увеличение продолжительности диастолы оказывает положительное влияние на процессы кровенаполнения желудочков сердца и кровоснабжение миокарда. При внутривенном введении препараты могут вызывать вазоспастический эффект, который может сопровождаться повышением АД. Препараты данной группы оказывают прямое влияние на реабсорбцию натрия, улучшают почечную гемодинамику.

По фармакокинетическим свойствам сердечные гликозиды делят на неполярные (жирорастворимые) и полярные (водорастворимые) препараты. Неполярные сердечные гликозиды (дигитоксин, дигоксин, ланатозид Ц) хорошо всасываются в кишечнике, прочно связываются с альбуминами, что обусловлено наличием у них латентного периода. Препараты кумулируются в организме, за счет особенностей трансформации, которая протекает в два

этапа: метаболическая трансформация с участием микросомальных ферментов и последующая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Выводятся препараты с желчью. Полярные гликозиды (строфантин К, коргликон) плохо всасываются в ЖКТ, и вводят их парентерально. Назначают для лечения острой сердечной недостаточности, купирования нарушений сердечного ритма в виде мерцания предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Токсическое действие сердечных гликозидов связано с их способностью кумулироваться в организме. В основе механизма гликозидной интоксикации лежат угнетения мембранной Na-, K-АТФазы кардиомиоцитов и нейронов, и накопление в клетках ионов кальция. Усиливают токсический эффект катехоламины, которые под воздействием сердечных гликозидов освобождаются из тканевых депо. Интоксикация проявляется изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение сердечного ритма, проводимости, изменениями на ЭКГ - корытообразная депрессия сегмента S-T). Кардиальные симптомы интоксикации проявляются любыми аритмиями, в том числе желудочковой экстрасистолией (бигеминия, тригеминия), наджелудочковой аритмией, мерцанием предсердий. Возможно развитие нескольких видов аритмий одновременно. Экстракардиальные нарушения проявляются нарушениями со стороны ЦНС (головная боль, утомляемость, беспокойство, бессонница), органов зрения (ксантопсия, фотофобия, выпадение полей зрения), диспепсическими расстройствами. При начальных проявлениях дигиталисной интоксикации достаточно отменить или снизить дозу сердечных гликозидов. При тяжелом течении используют препараты нормализующие ритм (дифенин, лидокаин, амиодарон). С целью повышения концентрации ионов калия в кардиомиоцитах показано применение препаратов калия. Может быть назначен унитиол, реактивирующий транспортную АТФазу клеток миокарда, ингибированную гликозидами. Назначаются препараты, связывающие ионы кальция и понижающие их содержание в сыворотке крови (динатриевая соль ЭДТА, динатрия эдетат, блокаторы медленных кальциевых каналов). В качестве антидотов могут быть использованы моноклональные антитела (дигибид, диготоксоза), нейтрализующие гликозиды.

Дигоксин - наиболее широко применяемый сердечный гликозид, что

объясняется его биодоступностью, легкостью применения. Всасывание из ЖКТ может быть различным и составляет 70-80% принятой дозы. Всасывание зависит от моторики ЖКТ, лекарственной формы, сопутствующего приема пищи, от взаимодействия с другими лекарственными средствами. Биодоступность 60-80%. При нормальной кислотности желудочного сока разрушается незначительное количество дигоксина, при гиперацидных состояниях может разрушаться большее его количество. Для полной абсорбции требуется достаточная экспозиция в кишечнике: при снижении моторики ЖКТ биодоступность максимальная, при усиленной перистальтике - минимальная. Способность накапливаться в тканях (кумуляировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью фармакодинамического эффекта и концентрацией его в плазме крови. Максимальная концентрация дигоксина в плазме крови достигается через 1-2 ч. Связь с белками плазмы крови составляет 25%. Метаболизируется в печени. Дигоксин выводится преимущественно почками (60-80% в неизменном виде). Период полуэлиминации составляет около 40 ч. Выведение определяется функцией почек. Интенсивность почечного выведения определяется величиной клубочковой фильтрации. При незначительной хронической почечной недостаточности снижение почечного выведения дигоксина компенсируется за счет печеночного метаболизма дигоксина до неактивных метаболитов. При печеночной недостаточности компенсация происходит за счет усиления почечного выведения дигоксина. С целью контроля за интоксикацией необходимо проверять концентрацию дигоксина в крови через неделю от начала терапии, а затем - каждые 2-3 мес.

Дигитоксин имеет наиболее длительный период действия. Препарат абсорбируется на 90-100%, максимальная концентрация достигается в течение 8-14 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90-97%. Биодоступность - 90-100%. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови – 13-25 нг/мл. Метаболизируется в печени. Способность накапливаться в тканях (кумуляировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью фармакодинамического эффекта и концентрацией его в плазме. Попадая с желчью в кишечник, вновь подвергается почти полной абсорбции, а поступая в просвет нефрона путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном

виде, он реабсорбируется и поступает снова в печень. Кишечно-печеночная рециркуляция продолжается до полного превращения свободного дигитоксина в метаболиты, которые выводятся почками. Период полуэлиминации составляет 168-192 ч. Ежедневно выводится 14% от общего содержания в организме. Выведение и метаболизм практически не зависят от функционального состояния печени и почек.

Строфантин К обладает всеми фармакологическими свойствами, характерными для сердечных гликозидов, но отличается быстрым и довольно сильным кардиотоническим действием. Сравнительно мало влияет на сердечный ритм, не тормозит проведения импульсов по пучку Гиса. Нестоек и при приеме внутрь малоэффективен. Почти не обладает кумулятивными свойствами, но может дать токсический эффект на фоне введения препаратов дигиталиса. В связи с этим внутривенно строфантин можно вводить через 4—6 дней после прекращения лечения препаратами наперстянки. На фоне его введения пациентам с острым инфарктом миокарда возможно увеличение зоны ишемии и некроза. Повышение сократительной способности миокарда ишемизированных зон в условиях недостаточного снабжения клеток кислородом приводит к истощению энергетических запасов и может вызвать их повреждение и гибель.

Фармакотерапия нарушений проводимости и брадикардий

В эту группу входят лекарственные средства, 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, атриовентрикулярных блокадах, интоксикации сердечными гликозидами;

- Стимуляторы β 2-адренорецепторов (изопреналин, добутамин, допамин). Улучшают атриовентрикулярную проводимость, повышают возбудимость миокарда. Назначают при выраженной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде;

- Глюкагон влияет на глюкагоновые рецепторы, что приводит к повышению концентрации свободного кальция в клетках сердца. В

результате возрастает автоматизм синоатриального узла, улучшается проводимость. Препарат не вызывает фибрилляции. Вводят внутривенно капельно, действует 10-15 мин. Назначают при брадиаритмиях, связанных с передозировкой сердечными гликозидами и блокадах различного происхождения. При применении глюкогона возможно развитие гипергликемии гипокалиемии. Не сочетается с препаратами кальция.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН (ДИУРЕТИКИ)

Для заболеваний почек характерно наличие определенных общих симптомов, которые могут быть у больных в разных сочетаниях:

- Олигурия - состояние, при котором объем выделяемой мочи у взрослого человека составляет менее 500 мл/сут;
- Анурия - практически полное отсутствие выделения мочи (менее 100 мл/сут);
- Полиурия - увеличение отделения мочи - более 2500 мл/сут;
- Гематурия - присутствие крови в моче в форме микро- и макрогематурии;
- Отеки - обусловлены избытком натрия и воды во внеклеточном пространстве. На ранних стадиях болезни отеки проявляются увеличением массы тела, в поздние сроки - выражены явно, с преимущественной локализацией на лице в утренние часы;
- Анемия - обусловлена снижением синтеза в почках эритропоэтина, который стимулирует эритропоэз в костном мозге;
- Вторичная артериальная гипертензия.
- Выделяют ряд основных синдромов поражения почек:

Мочевой синдром - наиболее постоянный признак поражения почек и мочевыводящих путей. Его диагностическое значение особенно велико при отсутствии экстраренальных признаков заболевания почек, когда изменения в моче - единственный диагностический критерий. В понятие «мочевой синдром» входят протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и цилиндрурия.

Отечный синдром встречается при многих заболеваниях почек, в частности при гломерулонефрите, нефропатии беременных, амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе. Выраженность отечного

синдрома может быть различной и проявляться пастозностью лица, голеней, умеренными отеками, резко выраженными массивными отеками по типу анасарки с асцитом. Локализуются почечные отеки на лице, туловище, конечностях. Отечный синдром может формироваться с разной скоростью (быстро нарастающие отеки в течение суток и медленно развивающиеся на протяжении нескольких дней).

Синдром артериальной гипертензии - один из наиболее частых признаков первичных и вторичных заболеваний почек. Повышение АД сопровождается диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз, нефропатию беременных, амилоидоз почек, патологию сосудов почек, мочекаменную болезнь, аномалии развития почек и мочевыводящих путей. Лечение ренальной артериальной гипертензии включает комплексный подход (назначение глюкокортикоидов, диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, коррекцию гипергликемии, оперативное лечение и т.д.).

Нефротический синдром - комплекс симптомов, связанный с длительным и сильно выраженным повышением проницаемости клубочков почек для белка. Характеризуется протеинурией (потеря белка с мочой за сутки более 3 г/м²), гипоальбуминемией, гиперлипидемией и генерализованными отеками. Нефротический синдром может быть наследственным, развиваться при первичном поражении почек, а также сопровождать аутоиммунные заболевания, лейкозы, инфекции, лекарственное поражение почек. Лечение нефротического синдрома направлено на основной патогенетический процесс. Выбор лекарственных средств зависит от морфологических изменений почек, выявленных при биопсии.

Клиническая фармакология диуретиков

Мочегонные средства (диуретики) влияют на процесс мочеобразования, включающий фильтрацию, реабсорбцию, секрецию. Начинается мочеобразования с процесса фильтрации плазмы крови через мембраны капилляров сосудистого клубочка и его капсулы, в которых фильтруется вся плазма, за исключением белков с большой молекулярной массой и липидов. Процессы реабсорбции и секреции происходят на протяжении всего нефрона. В проксимальных канальцах реабсорбируется около 70-80% фильтрата. Происходит процесс реабсорбции ионов натрия,

калия, хлора, воды, при участии карбоангидразы происходит реабсорбция гидрокарбоната. В нисходящей части петли Генле реабсорбция ионов натрия практически не происходит, но вода свободно диффундирует из канальцев. Внутриканальцевая жидкость становится гиперосмотичной и в таком виде попадает в тонкую часть восходящей петли нефрона. В толстом участке восходящей части петли Генле происходит активная реабсорбция ионов хлора и натрия, вода практически не реабсорбируется. По мере продвижения по восходящей части петли нефрона внутриканальцевая жидкость становится гипотоничной. В начальной части дистальных канальцев реабсорбируются ионы натрия, в конечной части - ионы натрия и вода, внутриканальцевая жидкость становится изотоничной. В дистальных канальцах происходит процесс секреции ионов калия и водорода. В собирательных трубочках происходит зависимая от альдостерона реабсорбция ионов натрия и секреция ионов калия. Процесс реабсорбции воды регулируется антидиуретическим гормоном вазопрессином. Наряду с этим секретируются ионы калия и водорода, моча становится гипертоничной. В нейрогуморальной регуляции мочеобразования наряду с альдостероном и вазопрессином принимают участие предсердный натрийуретический фактор, вызывающий выраженный натрийурез, паратиреоидный гормон, контролирующий реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, простагландины, вызывающие компенсаторную вазодилатацию сосудов почек.

Рациональная фармакотерапия диуретиками имеет ряд особенностей:

- Назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков;
- Назначение диуретиков в минимальных дозах, позволяющих добиться эффективного диуреза
- При незначительном эффекте от монотерапии применяют диуретики с разным механизмом действия (фуросемид с гидрохлортиазидом, фуросемид со спиронолактоном);
- В неотложных ситуациях назначают сильно- и быстродействующие петлевые диуретики внутривенно с последующим переходом на энтеральный путь введения;

- Для длительного лечения применяют тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- Осмотические диуретики назначают для увеличения водного диуреза, дегидратации, при отравлении химическими веществами;
- Ингибиторы карбоангидразы назначают при глаукоме, эпилепсии, для усиления выведения с мочой фосфатов при гиперфосфатемии.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

В начальной части дистальных канальцев происходит активная реабсорбция ионов натрия и хлора, в результате чего осмотическое давление фильтрата снижается. Тиазидные диуретики угнетают этот процесс, и повышается выведение из организма воды, ионов натрия и хлора. Увеличение концентрации натрия в просвете канальца стимулирует процесс обмена ионов натрия на калий и водород, что может привести к гипокалиемии и алкалозу. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики хорошо всасываются при приеме внутрь, 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 данной группы практически полностью выводятся желчью. Индапамид выводится с желчью и может назначаться при почечной недостаточности.

Применяют тиазидные и тиазидоподобные диуретики для длительного лечения артериальной гипертензии, отечного синдрома, связанного с хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени, нарушениями функции почек, терапией глюкокортикоидами, несхарным диабетом, а также для предупреждения образования кальциевых почечных конкрементов при гиперкальциурии.

Гидрохлортиазид по химической структуре относится к производным бензотиадизина. Угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора, в основном в начальной части дистальных канальцев за счет ингибирования натрий-хлор транспортной системы. Препарат оказывает некоторое влияние на проксимальные канальцы. Умеренно ингибирует карбоангидразу, что проявляется в снижении реабсорбции

гидрокарбоната. Увеличивает секрецию ионов калия и экскрецию ионов магния, что приводит к повышению выведения с мочой ионов натрия, хлора, калия, магния, гидрокарбоната. При длительном применении задерживает экскрецию почками ионов кальция. Хорошо всасывается в ЖКТ. Практически не подвергается биотрансформации, выводится с мочой. Терапевтический эффект развивается через 30-60 мин, максимум - через 4 ч, продолжается - 6-12 ч. Период полувыведения быстрой фазы составляет 1,5ч, медленной - 13 ч. Применяют гидрохлортиазид в качестве диуретика, как гипотензивное средство, при глаукоме, при несахарном диабете, гиперкальциурии. Нежелательные лекарственные реакции проявляются гипокалиемией, гипомагниемией, диспепсическими расстройствами, гипергликемией, аллергическими реакциями.

Индапамид - тиазидоподобный диуретик, обладает пролонгированным гипотензивным эффектом за счет расширения системных и почечных артерий, 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. Период полувыведения 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 E₂. Применяется в дозах 2,5 мг и в форме таблетки ретард 1,5 мг в сутки.

Петлевые диуретики

В восходящем отделе петли Генле ионы хлора активно переходят в интерстициальное пространство, увлекая за собой ионы натрия и калия, 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 селективно блокируют

натрий-калий-хлор транспортную систему, нарушая транспорт ионов, что приводит к увеличению диуреза. Одновременно повышается экскреция ионов магния и кальция. Начало диуретического эффекта при приеме препаратов данной группы внутрь происходит через 30-60 мин, максимум - через 1-2 ч. При внутривенном введении эффект проявляется через несколько минут, продолжительность действия - 2 ч. Петлевые диуретики применяют при выраженной задержки жидкости, связанной с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени, заболеваниями почек, при отеке легких и мозга, при артериальной гипертензии, а также для форсированного диуреза. Нежелательные лекарственные реакции проявляются гипонатриемией, гипохлоремическим алкалозом, гипокалиемией, гипомагниемией, ототоксичностью при парентеральном введении больших доз препарата или сочетании его с другим ототоксичным лекарственным средством.

Фуросемид является высокоэффективным, быстро- и короткодействующим препаратом. Он угнетает активную реабсорбцию ионов натрия и хлора в толстом сегменте восходящей части петли нефрона, блокируя натрий-калий-хлор транспортную систему, кроме того он снижает реабсорбцию ионов натрия в проксимальных канальцах. Препарат повышает выведение ионов калия и магния, усиливает почечный кровоток, задерживает в организме мочевую кислоту. Препарат быстро и полностью всасывается при любом пути введения. Биодоступность при приеме внутрь составляет 60-70%, период полуэлиминации - 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 - 2ч. Применяют его как мочегонное средство, для снижения артериального давления, при отеке легких, отеке мозга, для форсированного диуреза, при острых отравлениях химическими веществами, при гиперкальциемии. При назначении фуросемида возможно развитие гипокалиемии, гипомагниемии, гипохлоремического метаболического алкалоза, гиперурикемии, диспепсических расстройств, у некоторых больных возникает снижение слуха, головная боль, головокружение, аллергические реакции.

Торасемид превосходит фуросемид по активности и действует более продолжительно. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность препарата - 80-90%. Максимальный эффект развивается через 2-3 ч, продолжительность действия 6-8ч, период полуэлиминации 3-4ч. Торасемид подвергается биотрансформации в печени системой цитохрома Р-450 в три неактивных метаболита. Торасемид не вызывает активации РААС, обладает антиангиотензиновым и антиальдостероновым действием. Этот препарат в меньшей степени вызывает гипокалиемию по сравнению с фуросемидом, но при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно. Обладает антифибротическим органопротективным действием. Назначают препарат при отеках, вызванных хронической сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, при артериальной гипертензии. Среди нежелательных лекарственных реакций повышение уровня креатинина и мочевины в плазме крови, тромбоцитопения, сухость во рту, головокружение, аллергические реакции.

Калий- и магнийсберегающие диуретики

Собирательные трубочки - альдостеронзависимый участок нефрона, в котором происходят процессы, контролируемые гомеостазом калия. Альдостерон регулирует обмен ионов натрия на ионы водорода и калия. Калийсберегающие диуретики понижают реабсорбцию натрия, конкурируя с альдостероном за цитоплазматические рецепторы или блокируя натриевые каналы. Препараты данной группы относятся к слабо действующим диуретикам. Поскольку в дистальных почечных канальцах реабсорбция натрия уменьшена, они могут не вызывать выраженный мочегонный эффект. Данные препараты могут быть назначены с более активными диуретиками, при этом усилится диуретический эффект и уменьшится потеря калия и магния.

Триамтерен (птерофен) - производное птеридина. Диуретическая активность невысокая, мочегонный эффект развивается за счет угнетения реабсорбции ионов натрия, возникающей за счет снижения препаратом проницаемости натриевых каналов. Одновременно выводятся ионы хлора. Из кишечника триамтерен всасывается быстро, метаболиты выделяются почками. Применяют обычно в сочетании с препаратами, вызывающими

гипокалиемию. Среди нежелательных аллергических реакций диспепсические расстройства, головная боль, головокружение, гиперкалиемия, азотемия, судороги в мышцах нижних конечностей.

Спиринолактон (верошпирон) действует на те же отделы нефрона, что и альдостерон, но в противоположном направлении: он блокирует внутриклеточные рецепторы, с которыми взаимодействует альдостерон, и повышает выведение с мочой ионов натрия, хлора и воды. Секрецию ионов калия он понижает, и их концентрация в крови растет. Кислотно-основное состояние препарат не нарушает, эффективен при ацидозе и алкалозе. В организме образуется активный метаболит спинолактона - канренон, который и определяет эффективность спинолактона. Блокируя рецепторы к альдостерону спинолактон препятствует ремоделированию левого желудочка и стенок сосудов, предотвращает развитие дистрофии поперечно-полосатой мускулатуры, уменьшает летальность при хронической сердечно-сосудистой недостаточности на 25%. Препарат наиболее эффективен при отеках, связанных с гиперпродукцией альдостерона. Действие его развивается медленно. Диуретический эффект проявляется с 2-5 сут и продолжается 2-3 сут после прекращения лечения. Нередко назначают в комбинации с другими мочегонными средствами. Препарат оказывает слабое гипотензивное действие, не влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Среди побочных эффектов головокружение, сонливость, кожные высыпания, гиперкалиемия, гинекомастия.

Ингибиторы карбоангидразы

Препараты этой группы уменьшают реабсорбцию бикарбонатов в проксимальных канальцах путем угнетения процессов гидратации CO_2 , за счет избирательного ингибирования карбоангидразы (фермента, катализирующего обратимую реакцию гидратации диоксида углерода и последующую диссоциацию угольной кислоты). Образующиеся в результате этого процесса ионы водорода поступают в просвет канальца в обмен на ионы натрия. Применение ингибиторов карбоангидразы увеличивает экскрецию воды, ионов натрия, бикарбонатов. Повышение концентрации ионов натрия в просвете канальца приводит к увеличению секреции ионов калия. Потеря бикарбонатов может приводить к

возникновению метаболического ацидоза, но при этом диуретическая активность ингибиторов карбоангидразы также снижается.

В настоящее время ингибиторы карбоангидразы назначают при глаукоме, повышении внутричерепного давления, малых приступах эпилепсии. При задержке жидкости и отежном синдроме при хронической сердечной недостаточности, легочном сердце, нарушении функции печени и почек препараты назначают в составе комплексной терапии.

Ацетазоламид обладает диуретическим, противоглаукомным, противоэпилептическим действием. Диуретический эффект связан с угнетением активности карбоангидразы в почках (главным образом в проксимальных почечных канальцах). В результате угнетения карбоангидразы снижает реабсорбцию бикарбоната, ионов натрия, калия, не влияет на экскрецию ионов хлора, усиливает диурез, повышает рН мочи, увеличивает реабсорбцию аммиака. Угнетение карбоангидразы ресничного тела приводит к снижению секреции водянистой влаги и понижению внутриглазного давления. Снижение активности карбоангидразы в головном мозге обуславливает торможение чрезмерных пароксизмальных разрядов нейронов и противоэпилептическую активность. При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Проходит через плаценту, в небольших количествах проникает в грудное молоко. Не биотрансформируется, выводится почками в неизменном виде. Длительность действия — до 12 ч. Препарат не назначают более 5 сут подряд из-за риска развития метаболического ацидоза. Нежелательные лекарственные реакции проявляются сонливостью, головокружением, головными болями, парестезиями, дезориентацией, гипокалиемией, метаболическим ацидозом, нефролитиазом.

Осмотические диуретики

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.

Манит (маннитол) оказывает выраженное диуретическое действие за счет повышения осмотического давления плазмы крови и фильтрации

без последующей канальцевой реабсорбции, приводит к задержке воды в канальцах и увеличение объема мочи, повышая осмолярность плазмы крови, что приводит к перемещению жидкости из тканей в сосудистое русло. Он способствует быстрому выведению жидкости из сосудистого русла, повышает почечный кровоток, благодаря чему уменьшается гипоксия почечной ткани. Не влияет на клубочковую фильтрацию. Диурез сопровождается выведением значительного количества натрия без заметного влияния на выведение калия. Диуретический эффект определяется количеством и скоростью введенного и профильтрованного почками препарата, поэтому он неэффективен при нарушении фильтрационной функции почек, а также при азотемии у больных с циррозом печени и асцитом. Служит причиной повышения ОЦК (через рост осмотического давления в сосудистом русле). После внутривенного введения снижает реабсорбцию воды, увеличивает ОЦК, оказывает мочегонное действие, снижает внутричерепное давление. Фильтруется почками без последующей канальцевой реабсорбции. Период полувыведения — 100 мин (при острой почечной недостаточности может увеличиться до 36 ч). Диуретический эффект проявляется через 1–3 ч после введения, снижение давления спинномозговой жидкости и внутриглазного давления — на протяжении 15 мин после начала инфузии. Максимальное снижение внутриглазного давления отмечается через 30–60 мин после начала введения. Снижение давления спинномозговой жидкости сохраняется на протяжении 3–8 ч, снижение внутриглазного давления — на протяжении 4–8 ч после окончания инфузии. Маннит в незначительной мере метаболизируется в печени с образованием гликогена. Приблизительно 80% введенной дозы выводится с мочой на протяжении 3 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 36 ч.

Показаниями к применению являются отек мозга, церебральная гипертензия, острая печеночная и почечная недостаточность с сохраненной фильтрационной способностью почек и другие состояния, которые требуют усиления диуреза (эпилептический статус, острый приступ глаукомы, операции с применением экстракорпорального кровообращения, посттрансфузионное осложнение после введения несовместимой крови, отравление барбитуратами и другие отравления).

Среди нежелательных лекарственных реакций дегидратация, диспепсические расстройства, нарушения электролитного баланса, головная боль, галлюцинации. Осмотические диуретики не назначают при тяжелых нарушениях функции почек из-за риска увеличения внутрисосудистого объема жидкости и развития острой сердечной недостаточности и отека легких. Не назначают препараты данной группы и при декомпенсации хронической сердечной недостаточности из-за повышения объема внеклеточной жидкости и увеличения нагрузки на сердце, при электролитных нарушениях - гипохлоремии, гипонатриемии, гипокалиемии.

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Антациды и альгинаты

Антациды — это лекарственные средства, которые в результате химических реакции нейтрализуют или оказывают буферное действие на имеющуюся в желудке кислоту, не влияя при этом на ее продукцию. Все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, приводящем к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку желудка уменьшается, внутрижелудочная рН повышается до 4,0-5,0. Повышение рН в желудке сопровождается снижением активности протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов. Эффективность действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1N соляной кислоты, титруемое до рН 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов значительно различается. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней - в диапазоне 200-400 мэкв/сут и высокой - более 400 мэкв/сут, увеличение показателей КНА более 600 мэкв/сут не приводит к усилению

антацидного эффекта. Наиболее высокой кислотно-нейтрализующей активностью обладает карбонат кальция.

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата и его лекарственной формой. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект.

В настоящее время антациды применяют преимущественно в следующих ситуациях:

- для снятия симптомов гастродуоденальных язв, рефлюксэзофагита при самолечении;
- как средство проведения дифференциального диагноза *ex juvantibus* между кардиальными и некардиальными загрудинными болями;
- как средство дифференциального диагноза *ex juvantibus* эпигастральных язвенных и билиарных болей;
- для купирования симптомов язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического панкреатита в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;
- как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии и т. д.

В настоящее время существует две основные группы антацидов. Классификация антацидов базируется на их способности к всасыванию. В соответствии с этим антациды условно разделяют на всасывающиеся (растворимые) и невсасывающиеся.

Всасывающиеся антациды (натрия гидрокарбонат - питьевая сода; магнезия окись - жженая магнезия; магнезия карбонат основной - смесь $Mg(OH)_2$, $4MgCO_3$, H_2O ; кальция карбонат основной - $CaCO_3$; смесь Бурже - серноокислый №, фосфорноокислый №, бикарбонат Na; смесь Ренни - кальция карбонат + магнезия карбонат; смесь Тамс - кальция карбонат + магнезия карбонат) лишь нейтрализуют соляную кислоту.

Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций.

Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного рН вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота.

Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рикошета», то есть вторичному - после первоначального ощелачивающего эффекта - повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза. Если же их прием сопровождается употреблением большого количества молока, то может наблюдаться «молочно-щелочной синдром», проявляющийся тошнотой, рвотой, жаждой, головной болью, полиурией, разрушением зубов, образованием камней в почках. Однако этот синдром возникает, как правило, лишь при приеме очень больших доз карбоната кальция (30-50 г в сутки), что в клинической практике встречается крайне редко.

Ренни. Выпускается в виде жевательных таблеток. Фармакодинамика: препарат содержит антацидные вещества — кальция карбонат и магния карбонат, которые обеспечивают быструю и продолжительную нейтрализацию избыточной соляной кислоты желудочного сока, тем самым оказывая защитное действие на слизистую оболочку желудка. Достижение положительного эффекта в течение 3-5 мин обусловлено хорошей растворимостью таблеток и высоким содержанием кальция.

Фармакокинетика: в результате взаимодействия препарата с желудочным соком в желудке образуются растворимые соли кальция и магния. Степень абсорбции кальция и магния из этих соединений зависит от дозы препарата. Максимальная абсорбция - 10% кальция и 15-20% магния. Небольшое количество абсорбированного кальция и магния выводится через почки. При нарушении функции почек концентрация кальция и магния в плазме может возрастать. В кишечнике из растворимых солей образуются нерастворимые соединения, которые

экскретируются с калом.

Лекарственное взаимодействие. Изменение кислотности желудочного сока во время применения антацидов может привести к снижению скорости и степени абсорбции других препаратов при одновременном приеме, поэтому лекарственные препараты следует принимать за 1-2 ч до или после приема антацидных препаратов.

Антибиотики тетрациклинового ряда, фторхинолоны, сердечные гликозиды, левотироксин, препараты железа, фториды, фосфаты - при одновременном применении антациды снижают абсорбцию этих препаратов.

Тиазидные диуретики - при одновременном приеме с антацидами следует регулярно контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

Невсасывающиеся антациды (НА) разделяют на две основные подгруппы:

- алюминиевые соли фосфорной кислоты;
- алюминий-магниево-гидроксидные антациды.

Большинство современных НА представляет собой смесь аморфных веществ, содержащих, прежде всего, соли алюминия и магния. Основным механизмом действия НА связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается несколько медленнее (в течение 10-30 мин), чем у всасываемых препаратов, но сохраняется дольше - 2,5-3 ч. Они превосходят всасываемые антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Кроме того, НА обладают дополнительными благоприятными свойствами. Они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока, связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие слизистую оболочку желудка.

Как и все препараты, НА обладают рядом нежелательных эффектов. Наиболее частой НЛР алюминийсодержащих антацидов является запор, связанный с угнетением моторики кишечника и вяжущими свойствами солей алюминия. Однако следует помнить и о потенциальной опасности более серьезных последствий приема этих средств. Невсасываемые алюминийсодержащие антациды при длительном применении или приеме в высоких дозах могут вызывать ряд серьезных НЛР: нарушение

минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии. Из-за их способности образовывать в тонкой кишке соли фосфата алюминия нарушается всасывание фосфатов и развивается гипофосфатемия, проявляющаяся недомоганием и мышечной слабостью. Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеомалацию и остеопороз. Предполагается, что алюминий нарушает непосредственно минерализацию костной ткани, оказывает токсическое действие на остеобласты, влияет на функцию паращитовидных желез и угнетает синтез активного метаболита витамина D3 - 1,25-дигидрооксихолекальциферола. Гипофосфатемия в свою очередь способствует усилению всасывания кальция, развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и образованию кальциевых камней. Накопление алюминия в мембранах клубочков почек может вызвать развитие почечной недостаточности или ее усугубление. В связи с этим алюминийсодержащие антациды необходимо назначать с особой осторожностью пациентам пожилого и детского возраста. Фосфат алюминия противопоказан беременным.

Все невсасывающиеся антациды уменьшают абсорбцию других препаратов при их совместном применении, что необходимо учитывать, назначая схему приема лекарств (например, сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов, антигистаминных, спазмолитических и многих других средств). В связи с этим необходимо следовать единому правилу: промежуток времени между приемом антацидов и других препаратов должен составлять не менее 2 часов.

Результаты многочисленных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что НА оказывают цитопротективное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждения ulcerогенными веществами, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток и стимулировать развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка.

Антациды, содержащие алюминий, уменьшают алкогольные повреждения слизистой желудка и способны стимулировать регенерацию слизистой оболочки и секрецию простагландинов желудочной слизи.

Маалокс. Выпускается в виде суспензии для приема внутрь. Фармакодинамика: Препарат нейтрализует свободную соляную кислоту, не вызывая вторичной гиперсекреции соляной кислоты. В связи с повышением рН при его приеме снижается пептическая активность желудочного сока. Обладает также адсорбирующим и обволакивающим действием, благодаря которым уменьшается воздействие повреждающих факторов на слизистую оболочку.

Фармакокинетика: Гидроксиды магния и алюминия считаются антацидами местного действия, практически не абсорбирующимися при приеме в рекомендуемых дозах и, соответственно, не оказывающими системных эффектов.

Лекарственное взаимодействие: При одновременном применении с хинидином возможно повышение сывороточных концентраций хинидина и развитие передозировки хинидина. При одновременном приеме с препаратом Маалокс снижается всасывание из ЖКТ следующих лекарственных средств: блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов, пропранолола, атенолола, цефдинира, цефподоксима, метопролола, хлорохина, простациклинов, дифлунизала, дигоксина, бисфосфонатов, этамбутола, изониазида, фторхинолонов, глюкокортикостероидов (ГКС; описано для преднизолона и дексаметазона), индометацина, кет коназола, линкозамидов, нейролептиков производных фенотиазина, пенициллина, розувастатина, солей железа, левотироксина натрия. В случае 2-часового интервала между приемом этих препаратов и препарата Маалокс и 4-часового интервала между приемом фторхинолонов и препарата Маалокс в большинстве случаев данного нежелательного взаимодействия можно избежать. При сочетании алюминия гидроксида с цитратами возможно увеличение плазменных концентраций алюминия, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

По фармакологическому указателю к антацидам относят и **альгинаты**, которые являются нейтральными полисахаридными полимерами и классифицируются как пищевые волокна. Молекулы альгиновой кислоты построены из остатков D-маннуроной и L-гулууроной кислот. Остатки маннуроной кислоты обеспечивают альгинатным растворам необходимую вязкость, а остатки гулууроной кислоты образуют гелевую субстанцию при реакции с катионами кальция.

Именно наличием альгиновой кислоты, представленной в альгинате натрия, объясняются основные фармакологические и клинические эффекты препаратов. При взаимодействии лекарства в присутствии бикарбоната натрия или калия с хлористоводородной кислотой желудочного сока образуется диоксид, который захватывается гелем. Гель с диоксидом вспенивается и плавает на поверхности желудка, создавая своеобразный гелевый барьер или «плот», который предотвращает дальнейшее попадание кислоты и пепсина на слизистую оболочку пищевода.

Путем формирования механического барьера или «плота», альгинат натрия оказывает антирефлюксный эффект без избирательности к типу рефлюкса, т. е. он препятствует забросу как кислого желудочного, так и щелочного дуоденального содержимого в пищевод. Антирефлюксные механизмы действия альгинатов можно обозначить «универсальными» не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качеству воспроизводимого эффекта. Альгинат способен на длительное время, а именно в течение более 4,5 часов, уменьшать количество патологических рефлюксов, как гастроэзофагеальных, так и дуоденогастральных. Помимо этого альгинат натрия обладает сорбционными свойствами в отношении содержимого дуоденального рефлюкса. Это позволяет предохранять слизистую оболочку дистального отдела пищевода от агрессивной среды рефлюкса.

Новое направление в изучении «мишеней» действия альгинатов - постпрандиальный «кислотный карман» (англ. acid pocket) - область в полости желудка и/или в зоне пищеводножелудочного перехода, образующаяся после приема пищи, отличающаяся относительно высокой кислотностью и меньшим значением рН. Кислотный карман формируется примерно через 15 минут после еды и сохраняется около 2 часов, он является резервуаром кислого рефлюксата, забрасываемого в пищевод гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР). Именно «кислотный карман» является источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода после приема пищи. Увеличение частоты кислых гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) связано с расположением кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости. Риск развития кислого

ГЭР после еды определяется положением кислотного кармана относительно диафрагмы. Установлено, что 74-85% всех эпизодов ГЭР были кислотными при расположении кислотного кармана на одном уровне с диафрагмой или выше нее. Риск развития кислого ГЭР выше у больных с наличием ГПОД. Степень выраженности симптомов ГЭРБ и эзофагита зависит от размеров ГПОД. У пациентов с ГПОД нарушается клиренс пищевода, в результате чего рефлюктат длительно находится в просвете пищевода и развиваются эрозивно-язвенные повреждения слизистой. У лиц с ГЭРБ «кислотный карман» может иметь также и большую протяженность (до 4-6 см при норме до 2 см). Этот «кислотный карман» может длительно персистировать, становясь ресурсом для кислотного рефлюкса, т. к. принятая пища не имеет возможности провести ощелачивание этого отдела, проводя этот процесс послойно снизу.

Действие альгинатов, основанное на концепции формирования гелеобразного барьера на поверхности жидкого содержимого желудка, способствует вытеснению «кислотного кармана» дистальнее нижнего пищевого сфинктера, а в ряде случаев - и его устранению.

Гевискон. Выпускается в виде таблеток и суспензии для приема внутрь.

Фармакодинамика. При приеме внутрь активные вещества препарата Гевискон быстро реагируют с кислым содержимым желудка. При этом образуется гель алгината со значением рН, близким к нейтральному. Гель образует защитный барьер на поверхности содержимого желудка, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса на период до 4 ч. В тяжелых случаях рефлюкса (реургитации), гель попадает в пищевод, опережая остальное желудочное содержимое, где он уменьшает раздражение слизистой оболочки пищевода.

Фармакокинетика. Препарат не обладает системной биодоступностью (не всасывается).

Лекарственное взаимодействие. Так как кальция карбонат, входящий в состав препарата, проявляет антацидную активность, то между приемом препарата Гевискон и других препаратов должно пройти не менее 2 ч, особенно при одновременном приеме с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов, антибиотиками из группы тетрациклина,

дигоксином, фторхинолоном, солями железа, кетоконазолом, нейролептиками, левотироксином натрия, тиреоидными гормонами, пеницилламином, бета-адреноблокаторами (атенолол, метопролол, пропранолол), ГКС, хлорохином, бисфосфонатами и эстрамустином.

Ингибиторы протонной помпы

К этой фармакологической группе относятся омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол, декслансопразол. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) представляют собой пролекарства - замещенные бензимидазолы, проявляющие слабоосновные свойства. Активация пролекарств происходит в кислой среде в два этапа: сначала к атому азота пиридинового кольца присоединяется протон (H^+), что, в свою очередь, приводит к внутримолекулярной перестройке и образованию дополнительного цикла между бензимидазольной группировкой и пиридиновым кольцом. Образующийся циклический сульфенамид необратимо связывается с H^+/K^+ -АТФазой секреторных канальцев секреторно-активных обкладочных клеток, подавляя их способность вырабатывать соляную кислоту. В желудке препарат активируется в два этапа: сначала образуется его сульфеновое соединение, которое, в свою очередь, соединяется с ионами водорода и превращается в бензимидазол, необратимо связывающийся с канальцевой H^+/K^+ -АТФазой. Все ИПП имеют короткий период полувыведения ($T_{1/2}$). Элиминация ИПП следует кинетике первого порядка; препараты метаболизируются печенью (в основном, при участии цитохрома P450) и затем выводятся с мочой и, в меньшей степени, с калом.

Антисекреторные эффекты стандартных доз ИПП при длительном лечении сопоставимы. Повышение эффективности терапии возможно при увеличении длительности нахождения ИПП в системном кровотоке, для достижения которой предложен ряд подходов. Одним из решений этой задачи стало создание энантиомеров ИПП, первый из которых эзомепразол - S-изомер омепразола. Более медленный метаболизм, чем у R-омепразола, обеспечивает его высокую концентрацию в плазме и значительно более выраженное подавление кислотопродукции эзомепразолом в дозе 40 мг, чем омепразол в дозе 20 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг или пантопразол 40 мг. Это объясняет клинические

преимущества эзомепразола у больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение 8 недель, сохранялись симптомы. При замене ИПП на эзомепразол в дозе 40 мг было получено достоверное уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии. При этом время с $\text{pH} > 4$ в желудке после однократного приема эзомепразола составило только 58,43% суток, а период полувыведения эзомепразола из плазмы не отличается от других ИПП.

Более длительное нахождение ИПП в плазме крови можно обеспечить путем использования препаратов с модифицированным высвобождением. Оно реализовано в лекарственной форме декслансопразола, представляющего собой энантиомер лансопразола с модифицированным высвобождением. Лансопразол и его энантиомеры не отличаются по их способности ингибировать протонные помпы. Вместе с тем R-энантиомер (декслансопразол) после приема лансопразола внутрь составляет 80% от его концентрации в крови, обеспечивает снижение выведения и в пять раз увеличивает системное воздействие по сравнению с капсулами с S-энантиомером. Декслансопразол с модифицированным высвобождением представляет собой лекарственную форму декслансопразола, в котором используется новая технология двойного замедленного высвобождения. Использование технологии двойного высвобождения позволяет разделить высвобождение препарата в ЖКТ на два этапа, благодаря чему он длительно остается в плазме и ингибирует вновь активированные протонные помпы. Капсулы декслансопразола с технологией двойного высвобождения содержат смесь из двух типов гранул, каждый из которых обладает своим рН-зависимым профилем растворимости. Один тип гранул обеспечивает быстрое высвобождение препарата в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, гранулы второго типа высвобождаются в дистальном отделе тонкой кишки. В результате фармакокинетический профиль декслансопразола с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется наличием двух пиков, в отличие от традиционных ИПП, для которых характерно наличие одного пика. Первый пик наблюдается через 1- часа после применения препарата, что соответствует пику концентрации при приеме лансопразола (показатель t_{max}). Второй пик отмечается через 4-5

часов после приема декслансопразола. Декслансопразол с использованием технологии двойного высвобождения характеризуется большей AUC и увеличением максимальной концентрации (C_{max}) при сравнении с лансопразолом. Средние значения C_{max} и AUC декслансопразола после одно- и многократного применения пропорциональны дозе препарата. Для декслансопразола средние значения AUC были в 3-7 раз выше, а средние значения C_{max} - в 1,5-3 раза выше, чем для лансопразола 30 мг. Декслансопразол обеспечивал более длительное воздействие препарата по сравнению с лансопразолом 30 мг, о чем свидетельствует более позднее наступление t_{max} и существенное повышение концентрации препарата в плазме через 3-8 ч после его приема внутрь. Воздействие декслансопразола на 5 день сопоставимо с воздействием в 1-й день независимо от режима терапии, следовательно, фармакокинетика препарата после его приема внутрь не зависит от времени.

Лекарственное взаимодействие. Возможные лекарственные взаимодействия ИПП связаны с тем, что в метаболизме омепразола, лансопразола, пантопразола, эзомепразола участвуют изоферменты цитохрома P-450 CYP2C19 и CYP3A4. Ингибитором CYP2C19 считают флувоксамин, индуктором - рифампицин. К ингибиторам CYP3A4 относят кларитромицин, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, грейпфрутовый сок, к индукторам - карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин. ИПП снижают биодоступность кетоконазола, итраконазола, пролонгируют элиминацию варфарина, диазепам, фенитоина. Лансопразол снижает клиренс теофиллина. Антациды снижают абсорбцию лансопразола.

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов

Блокаторы H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Эти препараты способны значительно блокировать базальную секрецию, однако их активность в отношении стимулированной секреции намного ниже, чем у ИПП. Кроме того, H₂-блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения стойкого эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась их значительная концентрация. Препараты блокируют только гистаминовый путь активации секреции, оставляя альтернативно способными в активации

холиновые, гастриновые и др. рецепторы. После применения H₂-блокаторов отмечается «рикошетная вспышка» секреции, что может привести к рецидиву заболевания. При применении H₂-блокаторов развивается феномен «усталости рецепторов» (эффект тахифилаксии), что сопровождается быстрой потерей ими антисекреторной активности и требует увеличения дозы с повышением риска побочных эффектов.

В настоящее время известны 5 классов препаратов этой группы: циметидин (I поколение), ранитидин (II поколение), фамотидин (III поколение), низатидин (аксид) (IV поколение) и роксатидин (V поколение). Наиболее широко используются препараты из групп ранитидина и фамотидина. Эти средства эффективно снижают базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами секрецию хлористоводородной кислоты (HCl) в желудке, ингибируют секрецию пепсинов. При возможности выбора предпочтение следует отдавать фамотидину, который вследствие большей селективности и меньшей дозировки действует более длительно и не оказывает побочных эффектов, характерных для ранитидина. У 7% больных при назначении H₂-блокаторов отмечаются беспокойство, дезориентация, делирий, галлюцинозы, что крайне нежелательно у больных с энцефалопатией. Применение блокаторов H₂-рецепторов может привести к отрицательному хроно- и инотропному эффектам, нарушениям ритма и проводимости, вызывать лейкопению, тромбоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению, гипоплазию и аплазию костного мозга.

Фамотидин. Фамотидин относится к третьему поколению препаратов группы блокаторов H₂-рецепторов. Препарат используется в лечении кислотозависимых поражений желудочно-кишечного тракта. Фамотидин хорошо всасывается, и его концентрация в сыворотке крови обнаруживает четкую корреляцию с дозой. Пища и прием антацидных препаратов не оказывают существенного влияния на его усвоение. Обнаружена высокая степень селективности действия фамотидина, зависящая от дозы, благодаря чему прием 40 мг фамотидина ингибирует секрецию соляной кислоты на 70-80%, эффект достигает максимума через 3-4 часа после приема препарата внутрь и сохраняется на достаточно высоком уровне на протяжении 10-12 часов и дольше. От 30 до 60% фамотидина в зависимости от способа введения выделяется с мочой в

неизменном виде. У больных с умеренной почечной недостаточностью выделение фамотидина уменьшено незначительно. Суточная лечебная доза в 40 мг фамотидина соответствует по антисекреторному эффекту 300 мг ранитидина или 1200 мг циметидина. Отмечено, что специфическое действие этого препарата при его однократном приеме сохраняется гораздо дольше, чем у других H₂-блокаторов. К главным достоинствам фамотидина, в сравнении с препаратом первого поколения циметидином, относится отсутствие его взаимодействия с системой цитохрома P-450 печени. Благодаря чему он не оказывает влияния на метаболизм ряда лекарственных препаратов и не вызывает их кумуляции. Фамотидин также не усиливает секреции пролактина и не вызывает антиандрогенного эффекта, не взаимодействует с алкогольной дегидрогеназой печени. Клиническая эффективность фамотидина была оценена в исследованиях зарубежных и отечественных авторов на основании изучения ряда основных параметров, характеризующих течение патологического процесса. Установлено, что при использовании терапевтической дозы 40 мг в сутки, назначаемой однократно или дважды в день по 20 мг, клинические проявления язвенной болезни в виде болей и диспептических симптомов к концу второй недели частично или полностью исчезали у 52-70% пациентов.

ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

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 относятся:

- Пленкообразующие лекарственные средства (препараты коллоидного висмута, сукральфат).
- Цитопротекторы (препараты простагландинов, стимуляторы метаболических процессов (солкосерил), биогенные стимуляторы (экстракт алоэ, прополис и т.д.).

Висмута трикалия дицитрат (ВТД)

Фармакодинамика. На поверхности слизистой препарат висмута образует гликопротеин-висмутовые комплексы, по сути представляющие собой диффузионный барьер для HCl, который усиливается за счет дополнительного повышения вязкости пристеночной слизи. Этот процесс является рН-зависимым и ослабевает по мере повышения рН. Если при нейтральном рН препарат висмута преимущественно находится в коллоидном состоянии, формируя структуры $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{cit})_4]^{6-}$ и $[\text{Bi}_{12}\text{O}_8(\text{cit})_8]^{12-}$, то при $\text{pH} < 5$ он быстро образует трехмерные полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, оптимум образования которых наблюдается при $\text{pH} \sim 3,5$.

Распределение ВТД по слизистой желудка является неравномерным - значительная часть его обнаруживается в области дна язвы, а остальная распределяется по неповрежденной слизистой. В области поврежденной слизистой преципитаты имеют значительно большие размеры и формируют своеобразную «полимерную пленку», что, как предполагается, обеспечивает более выраженный защитный эффект. Считается, что благодаря отрицательному заряду микропреципитаты висмута особенно активно осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия.

Одновременно под влиянием ВТД происходит перераспределение продукции муцинов - уровень кислых муцинов, повышенный в пораженном эпителии, снижается при одновременном возрастании количества нейтральных муцинов.

Препаратам висмута присуща антипепсиновая активность. В концентрации 25 и 50 г/л препарат ингибировал протеолитическую активность пепсина (при $\text{pH} = 2$) соответственно на 29% и 39%.

Висмута трикалия дицитрат оказывает влияние на продукцию простагландинов и бикарбонатов. Этот компонент механизма действия рассматривается как важный в реализации гастропротекторного действия препарата висмута и ускорении заживления язвенного дефекта. Дозозависимое увеличение продукции простагландина E_2 было показано в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, у больных с язвенным поражением слизистой желудка после трех недель терапии

препаратами висмута концентрация простагландина E₂ в слизистой антрального отдела желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой двенадцатиперстной кишки на 47%.

Одновременно с секрецией простагландинов возрастает и простагландинзависимая продукция бикарбоната, что увеличивает буферную емкость слизи. Этот эффект значительно снижается под влиянием нестероидных противовоспалительных средств.

Висмута трикалия дицитрат обладает антихеликобактерной активностью. Основные молекулярные механизмы антихеликобактерного действия препаратов висмута:

- 1) блокада адгезии *H. pylori* к поверхности эпителиальных клеток;
- 2) подавление различных ферментов, продуцируемых *H. pylori* (уреаза, каталаза, липаза/фосфолипаза, алкилгидропероксидредуктаза и др.), и трансляционного фактора (Ef-Tu);
- 3) прямое взаимодействие с белками теплового шока (HspA, HspB), нейтрофил-активирующим белком (NapA),
- 4) нарушение структуры и функции других белков; 4) нарушение синтеза АТФ и других макроэргов;
- 5) нарушение синтеза, структуры и функции клеточной стенки и функции мембраны; 6) индукция свободнорадикальных процессов.

Фармакокинетика. После перорального приема висмута трикалия дицитрата концентрация висмута в слизи желудка и слизистой сохраняется в пределах трех часов, после чего резко падает вследствие нормального обновления слизи. Несмотря на то, что небольшая часть микропреципитатов висмут может проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия, точные механизмы транспорта висмута в системный кровоток до настоящего времени неизвестны. Однако очевидно, что этот процесс происходит преимущественно в верхнем отделе тонкой кишки.

Биодоступность препаратов висмута низкая и у висмута трикалия дицитрата составляет 0,2-0,5% от введенной дозы. H₂-гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы могут увеличивать этот показатель. После попадания в кровь препарат больше чем на 90% связывается с белками плазмы.

Концентрация висмута в крови, как и площадь под

фармакокинетической кривой, выше в том случае, если препарат принимается утром, по сравнению с ранним вечерним приемом. Особенности метаболизма и элиминации висмута изучены недостаточно. Период полувыведения висмута из крови и мочи у пациентов с интоксикацией составляет соответственно 5,2 и 4,5 дня У здоровых добровольцев и пациентов с гастритом клиренс составляет примерно 22-102 мл/мин (медиана 55 мл/мин) и $T_{ш}$ около 5 дней ($T_{1/2}$ до 21 дня), что свидетельствует о тканевом депонировании препарата и его медленной мобилизации оттуда. На выведение препарата оказывает влияние функция почек, и при ее ухудшении почечный клиренс препарата может снижаться.

Лекарственное взаимодействие. Препараты коллоидного висмута уменьшают всасывание тетрациклина, препаратов железа. Препараты висмута с осторожностью назначают больным, получающим антикоагулянты, противовоспалительные средства, сахароснижающие препараты.

Препараты простагландинов. Натуральные простагландины (ПГ) относятся к биологически активным веществам, которые синтезируются большинством клеток организма. Простагландины типа E-1 оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в частности, стимулируя продукцию слизи и бикарбонатов, уменьшают бикарбонатно-хлористый обмен и обратную диффузию соляной кислоты в желудке. Кроме того, они регулируют кровоток в слизистой оболочке желудка и снижают секрецию соляной кислоты париетальными клетками.

Мизопростол представляет собой синтетический аналог ПГ E1.

Мизопростол защищает слизистую оболочку гастродуоденальной области. Также при снижении желудочной секреции подавляется выработка гастрина. Одновременно уменьшаются концентрация и объем пепсина в содержимом желудка.

Защитные свойства слизистой оболочки гастродуоденальной области повышаются под влиянием ПГ E и их синтетических аналогов, которые способствуют:

- уменьшению объема и концентрации соляной кислоты в желудке;
- повышению барьерной функции слизистой оболочки желудка в результате обратной диффузии ионов водорода;

- увеличению продукции слизи в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- усилению желудочного кровотока;
- активации регенерации слизистой оболочки;
- увеличению секреции бикарбонатов в желудке и двенадцатиперстной кишке.

При пероральном применении препарат быстро и полностью абсорбируется (пища задерживает абсорбцию). Связывание с белками плазмы составляет 85%. В стенках ЖКТ и печени метаболизируется до фармакологически активной мизопростоловой кислоты. Не кумулирует при многократном приеме. $T_{1/2}$ - 20-40 мин. Выводится почками (80%) и с желчью (15%). При нарушении функции почек возможно повышение St_{ax} почти в 2 раза и увеличение $T_{1/2}$.

Лекарственное взаимодействие. Прием лекарств, относящихся к фармакологической группе антацидов, может сопровождаться диареей и понижением концентрации мизопростола. На фоне сочетания с индометацином, диклофенаком и магниесодержащими лекарствами замечено усиление побочных эффектов перечисленных препаратов.

Употребление алкоголя на фоне использования мизопростола полностью исключено, как и параллельный приём психотропных медикаментозных средств. Отмечается снижение реакции, поэтому следует посвятить последующие 6 часов отдыху, избегая процессов, требующих концентрации внимания (вождение автомобиля, некоторые виды работы).

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

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.

В клинической практике в большинстве случаев гепатопротекторы используются:

- при различных заболеваниях печени, в т. ч. ее экзогенных поражениях (лекарственных, алкогольных и пр.);

- при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени;
- как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражение печени (некоторые антибиотики, парацетамол, индометацин, статины, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты и др.).

•
Механизмы действия гепатопротекторов представлены в таблице 20.

Таблица 20

Механизм действия	Фармакологический эффект
Поддержание работы системы эндогенной детоксикации, подавление перекисного окисления липидов	Уменьшение повреждения мембран гепатоцитов
	Антиоксидантный
Влияние на синтез, выделение и транспорт желчи	Восстановление гепатоцеллюлярного транспорта желчи
Регуляция апоптоза	Поддержание пула и функциональной активности гепатоцитов
Регуляция протеинсинтетической, глюкостатической функции гепатоцитов, коррекция липидного обмена и митохондриальной дисфункции	
Иммуномодулирующее действие	Противовоспалительный
Подавление воспаления	
Уменьшение образования токсикантов, их обезвреживание или стимуляция синтеза эндогенных детоксикантов	Детоксицирующий

1. Препараты растительного происхождения

1.1. Препараты, содержащие извлечения из расторопши

(Легалон, Силимар, Карсил, Гепабене), в качестве действующего вещества имеют флавоноид силимарин, представляющий собой смесь трех основных изомерных соединений: силибинина, силикрстина и силидианина. Силибинин является основным компонентом не только по содержанию, но и по клиническому действию. Учитывая, что семена расторопши отличаются по накоплению основных биологически активных веществ в зависимости от условий произрастания и принадлежности к одной из хеморас (силибининовой или силидианиновой), в клинике целесообразно применять только стандартизированные по силибинину препараты.

При неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) применение препарата в комбинации с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) и токоферолом (витамин Е) позволило достичь уменьшения цитолиза, нормализации индекса НОМА, уменьшения выраженности стеатоза печени (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)).

1.2. Препараты, содержащие извлечения из солодки (Фосфоглив), продемонстрировали в различных клинических исследованиях антифибротическую, противовоспалительную и антистеатозную активность, в первую очередь, благодаря содержанию в них глицирризиновой кислоты.

При хроническом гепатите С (ХГС) как внутривенное применение, так и комбинированное внутривенное и пероральное применение глицирризиновой кислоты позволяло добиться более выраженного снижения индекса гистологической активности у пациентов со 2-м и 3-м генотипом ХГС при более быстрой положительной динамике биохимических и гистологических параметров без влияния на вирусную нагрузку. Эти данные позволили включить Фосфоглив в национальные рекомендации по лечению ХГС в качестве адьювантного средства для пациентов, не ответивших на стандартную терапию интерфероном/рибавирином. Исследования, проведенные в азиатской популяции, свидетельствуют, что длительное применение глицирризината способствовало снижению вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с ХГС, особенно не отвечающих на лечение интерферонами.

Недавно получены данные по эффективности последовательного

(в/в, затем перорально) применения глицирризин-содержащих препаратов при НЖБП и алкогольной жировой болезни печени (АЖБП). При НЖБП 12-недельное применение Фосфоглива позволило достичь антицитолитического эффекта. У больных с АЖБП использование препарата в течение не менее 24 недель приводило к снижению уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, уменьшению индекса гистологической активности и фиброза в печени, а также поддержанию абстиненции.

1.3. Препараты, содержащие извлечения из других растений (экстракт листьев артишока, Лив 52 и др.), широко применяются в клинической практике как гепатотропные препараты с плеiotропными эффектами.

Анализ применения препаратов этой группы у пациентов с различной патологией печени и желчевыводящих путей свидетельствует об их эффективности, в первую очередь при наличии сопутствующей моторной дискинезии желчевыводящих путей. Это обусловлено тем, что для многих растительных препаратов характерно сочетание свойств холагога (увеличение продукции желчи), холеретика (повышение текучести желчи) и холекинетика (стимулирует сократимость желчевыводящих путей). Экстракт листьев артишока (Хофитол) обладает дополнительным детоксицирующим и диуретическим действием и может назначаться в период беременности.

2. Препараты животного происхождения (Гепатосан, Прогепар) в настоящее время используются значительно реже, чем другие гепатотропные препараты, из-за ограниченного числа клинических исследований, позволяющих оценить их клиническую эффективность. По данным небольших исследований, Гепатосан способен ограничивать цитолиз, усиливать протеинсинтетическую способность печени. Прогепар при НЖБП (60 дней лечения) может несколько уменьшать выраженность цитолиза и холестаза, повышать качество жизни и уменьшать размеры печени.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды

(ЭФЛ) (Эссенциале Н, Эссливер, Резалют Про) являются одной из наиболее часто назначаемых в России групп гепатопротекторов. Несмотря на то, что по ЭФЛ проведено огромное число клинических исследований,

различия в дизайне их проведения и качестве исследований не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности.

ЭФЛ обладают преимущественно антицитолитическим действием. Обязательным условием их эффективного применения является использование адекватно высоких доз (1,8 г/сут перорально или 1,0 г/сут в/в) при достаточной длительности курсов лечения. Следует помнить, что внутривенная форма Эссенциале Н содержит дезоксихолевую кислоту как солюбилизатор (115 мг/5 мл), поэтому парентеральное применение препарата больше 2-4 недель нежелательно. В некоторых исследованиях показано негативное влияние парентеральных форм данных гепатопротекторов на синдром холестаза..

Обнадеживающие данные по применению ЭФЛ получены при НЖБП. Показано, что прием препарата в дозе 1,8 г/сут 24 недели, затем 900 мг в течение 48 недель дает удовлетворительный клинический ответ у 81% пациентов, способствует снижению цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза у 29,2% больных. Однако прекращение лечения приводит к рецидиву заболевания.

Клинические исследования ЭФЛ при АЖБП с длительным приемом (2 года) не показали их влияния на процессы фиброзирование в печени, хотя благоприятное влияние на уровни трансаминаз и билирубина сохранялось.

4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием не являются классическими гепатопротекторами, но обладают способностью уменьшать токсемию, связанную с печёчно-клеточной недостаточностью, за счет снижения образования или увеличения утилизации эндогенных токсикантов.

4.1. Препараты с прямым детоксицирующим действием (Орнитин-аспартат, Глутамин-аргинин) усиливают метаболизм аммиака в печени и головном мозге и тем самым уменьшают проявления печеночной энцефалопатии (ПЭ). Эффективность различных лекарственных форм орнитин-аспартата при ПЭ зависит от тяжести состояния больного и составляет от 40% при тяжелой энцефалопатии до 70-90% при легкой. Собственно гепатопротекторное действие препарата (антицитолитический и антихолестатический эффекты, нормализация белковосинтетической функции печени) уступает по выраженности детоксикационному эффекту.

4.2. Препараты с непрямым детоксицирующим действием

уменьшают образование эндогенных токсинов (лактоулоза, лактитол), активируют образование метаболитов, оказывающих детоксицирующее действие (адеметионин, Ремаксол) или ускоряют метаболизм токсикантов (метадоксин, фенобарбитал).

Лактулоза и лактитол, оказывая гипоаммониемическое действие за счет подавления образования аммиака кишечными бактериями, нашли свое применение у больных с ПЭ. При их использовании снижение концентрации аммиака в крови достигает 25-50%, что сопровождается уменьшением выраженности ПЭ, улучшением психического состояния и нормализацией электроэнцефалограммы примерно у 60-70% больных.

Адеметионин (SAM) также является одним из наиболее часто применяемых гепатопротекторов, благодаря наличию у него детоксицирующего, антихолестатического, умеренного холеретического (холагога) и антидепрессивного действия. По антихолестатическому и антицитолитическому эффекту препарат уступает урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), хотя может уменьшать зуд с такой же эффективностью, как и УДХК.

В нашей стране применение препарата одобрено при ХГС в качестве препарата с антидепрессивным действием при комбинированной интерферон/рибавириновой терапии. Кроме того, он представляет интерес как средство базисной терапии при лекарственных поражениях печени.

Наибольшую эффективность адеметионин продемонстрировал при алкогольном циррозе печени, позволив добиться снижения комбинированного показателя по смертности и частоте трансплантации печени. Ремаксол - инфузионный гепатотропный препарат, сочетающий свойства сукцинатсодержащего корректора митохондриальной дисфункции и сбалансированного полиионного раствора (в состав которого дополнительно введены метионин, инозин и никотинамид). Наиболее заметное действие он оказывает на проявления токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного препарата при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах. Его эффективность установлена при ХГС, лекарственных (противотуберкулезными агентами) и токсических (этанолом) поражениях

печени. Ремаксол обладает мягким антидепрессивным и антиастеническим эффектом.

Метадоксин (Метадоксил) обладает направленным спектром действия, оказывая эффект при алкогольных поражениях печени за счет ускорения метаболизма и выведения продуктов распада алкоголя. При АЖБП применение метадоксина (перорально 1500 мг/сут) приводило к небольшому, но достоверному антицитолитическому и антихолестатическому эффектам, уменьшению выраженности жировой инфильтрации печени (по данным УЗИ). Обнадеживающие результаты метадоксин показал при лечении алкогольных гепатитов.

5. Препараты желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), обетихолевая кислота) в настоящее время выделены в отдельную группу гепатопротекторов, благодаря их широкому спектру действия и наличию важных плейотропных эффектов. У этих препаратов описаны цитопротективное, антиапоптотическое, антихолестатическое, холеретическое, антифибротическое, иммуномодулирующее, литолитическое действие. УДХК является единственным препаратом, показавшим эффективность при тяжелых холестатических заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит). При НЖБП применение УДХК снижает выраженность цитолиза и холестаза, уменьшает степень стеатоза. УДХК (Урсосан) также рекомендуется в качестве терапии сопровождения при профилактике и лечении поражений печени на фоне терапии статинами.

Большие надежды возлагаются на селективный агонист фарнезоидных рецепторов с антихолестатическими и гепатопротективными свойствами - обетихолевую кислоту, показавшую лучшие результаты в лечении больных с НЖБП и сахарным диабетом второго типа.

6. Препараты разных групп (тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, Тиотриазолин) пока не имеют достаточной доказательной базы в клинических исследованиях для того, чтобы сформировать мнение об их эффективности и безопасности при различной патологии печени.

Общая цель при лечении всех заболеваний печени - предотвратить развитие и прогрессирование фиброгенеза.

Исходя из этого можно выделить следующие этапы

гепатопротективной терапии:

I. Инициальный этап - направлен на экстренное «протезирование» метаболических процессов печени и купирование основных клинико-биохимических синдромов. Во время этого этапа осуществляются коррекция митохондриальной дисфункции и системы эндогенной детоксикации, восстановление мембран гепатоцитов, подавление перекисного окисления липидов, разрешение холестаза. Данный этап служит подготовкой к базисной терапии заболевания печени и может продолжаться примерно от 2 до 8 и более недель.

II. Базисный этап - предусматривает прежде всего профилактику развития и лечение фиброза и цирроза печени.

III. Поддерживающий этап - определен основным патогенетическим синдромом, не купированным на предыдущих этапах, и ассоциированными клиническими состояниями. Примерами патологических процессов могут служить эндотелиальная дисфункция (ЭД) и дислипидемия, иммунопатологический синдром при вирусных гепатитах, депрессивные расстройства при любых заболеваниях печени. Цель данного этапа - селективное «протезирование» не восстановившихся метаболических функций гепатоцитов. Данный этап проводится пролонгированно (иногда неопределенно долго) или по требованию.

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

В клинической практике широко используются препараты, усиливающие продукцию желчи и ее поступление в кишечник. Желчегонные средства могут оказывать на функции пищеварительного тракта как положительные, так и отрицательные эффекты, если не учтены все показания и противопоказания к их назначению.

Механизм действия желчегонных препаратов сводится:

- к улучшению процессов пищеварения, связанного с участием желчных кислот в гидролизе нейтрального жира и стимуляцией продукции панкреатического секрета холецистокинином, секретинном и желчными кислотами;
- активации моторной функции кишечника, обусловленной прямым действием солей желчных кислот, включая их осмотическое действие, приводящее к току жидкости в просвет кишки и повышению внутри

просветного давления, а также влиянием интестинальных гормонов (холецистокинина и др.);

- предупреждению избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что обеспечивается бактериоцидным действием желчных кислот, предупреждением кишечного стаза, нормализацией процессов пищеварения;
- увеличению циркуляции желчи в желчном пузыре, что снижает ее литогенность, обеспечивает стерильность, стимулирует сократительную функцию желчного пузыря и координирует тонус сфинктера Одди;
- экскреции из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, холестерина, поддержанию баланса микроэлементов;
- нормализации всасывания жирорастворимых витаминов и предупреждению развития остеопороза.

В зависимости от ведущего механизма действия желчегонные средства подразделяются на препараты, усиливающие продукцию желчи - холеретики и обеспечивающие поступление желчи из желчного пузыря в кишечник - холекинетики.

Холеретики включают две группы препаратов: содержащие в своем составе желчные кислоты и их соли:

- компоненты бычьей желчи (аллохол, холензим, фестал и др.) или эссенциальные желчные кислоты - хенодезоксихолевую, урсодезоксихолевую;
- средства растительного происхождения и химического синтеза: гепабене, сибектан, цветки бессмертника, гимекромон и др.

В группу **холекинетиков** включены препараты, стимулирующие сократительную функцию желчного пузыря и снижающие тонус сфинктера Одди: сернокислая магнезия, многоатомные спирты, никодин, гимекромон, домперидон, - и ряд растительных препаратов (гепабене, берберин, сибектан и др.).

Миотропные спазмолитики, расслабляя тонус сфинктеров билиарного тракта и улучшая отток желчи в двенадцатиперстную кишку, формально также можно рассматривать как желчегонные средства. Ряд желчегонных средств оказывает сочетанные эффекты: холеретический, холецистокинетический и спазмолитический в отношении сфинктера Одди.

Основными показаниями для применения желчегонных препаратов являются:

- нормализация процессов пищеварения при ряде физиологических и патологических состояний (у пожилых, после перенесенных инфекций, при наличии заболеваний других органов и систем с нарушением питания), при хронических гастритах с секреторной недостаточностью и др.;
- первичные (как самостоятельные заболевания) и вторичные (как один из симптомов заболевания) дискинезии желчного пузыря;
- хронические некалькулезные холециститы вне обострения;
- дисфункция сфинктера Одди;
- гипомоторные дискинезии тонкой и толстой кишки (препараты, содержащие желчные кислоты);
- заболевания печени без признаков активности и холестаза.

Фестал. Фармакодинамика. Препарат компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы за счет панкреатина, и желчевыделительной функции печени за счет желчного компонента. Фестал оказывает протеолитическое, амилолитическое и липолитическое действие. Входящие в состав панкреатина ферменты: амилаза, липаза и протеаза облегчают переваривание углеводов, жиров и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. И в этом отношении Фестал практически не отличается от других ферментных препаратов.

Наличие в Фестале желчных кислот дает препарату дополнительные возможности для коррекции билиарной недостаточности, которая часто сопутствует хроническому панкреатиту. Экстракт желчи действует желчегонно, облегчает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, Е и К, способствует выделению липазы поджелудочной железой

Фермент гемицеллюлаза способствует расщеплению растительной клетчатки, что также улучшает пищеварительные процессы, уменьшает образование газов в кишечнике.

Лекарственное взаимодействие. При одновременном применении с Фесталом усиливается всасывание ПАСК (п-аминосалициловой кислоты), сульфаниламидов, антибиотиков; возможно снижение всасывания препаратов железа. Одновременное применение антацидных средств,

содержащих кальция карбонат и/ или магния гидроксид, может привести к снижению эффективности Фестала. Циметидин усиливает действие препарата.

Гимекромон. Фармакодинамика. Увеличивает образование и выделение желчи. Оказывает селективное спазмолитическое действие в отношении желчных протоков и сфинктера Одди (не снижает перистальтику ЖКТ и АД). Уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и образование желчных камней.

Фармакокинетика. При приеме внутрь легко всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается через 2-3 часа. Период полувыведения из сыворотки составляет около 1 часа.

Гимекромон выводится с мочой; около 93% в виде глюкуроната, 1,4%-сульфоната, 0,3% составляет неизмененный гимекромон. Лекарственное взаимодействие. Эффект снижается на фоне одновременного назначения морфина, вызывающего спазм сфинктера Одди. Двусторонний антагонизм при сочетании с метоклопрамидом. Усиливает эффекты непрямых антикоагулянтов.

Мебеверин. Фармакологическое действие - спазмолитическое, миотропное.

Блокирует быстрые натриевые каналы клеточной мембраны миоцита и нарушает вход ионов Na^+ в клетку, блокирует вход ионов Ca^{2+} через медленные каналы, замедляет процессы деполяризации мембраны и препятствует сокращению мышечных волокон.

Непосредственно расслабляет гладкую мускулатуру, преимущественно ЖКТ. Устраняет спазм, не оказывает значимого влияния на нормальную перистальтику кишечника. Не оказывает антихолинергического действия.

После приема внутрь не обнаруживается в плазме, т.к. подвергается пресистемному гидролизу в печени с образованием 3,4-диметоксибензойной кислоты (вератровой кислоты) и мебеверинового спирта. Выводится преимущественно с мочой исключительно в виде метаболитов - вератровой кислоты и мебеверинового спирта (в т.ч. частично в виде соответствующей карбоновой кислоты, частично - в виде деметилированной карбоновой кислоты), в небольших количествах

определяется в желчи. Полностью выводится в течение 24 ч после приема однократной дозы. Не кумулирует.

Дротаверин. Фармакодинамика. Миотропный спазмолитик, производное изохинолина. Ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) IV, что приводит к накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и как следствие к инаktivации легкой цепи киназы миозина, в результате чего происходит расслабление гладкой мускулатуры. Независимо от типа вегетативной иннервации, дротаверин действует на гладкие мышцы в желудочно-кишечном тракте, желчевыводящей, мочеполовой и сосудистой системах. В миокарде и сосудах ферментом, гидролизующим цАМФ, является

ФДЭ III, что объясняет отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы ССС и невыраженное терапевтическое действие в отношении ССС.

Наличие непосредственного влияния на гладкую мускулатуру позволяет использовать в качестве спазмолитика в случаях, когда противопоказаны препараты из группы м-холиноблокаторов.

Фармакокинетика. При пероральном приеме абсорбция - высокая, период полуабсорбции - 12 мин. Биодоступность - 100 %. Равномерно распределяется в тканях, проникает в гладкомышечные клетки. Время достижения максимальной концентрации в крови - 2 ч. Связь с белками плазмы - 95-98 %. В основном выводится почками, в меньшей степени - с желчью. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лекарственное взаимодействие. При одновременном применении может ослабить противопаркинсонический эффект леводопы. Усиливает действие папаверина, бендазола и других спазмолитиков (в т. ч. М-холиноблокаторов), снижение артериального давления, вызываемое трициклическими антидепрессантами, хинидином и прокаинамидом. Уменьшает спазмогенную активность морфина.

Фенобарбитал повышает выраженность спазмолитического действия дротаверина гидрохлорида.

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ

В настоящее время ферментные препараты, используемые в клинической практике, должны отвечать определенным требованиям:

- 1) нетоксичность,
- 2) хорошая переносимость,
- 3) отсутствие существенных побочных реакций,
- 4) оптимум действия в интервале рН 5-7,
- 5) устойчивость к действию соляной кислоты, пепсинов и других протеаз,
- б) содержание достаточного количества активных пищеварительных ферментов,
- 7) иметь длительный срок хранения.

В зависимости от своего состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

1) Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин).

2) Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (Панкреатин, Креон Панцитрат, Мезим форте, Трифермент, Пангрол, Пролипаза, Панкурмен и др.).

3) Ферменты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлозу (Дигестал, Фестал, Котазим форте, Мензим, Панстал, Рустал, Энзистал).

4. Комбинированные ферменты:

4.1. Комбицин - комбинация панкреатина и экстракта рисового грибка.

4.2. Панзинорм форте - комбинация липазы, амилазы, трипсина, химотрипсина и холевой кислоты, гидрохлоридов аминокислот.

4.3. Панкреофлат - комбинация панкреатина и диметикона.

5. Ферменты, содержащие лактазу (тилактаза (Лактраза)).

Все эти лекарственные вещества содержат ферменты поджелудочной железы, но они не являются взаимозаменяемыми. Различные группы этих препаратов имеют четкие и строгие показания к применению. При нарушении этих показаний и правил приема можно не только не достигнуть желаемого результата, но и вызвать различные побочные реакции.

Первая группа ферментов направлена, в основном, на компенсацию нарушений деятельности слизистой оболочки желудка. Содержащийся в

их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти препараты используются преимущественно при гипоацидном гастрите. Эти препараты не следует назначать при заболеваниях, связанных с повышенным кислотообразованием: язвенной болезни, гастритах, ассоциированных с *H. pylori*, так как высвобождающийся под их влиянием гистамин может вступать в антагонизм препаратами, входящими в стандартные схемы лечения этих болезней.

Большинство препаратов, включенных в группу панкреатических энзимов и регулирующих преимущественно функцию поджелудочной железы, используются как в терапевтических целях при значительных нарушениях процесса пищеварения и образования панкреатического сока, так и для профилактического лечения.

Пангрол. Панкреатин или действующее лекарственное вещество, содержащееся в составе Пангрола, представляет собой порошок, который получают в процессе переработки свиных поджелудочных желез. Содержащиеся в порошке ферменты положительно влияют на процесс пищеварения и ускоряют расщепление жиров, углеводов и белков, а, кроме того, помогают в нормализации работы поджелудочной железы.

Благодаря тому, что препарат способствует полному перевариванию пищи, лекарство снимает симптомы таких нарушений пищеварения, как одышка, возникающая вследствие скопления газов и переполненности желудка, чувство тяжести и боли в животе, а также метеоризм. Препарат стимулирует поджелудочные железы, тонкий кишечник и желудок человека на выработку ферментов, участвующих в пищеварительном процессе.

Экстракт желчи, входящий в состав Пангрола усиливает эмульгацию жиров и действует на организм холеретически, т.е. повышает активность липазы, тем самым улучшая переваривание и всасывание желудком важных жирорастворимых витаминов группы Е, А и К, а также жиров, поступающих в организм с пищей.

Капсулы и таблетки Пангрола покрыты специализированной кислотоустойчивой оболочкой, которая помогает защитить лекарственное средство от желудочного сока до момента попадания препарата в тонкий кишечник. Капсульная оболочка быстро растворяется и высвобождает

мини-таблетки, содержащие ферменты, которые, в свою очередь, смешиваются с содержимым кишечника, обеспечивая таким образом необходимый уровень энзимов и их равномерное распределение.

Для эффективного лекарственного воздействия препарата важно поддерживать в тонкой кишке нейтральный или слабощелочной уровень рН. Пангрол не всасывается органами ЖКТ и выводится из организма с калом.

Энзистал. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав. Энзистал имеет защитную оболочку, которая не растворяется до попадания в тонкий кишечник, что защищает ферменты от разрушающего действия желудочного сока. Энзистал способствует быстрому и полному перевариванию пищи, облегчает симптомы, возникающие вследствие нарушения пищеварения (ощущение тяжести и переполнения желудка, метеоризм, одышку, обусловленную скоплением газов в кишечнике, диарею). Входящие в состав панкреатина ферменты - амилаза, липаза и протеаза - облегчают переваривание углеводов, жиров и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Гемицеллюлаза - фермент, способствующий расщеплению растительной клетчатки, что также улучшает пищеварительные процессы, уменьшает образование газов в кишечнике. Экстракт желчи действует желчегонно, способствует эмульгированию жиров, увеличивает активность липазы, улучшает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К.

Лекарственное взаимодействие. При одновременном применении с Энзисталом® усиливается всасывание ПАСК, сульфаниламидов, антибиотиков; возможно снижение всасывания препаратов железа. Одновременное применение антацидных средств, содержащих кальция карбонат и/или магния гидроксид, может привести к снижению эффективности Энзистала. Циметидин усиливает действие препарата.

Панзинорм форте. Фармакодинамика. Препарат компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав. Высокая липазная активность играет важную роль в лечении мальдигестии, обусловленной панкреатической ферментной недостаточностью. Липаза расщепляет жиры путем гидролиза на жирные кислоты и глицерол, таким образом,

способствует их абсорбции и абсорбции жирорастворимых витаминов. Амилаза расщепляет углеводы на декстрины и сахара, тогда как протеаза расщепляет белки. Имеет защитную оболочку, благодаря которой активные энзимы высвобождаются в тонком кишечнике, где действуют панкреатические ферменты. Входящие в состав панкреатина ферменты липаза, амилаза и протеаза облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Устраняет симптомы, возникающие вследствие нарушения пищеварения (чувство тяжести и переполнения желудка, метеоризм, чувство нехватки воздуха, одышку, обусловленные скоплением газов в кишечнике, диарею). Улучшает процесс переваривания пищи у детей; стимулирует выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка и тонкого кишечника, а также желчи.

Фармакокинетика. Панзинорм 10 000 выпускается в форме капсулы, внутри которой содержатся пеллеты, покрытые пленочной оболочкой. Пленочная оболочка пеллет защищает активные ферменты от воздействия кислой среды желудка, что позволяет ферментам высвободиться в тонкой кишке. Большая часть ферментов инактивируется, в результате аутолиза и протеолиза. Незначительная часть пищеварительных ферментов выделяется через кишечник.

Лекарственное взаимодействие. При одновременном длительном применении с панкреатина в высоких дозах возможно снижение всасывания препаратов железа (клинически незначимо) и фолиевой кислоты. Рекомендуется периодически контролировать уровень фолатов и/или назначение фолиевой кислоты.

При одновременном применении с циметидином, бикарбонатами так же рекомендуется периодически контролировать уровень фолатов и/или назначение фолиевой кислоты. Панкреатин может уменьшать эффективность акарбозы и миглитола. Устойчивая к кислоте оболочка пеллет Панзинорм 10 000 растворяется в 12-перстной кишке. При низком значении рН в 12-перстной кишке панкреатин не высвобождается. Одновременное применение блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин), гидрокарбонатов, ингибиторов протонового насоса может привести к повышению эффективности панкреатина, что позволяет снизить дозу Панзинорма 10 000.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Эта группа препаратов очень разнообразна и включает в себя лекарства с разным механизмом действия: раздражающие вещества, повышающие функцию преимущественно тонкой кишки (касторовое масло, слабительные смолы);

-раздражающие вещества, усиливающие двигательную функцию преимущественно толстой кишки (стимулирующие слабительные) (антрагликозиды - ревеня, крушина, листья сенны, сабур (алоэ), фенолфталеин, изафенин, сера, бисакодил, пикосульфат натрия);

- осмотические слабительные - вещества, затрудняющие всасывание на всем протяжении кишечника, а также усиливающие его секреторную функцию (сульфаты магния и натрия, растворимые фосфаты, лактулоза, полиэтиленгликоль, тартраты (кислый виннокислый калий, сенъетова соль), карловарская соль, слабительные минеральные воды, каломель;

- вещества, способствующие размягчению и смазыванию содержимого толстой кишки (вазелиновое масло, жидкий парафин, докузат натрия, глицериновые свечи);

- клетчатка - вещества, обладающие способностью набухать в кишечнике; увеличиваясь в объеме, они механически раздражают рецепторы кишечной стенки (псиллиум, отруби, агар-агар, морская капуста, манна и т. п.);

- прокинетики (тегасерод, пруклоприд, линаклотид).

Осмотические слабительные

Исследования по сравнительной эффективности осмотических и стимулирующих слабительных показали, что осмотические агенты могут быть предпочтительнее стимулирующих слабительных у пациентов, которых оба агента одинаково эффективны, потому что есть много доказательств краткосрочной и долгосрочной эффективности для определенного осмотического агента - полиэтиленгликоля (ПЭГ). При идиопатическом хроническом запоре, наиболее эффективными являются 4 основных осмотических агента - ПЭГ, магния цитрат, натрия фосфат и невсасываемые углеводы. Эти гипертонические продукты извлекают жидкость в просвет кишечника путем осмоса, в результате чего

развивается диарея. Тем не менее, ПЭГ и растворы электролитов используются, как правило, не при хронических запорах, а для промывания и очищения толстой кишки. Пациенты могут самостоятельно титровать дозы этих слабительных до достижения мягкого, но не жидкого стула. Гидроксид магния и другие его соли улучшают частоту и консистенцию стула. Всасывание магния ограничено, и применение магниевых слабительных, как правило, безопасно. При синдроме раздраженного кишечника применение солей магния не рекомендуется.

Некоторые осмотические соли, такие как Карловарская соль, получаемые из природных источников, используются для лечения запоров в течение многих лет. Они почти не изучались систематически, но, вероятно, безопасны для всех, кроме пациентов с хронической почечной или сердечной недостаточностью. Если они используются в течение длительного времени, их плохой вкус может стать проблемой для пациентов.

Стимулирующие слабительные

Стимулирующие слабительные (например, бисакодил, глицериновые суппозитории, пикосульфат натрия, антрахиноны) индуцируют схваткообразные боли в толстой кишке, а при длительном использовании бисакодил и пикосульфат натрия вызывают мальабсорбцию. Эти препараты имеют двойной механизм действия. Они ингибируют резорбцию жидкости из тонкой и толстой кишки и вызывают секреторную диарею в зависимости от дозы, а также они имеют заметный прокинетический эффект, что может привести к судорогам и боли в животе. Стимулирующие препараты действуют через 6 часов и до 12 часов после приема. Эти агенты могут быть использованы в качестве экстренного средства (например, если у пациента не было стула 2 дня) или более регулярно при необходимости. Антрахиноны естественным образом присутствуют в виде гликозидов. Эти соединения не активны в тонкой кишке и, таким образом, не влияют на нее. Фармакологическая активность антрахинонов возникает только в толстой кишке в результате бактериальной активации, наиболее изучены в этой группе чистые сеннозиды.

Прокинетические средства

Хронический запор является расстройством со снижением моторики, поэтому было бы логично попытаться воздействовать на него прокинетическими агентами. В соответствии с современным уровнем знаний, основными прокинетическими средствами являются агонисты 5-НТ4рецепторов. В этом классе лекарств хорошо изучены в рандомизированных контролируемых испытаниях цизаприд, прукалоприд и тегасерод, которые были умеренно эффективны при хронических запорах. Избирательность прукалоприда значительно отличает его от старших поколений альтернативных препаратов путем сведения к минимуму возможных нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, концепция поиска аналогичных лигандов открывает широкие возможности для дальнейшего развития лекарственных препаратов и создания агонист-специфических эффектов в различных типах клеток, тканей или органов. Селективный агонист 5-НТ4 рецепторов прукалоприд является инновационным препаратом с привлекательным профилем безопасности для лечения пациентов, страдающих гипомоторными расстройствами ЖКТ. Прукалоприд имеет высокое сродство и избирательность к 5-НТ4 рецепторам ЖКТ. Прукалоприд зарегистрирован в ряде европейских стран и в России под коммерческим название Резолор.

Средства, размягчающие каловые массы

Препараты данной группы (вазелиновое масло, миндальное масло, глицериновые свечи) не всасываются, размягчают каловые массы и облегчают их продвижение. Свечи с глицерином при введении в прямую кишку слегка раздражают ее слизистую оболочку и рефлекторно стимулируют дефекацию.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ

СРЕДСТВА

Противовоспалительные препараты - группа ЛС, применяемых для лечения заболеваний, характеризующихся воспалительным процессом. В зависимости от химического строения и особенностей механизма действия противовоспалительные средства разделяют на следующие

группы.

1. Стероидные противовоспалительные препараты, описаны в главе «Гормональные препараты».

2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

3. Базисные, медленно действующие противовоспалительные средства.

В данной главе также представлена клиническая фармакология парацетамола, не относящегося к противовоспалительным ЛС, но обладающего обезболивающим и жаропонижающим действиями.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НПВС в большинстве своем - производные слабых органических кислот, поэтому они вызывают сходные фармакологические эффекты.

Классификация современных НПВС по химической структуре представлена в таблице 21.

Таблица 21

Карбоновые кислоты			
Производные салициловой кислоты	производные уксусной кислоты	производные пропионовой кислоты	производные никотиновой кислоты
Ацетилсалициловая кислота Салициламид	Ацеклофенак Диклофенак Индометацин Кеторолак	Ибупрофен Флурбипрофен Напроксен Кетопрофен	Нифлумовая кислота

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Основные фармакодинамические эффекты НПВС - противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий.

Ключевой элемент механизма действия НПВС - угнетение синтеза простагландинов, обусловленное торможением активности ЦОГ, основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты.

- Простагландины считают основными медиаторами воспаления, так как они сенсбилизируют ноцицепторы к медиаторам воспаления (гистамину, брадикинину), а также понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к медиаторам воспаления (например, гистамину, серотонину), что приводит к локальному расширению сосудов (покраснению кожи) и увеличению сосудистой проницаемости (отеку); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенных веществ (ИЛ 1 и др.), синтезированных под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

Продолжение табл. 21

Энолиновые кислоты		Коксибы	Производные других химических
пиразолоны	окси-камы		
Метамизол натрия Фенилбутазон	Лорно-ксикам Пиро-ксикам Тено-ксикам Мело-ксикам	Целе-коксиб Рофе-коксиб	Набуметон Нимесулид

Таблица 22.

Классификация НПВС по их селективности в отношении ЦОГ 1 и ЦОГ 2

Неселективные ингибиторы ЦОГ	Селективные ингибиторы ЦОГ 1	Селективные ингибиторы ЦОГ 2
Большинство НПВС	Ацетилсалициловая кислота в малых дозах	Целекоксиб Рофекоксиб Мелококсиб Нимесулид

Таблица 23.

**В организме обнаружены как минимум два изофермента ЦОГ -
ЦОГ 1 и ЦОГ 2**

Параметры	ЦОГ 1	ЦОГ 2
Регуляция	Общая	Локальная
Молекулярная масса	70 кДа	70 кДа
Ген	22 кб (11 экзонов)	8,3 кб (10 экзонов)
Выраженность экспрессии	Увеличение в 2-4 раза	Увеличение в 8-10 раз
Тканевая экспрессия	Тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов, желудок, почки и другие ткани	Предстательная железа, головной мозг, активированные моноциты, синовио- циты, фибропласты
Эффект глюкокортикоидов	Отсутствует	Выраженное подавление
Предполагаемая роль	Синтез простаноидов (простагландинов, простациклина I ₂ , тромбоксана A ₂), регулирующих физиологические функции организма	Синтез противовоспалительн ых простагландинов

Трехмерные структуры ЦОГ 1 и ЦОГ 2 сходны, ЦОГ 2 содержит гидрофильный и гидрофобный каналы, а ЦОГ 1 - лишь гидрофобный. ЛС с высокой селективностью в отношении ЦОГ 2 гидрофильным отделом молекулы связываются с гидрофильным каналом фермента, а гидрофобным - с гидрофобным. Большинство других НПВС, взаимодействуя лишь с гидрофобным каналом, ингибируют как ЦОГ 2, так и ЦОГ 1.

Другие механизмы противовоспалительного действия НПВС следующие.

- НПВС проникают в фосфолипидный бислой мембран иммунокомпетентных клеток и предотвращают клеточную активацию на ранних стадиях воспаления.
- НПВС увеличивают содержание внутриклеточного Ca^{2+} в Т-лимфоцитах, способствующего их пролиферации и синтезу интерлейкина (ИЛ) 2.
- НПВС ингибируют активацию нейтрофилов, воздействуя на G-белок.

По убыванию противовоспалительной активности НПВС располагаются в следующем порядке: индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон (бутадион) > ибупрофен > метамизол натрия > ацетилсалициловая кислота.

По убыванию анальгетического действия НПВС располагаются в следующем порядке: кеторолак > кетопрофен > диклофенак > индометацин > флурбипрофен > метамизол натрия > пироксикам > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота.

Анальгезирующее действие более выражено, чем противовоспалительное, у препаратов, растворы которых имеют нейтральный pH, поэтому они меньше накапливаются в очаге воспаления, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют в ЦНС циклооксигеназы 1 и 2, влияя на таламические центры болевой чувствительности. Анальгезирующее действие НПВС также связано с уменьшением экссудации и ослаблением механического давления на болевые рецепторы в тканях, а также с предупреждением развития гипералгезии.

Торможение агрегации тромбоцитов связано с ингибированием синтеза тромбоксана А₂. От характера и выраженности этого эффекта зависят индивидуальные особенности НПВС. Так, ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ 1 в тромбоцитах, поэтому при однократном приеме препарата клинически значимое снижение тромбоцитарной агрегации продолжается 48 ч и более, что значительно превышает время выведения препарата из организма. Восстановление агрегационной способности происходит после образования новых тромбоцитов. Однако большинство других НПВС вызывает обратимое ингибирование фермента, поэтому по мере снижения их концентрации в крови агрегационная способность циркулирующих в сосудистом русле тромбоцитов восстанавливается.

Умеренное десенсибилизирующее действие связано со следующими механизмами.

- Ингибирование синтеза ПГ в очаге воспаления и лейкоцитах, что снижает хемотаксическую активность моноцитов.
- Снижение образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксическую активность Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления.
- Торможение бласттрансформации лимфоцитов вследствие блокирования образования ПГ.

Десенсибилизирующее действие наиболее выражено у индометацина, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты.

Фармакокинетика

Все НПВС обладают достаточно высокой степенью абсорбции и биодоступности при приеме внутрь.

Все НПВС, за исключением ацетилсалициловой кислоты, в значительной степени (90-99%) связываются с белками плазмы крови, что также определяет возможность их взаимодействия с другими ЛС и может привести к повышению концентрации свободных фракций препаратов в плазме крови.

НПВС метаболизируются, как правило, в печени, метаболиты экскретируются почками.

Продукты биотрансформации подавляющего большинства НПВС

не обладают фармакологической активностью.

Фармакокинетику НПВС описывают двухкамерной моделью, где вторая камера - ткани и синовиальная жидкость. Терапевтический эффект НПВС при заболеваниях суставов в определенной степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВС в суставной жидкости возрастает постепенно; после прекращения приема препарата в суставе он сохраняется значительно дольше, чем в крови. Прямой корреляции между концентрациями препаратов в крови и синовиальной жидкости не обнаружено.

Некоторые НПВС (индометацин, ибупрофен, напроксен) элиминируются из организма на 10-20% в неизменном виде, в связи с чем состояние выделительной функции почек может существенно изменять их концентрацию в крови и влиять на клинический эффект. Скорость выведения НПВС зависит от дозы препарата и pH мочи. В связи с тем, что многие препараты этой группы - слабые органические кислоты, они быстрее выводятся при щелочной реакции мочи, чем при кислой.

Показания

В качестве патогенетического средства НПВС показаны при воспалении мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, после операций и травм, при неспецифических поражениях миокарда, паренхиматозных органов, аднексите, проктите и др. НПВС также широко применяют для симптоматической терапии и болевого синдрома различного генеза, а также при лихорадочных состояниях.

Побочные эффекты и противопоказания

Наиболее часто побочные эффекты НПВС развиваются со стороны ЖКТ - гастропатии и желудочно-кишечные расстройства.

- При гастропатии, вызванной НПВС, нередко отсутствуют клинические проявления поражения желудка. Первым проявлением гастропатии может быть желудочно-кишечное кровотечение или перфорация.

- Желудочно-кишечные расстройства проявляются

функциональными нарушениями (тошнотой, рвотой, болями в эпигастральной области, метеоризмом, запорами, диареей), эрозивно-язвенными поражениями желудка и кишечника. Действие НПВС на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ 1 в слизистой оболочке. В результате прекращается синтез гастропротективных ПГ, что приводит к уменьшению синтеза слизи, повышению кислотности желудочного содержимого и увеличению проницаемости клеточных мембран. Наиболее часто это наблюдается у пациентов, длительно принимающих НПВС, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе (риск развития осложнений повышается в 14-17 раз), в возрасте старше 60 лет, у принимающих большие дозы НПВС или одновременно получающих лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (например, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета), при злоупотреблении алкоголем. В ряде исследований показано, что частота эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений не зависит от лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты (в том числе быстрорастворимых, «забуференных», кишечнорастворимых таблеток), что, вероятно, связано с тем, что желудочно-кишечные расстройства при применении НПВС связаны не с их местным действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, а с системным действием.

Антиагрегантное действие НПВС также способствует возникновению желудочно-кишечных кровотечений. При применении этих ЛС могут возникнуть и другие проявления геморрагического синдрома.

Бронхоспазм при применении НПВС наиболее часто развивается у больных с аспириновым вариантом бронхиальной астмы и связан с блокадой ЦОГ 1 в бронхах (в результате преобладания липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты увеличивается образование лейкотриенов, оказывающих бронхоспастическое действие).

Несмотря на то, что селективные ингибиторы ЦОГ 2 отличаются большей безопасностью, они могут вызвать острую почечную недостаточность, торможение заживления язв желудка, обратимое бесплодие.

Опасный побочный эффект производных пиразолона - гематотоксичность. Актуальность этой проблемы в России обусловлена широким применением метамизола натрия. Более чем в 30 странах применение метамизола натрия резко ограничено или запрещено. Агранулоцитоз - прогностически неблагоприятный побочный эффект терапии производными пиразолона, так как у 30-40% пациентов приводит к летальному исходу от вторичных инфекций.

Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение применения ацетилсалициловой кислоты - синдром Рея (остро развивающаяся тяжелая энцефалопатия в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек). Развитие этого синдрома связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, при вирусных инфекциях (например, гриппе, ветряной оспе). Обычно синдром Рея развивается у детей (наиболее часто в возрасте 6 лет).

Нарушение функций почек может быть обусловлено как ингибирующим влиянием НПВС на синтез сосудорасширяющих ПГ, так и их нефротоксическим действием (прямым или иммунным). Факторы риска развития почечных осложнений - сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (особенно симптоматические формы, связанные с нарушением функций почек), ХПН, избыточная масса тела. В первые недели приема НПВС может усугубиться ХПН, что связано с замедлением клубочковой фильтрации. Степень нарушения функции почек варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до анурии. Фенилбутазон, метамизол натрия, индометацин, ибупрофен и напроксен могут вызвать интерстициальную нефропатию с нефротическим синдромом или без него. В отличие от функциональной почечной недостаточности, органическое поражение почек развивается при длительном приеме НПВС (3-6 мес.). После отмены препаратов симптоматика регрессирует с благоприятным исходом. Задержку жидкости и ионов натрия в организме могут вызвать все НПВС, но чаще всего фенилбутазон, индометацин, ацетилсалициловая кислота.

Поражение печени при приеме НПВС может быть обусловлено как иммунными процессами, так и токсическим действием НПВС. Иммуноаллергический гепатит наиболее часто развивается в начале

курса лечения НПВС; зависимость между дозой препарата и тяжестью клинического проявления отсутствует. Токсический гепатит возникает при длительном приеме препарата и, как правило, сопровождается желтухой. Поражения печени наиболее часто наблюдают при применении диклофенака.

Поражения кожи и слизистых оболочек составляют 12-15% всех случаев осложнений при применении НПВС. Обычно кожные проявления возникают на 1-3й неделе лечения, чаще имеют доброкачественное течение и проявляются сыпями (скарлатино- или кореподобными), фотосенсибилизацией (сыпь появляется только на открытых участках тела) либо крапивницей (обычно одновременно с отеком). Могут возникнуть и более тяжелые кожные поражения, например полиморфная эритема (при приеме любого НПВС) или пигментная фиксированная эритема (специфична для производных пиразолона), токсикодермия, пемфигус и усугубление псориаза (при приеме производных энолиновой кислоты). Ибупрофен может вызвать алопецию. При парентеральном применении НПВС могут возникнуть гематомы, при накожном - индурация либо эритемоподобные реакции.

Чрезвычайно редко развиваются анафилактический шок и отек Квинке (0,01-0,05% всех случаев осложнений). Факторы риска аллергических осложнений - атопический фенотип, аллергические реакции на препараты данной группы в анамнезе.

Нарушения функций ЦНС отмечают у 1-6% пациентов, принимающих НПВС (в 10% случаев при приеме индометацина). В основном они проявляются головокружением, головными болями, повышенной утомляемостью и нарушениями сна. Индометацин может вызвать ретинопатию и кератопатию (отложение препарата в сетчатке и роговице). Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва.

Нарушения психики при приеме НПВС могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания. Чаще они возникают при приеме индометацина (у 1,5-4% пациентов), что связано с высокой степенью проникновения препарата в ЦНС. Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приеме ацетилсалициловой кислоты, индометацина, ибупрофена и производных пиразолона.

НПВС обладают тератогенным действием, например прием ацетилсалициловой кислоты в I триместре беременности может привести к расщеплению верхнего неба у плода (8-14 случаев на 1000 наблюдений).

Прием НПВС в последние недели беременности вследствие угнетения синтеза ПГ может вызвать слабость родовой деятельности, а также преждевременное закрытие артериального протока у плода и гиперплазию сосудов малого круга кровообращения.

Реже возникают анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, нарушения чувствительности, шум в ушах, судороги, выпадение волос, нарушение функций почек и печени.

НПВС противопоказаны при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, лейкопении, тяжелом поражении почек, в I триместре беременности, при лактации. Ацетилсалициловая кислота противопоказана детям до 12 лет (до 15 лет с гипертермией на фоне вирусных заболеваний).

Лекарственное взаимодействие

При проведении фармакотерапии НПВС необходимо учитывать возможность их взаимодействия с другими ЛС, особенно с непрямыми антикоагулянтами, мочегонными, антигипертензивными и другими противовоспалительными препаратами. НПВС могут значительно снижать эффективность практически всех антигипертензивных ЛС. У больных хронической сердечной недостаточностью НПВС могут увеличить частоту декомпенсаций вследствие ослабления терапевтического действия ингибиторов АПФ и диуретиков.

Тактика выбора

Эффективность НПВС при воспалительном синдроме оценивают в течение 1 -2 недель. Если лечение привело к ожидаемым результатам, его продолжают вплоть до полного исчезновения воспалительных явлений. Чувствительность к НПВС, относящимся даже к одной группе, варьирует в широких пределах. Например, при неэффективности ибупрофена при воспалении и болях в суставах, другое производное

пропионовой кислоты - напроксен - может обусловить улучшение. При сопутствующем сахарном диабете (противопоказано назначение глюкокортикоидов) рационально применение ацетилсалициловой кислоты, вызывающей небольшое снижение уровня глюкозы в крови. Производные пиразолона, в частности фенилбутазон, особенно эффективны при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева), ревматоидном артрите, узловатой эритеме. В более тяжелых случаях (особенно при ревматических заболеваниях) применяют индометацин, относящийся к наиболее эффективным противовоспалительным препаратам. Однако при приеме индометацина часто возникают побочные эффекты (у 35-50% больных), у 20% обуславливающие необходимость его отмены. Для уменьшения побочных эффектов индометацин назначают на ночь, а днем применяют другие НПВС.

Многие НПВС оказывают выраженное терапевтическое действие, но одновременно вызывают много нежелательных эффектов, поэтому выбор препарата следует производить с учетом развития прогнозируемых побочных эффектов (табл. 10).

Затруднения при выборе НПВС для лечения аутоиммунных заболеваний обусловлены также и тем, что препараты оказывают симптоматическое действие, не влияют на течение ревматоидного артрита и не предотвращают развития деформации суставов.

Как анальгетики НПВС должны обладать высокой и стабильной биодоступностью, быстрым достижением пика концентрации в крови, коротким $T_{1/2}$.

Таблица 24.

**Относительный риск возникновения осложнений со стороны ЖКТ при
применении НПВС**

НпВС	Относительный риск*
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Теноксикам	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,7
Кеторолак	4,7

* За 1 принят риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении плацебо.

По жаропонижающей активности НПВС можно расположить в следующем порядке: диклофенак > пироксикам > метамизол натрия > индометацин > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > ацетилсалициловая кислота. Жаропонижающее действие НПВС достаточно хорошо выражено у препаратов как с высокой, так и с низкой противовоспалительной активностью. Выбор их зависит от индивидуальной переносимости, возможного взаимодействия с другими ЛС и прогнозируемыми побочными реакциями.

У детей в качестве жаропонижающего средства препарат выбора - парацетамол (не относится к НПВС). При непереносимости или неэффективности парацетамола можно назначить ибупрофен. Следует еще раз подчеркнуть, что ацетилсалициловую кислоту и метамизол натрия не назначают детям до 12 лет из-за опасности развития синдрома

Рея и агранулоцитоза соответственно.

При высоком риске развития кровотечения или перфорации вследствие язв, индуцированных НПВС, следует рассмотреть вопрос о совместном назначении вместе с НПВС ингибиторов протонного насоса или синтетического аналога ПГ мизопростола. Антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов предупреждают развитие язвы лишь двенадцатиперстной кишки, поэтому не могут быть рекомендованы в профилактических целях. Альтернативой служит также назначение селективных ингибиторов ЦОГ 2.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм анальгетического и жаропонижающего действий парацетамола несколько отличается от механизма действия НПВС. Парацетамол предположительно угнетает синтез ПГ путем селективной блокады ЦОГ 3 (специфическая для ЦНС изоформа ЦОГ) непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли в ЦНС.

Фармакокинетика

Парацетамол хорошо всасывается в ЖКТ, связывается с белками плазмы крови на 15%. 3% дозы выводится почками в неизменном виде. 80-90% дозы подвергается конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами с образованием нетоксичных и легко выводимых почками метаболитов. 10-17% дозы препарата подвергается окислению с участием CYP2E1 и CYP1A2 с образованием N-ацетилбензохинонимина, который затем связывается с глутатионом с образованием неактивного соединения, экскретируемого почками. Терапевтически эффективная концентрация парацетамола в плазме крови достигается при его назначении в дозе 10-15 мг/кг. С грудным молоком выделяется менее 1% дозы.

Показания и режим дозирования

Парацетамол показан для симптоматического лечения болевого синдрома (слабой и умеренной выраженности) различного генеза и повышенной температуры тела. Это препарат выбора для обезболивающей и жаропонижающей терапии у детей.

Взрослым и детям старше 12 лет парацетамол назначают по 500 мг (высшая разовая доза 1 г) 4 раза в сутки (высшая суточная доза 4 г). При нарушении функций печени и почек интервал между приемами препарата следует увеличить. Максимальные суточные дозы парацетамола для детей до 6 мес составляют 350 мг, 6-12 мес - 500 мг, до 3 лет - 750 мг, до 6 лет - 1000 мг, до 9 лет - 1500 мг, до 12 лет - 2000 мг (препарат назначают 4 раза в сутки).

Побочные эффекты и противопоказания

В целом, парацетамол хорошо переносится, в настоящее время его считают одним из самых безопасных анальгетических и жаропонижающих ЛС.

Наиболее серьезный побочный эффект парацетамола - гепатотоксичность, возникающая при его передозировке. Механизм гепатотоксичного действия парацетамола связан с особенностями его метаболизма. При увеличении дозы парацетамола возрастает количество гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина, при этом возникает дефицит глутатиона, и N-ацетилбензохинонимин связывается с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что приводит к некрозу тканей печени.

Противопоказания к назначению парацетамола - гиперчувствительность к препарату, печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдигидрогеназы.

БАЗИСНЫЕ, МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

К группе базисных препаратов относят гетерогенные по химической структуре и механизму действия лекарственные препараты, применяемые для длительной терапии ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний, связанных с поражением соединительной ткани.

Условно они могут быть разделены на две подгруппы.

1. Противовоспалительные ЛС медленного действия с неспецифическими иммуномодулирующими эффектами:

- препараты золота - ауротиопрол, ауранофин;
- пеницилламин;
- производные хинолина - хлорохин, гидроксихлорохин.

2. Иммуотропные ЛС, опосредовано купирующие воспалительные изменения соединительной ткани:

- иммунодепрессанты - циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин;
- сульфаниламидные препараты - сульфасалазин, месалазин.

Общими фармакологическими эффектами, объединяющими эти препараты, считают следующие:

- способность тормозить развитие костных эрозий и деструкцию хрящей суставов при развитии неспецифических воспалительных реакций;
- преимущественное не прямое влияние большинства препаратов на местный воспалительный процесс, опосредовано через патогенетические факторы иммунного звена воспаления;
- медленное развитие терапевтического эффекта с латентным периодом для многих препаратов не менее 10-12 нед.;
- сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты ЛС первой подгруппы

- Препараты золота, снижая фагоцитарную активность моноцитов, нарушают захват ими антигенов и высвобождение из них ИЛ 1, что приводит к угнетению пролиферации Т-лимфоцитов и снижению активности Т-хелперов, подавлению продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в том числе ревматоидного фактора, и образованию иммунных комплексов.

- Пеницилламин, образуя комплексное соединение с ионами меди, способен подавлять активность Т-хелперов, стимулировать продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов, включая ревматоидный фактор, и снижать образование иммунных комплексов. Препарат влияет на синтез

и состав коллагена - увеличивая содержание в нем альдегидных групп, связывающих Сi-компонент комплемента, снижает вовлечение всей системы комплемента в патологический процесс; увеличивает содержание водорастворимой фракции и тормозит синтез фибриллярного коллагена, богатого гидроксипролином и дисульфидными связями.

- Основной механизм лечебного действия производных хинолина - мягкий иммунодепрессивный эффект, связанный с нарушением нуклеинового обмена, что обуславливает гибель клетки. Предполагают, что препараты нарушают процесс макрофагального расщепления и презентации CD+T-лимфоцитами аутоантигенов. Ингибируя высвобождение ИЛ 1 из моноцитов, они ограничивают выделение ПГ Е2 и коллагеназы из синовиальных клеток. Снижение высвобождения лимфокинов препятствует возникновению клона сенсibilизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров. Считают, что хинолиновые препараты стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, снижают высвобождение лизосомальных ферментов, что приводит к ограничению очага повреждения ткани. В терапевтических дозах они обладают клинически значимыми противовоспалительным, иммуномодулирующим, антимикробным, гиполипидемическим и гипогликемическим действиями.

ЛС второй подгруппы

- Циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат нарушают синтез нуклеиновых кислот и белка во всех тканях, их действие наиболее выражено в тканях с быстрым обновлением клеток, например ткани злокачественной опухоли, кроветворной ткани, слизистой оболочке ЖКТ, половых железах. Они угнетают деление Т-лимфоцитов, их трансформацию в хелперы, супрессоры и цитостатические клетки, что приводит к блокированию кооперации Т- и В-лимфоцитов, торможению синтеза иммуноглобулинов (в том числе ревматоидного фактора), цитотоксинов и образования иммунных комплексов. Метотрексат в малых дозах активно влияет на показатели гуморального иммунитета, некоторые ферменты, имеющие большое значение в развитии воспаления, подавляет освобождение ИЛ 1 мононуклеарными клетками.

Циклофосфамиду приписывают и собственно противовоспалительный эффект.

- В отличие от цитостатиков, иммунодепрессивный эффект циклоспорина связан с избирательным и обратимым подавлением продукции ИЛ 2 и фактора роста Т-лимфоцитов, что тормозит их пролиферацию и дифференцировку. Основные клетки-мишени для циклоспорина - CD4⁺Т-лимфоциты (Т-хелперы). По влиянию на лабораторные показатели циклоспорин сопоставим с другими базисными препаратами и особенно эффективен у больных с кожной анергией, низким иммунорегуляторным индексом (соотношением содержания CD4⁺/CD8⁺Т-лимфоцитов), увеличением уровня естественных киллеров и снижением количества клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ.

Фармакокинетика

Ауротиопрол (масляный раствор соли золота, содержит 33,6% металлического золота) применяют в/м; всасывается он довольно медленно. Стах в плазме крови достигается обычно через 4 ч. Экскретируется с мочой (70%) и калом (30%). T_{1/2} в плазме крови составляет 2 дня, а период полувыведения - 7 дней. После однократного введения уровень золота в сыворотке крови в течение первых 2 дней снижается быстро (до 50%) и сохраняется на постоянном уровне в течение 7-10 дней, а затем снижается постепенно. После повторных инъекций (1 раз в неделю) концентрация золота в сыворотке крови возрастает, достигая C_{ss} (2,5-3 мкг/мл) через 6-8 нед. Тем не менее, корреляция между концентрацией золота в плазме крови и его лечебными и побочными эффектами отсутствует, а токсическое действие находится в прямой зависимости от содержания его свободной фракции. Биодоступность перорального препарата золота - ауранофина (содержит 25% металлического золота) - составляет 25%. При его ежедневном приеме в дозе 6 мг/сут C_{ss} достигается через 3 мес. Из принятой дозы 95% выводится с калом и лишь 5% с мочой. В плазме крови соли золота на 90% связываются с белками. Распределяется в организме золото неравномерно: наиболее активно оно накапливается в почках, надпочечниках и органах ретикулоэндотелиальной системы. У

больных ревматоидным артритом наиболее высокие концентрации золота обнаруживают в костном мозге (26% введенной дозы), печени (24%), коже (19%), косятах (18%); в синовиальной жидкости его уровень составляет около 50% сывороточного. В суставах золото преимущественно локализуется в синовиальной оболочке, а благодаря тропности к моноцитам оно более активно накапливается в воспаленных участках. Через плаценту золото проникает слабо.

Пеницилламин, принятый натощак, всасывается из ЖКТ на 40-60%. Пищевые белки способствуют его превращению в плохо всасывающийся из кишечника сульфид, поэтому прием пищи существенно снижает биодоступность. C_{max} в плазме крови после однократного приема отмечают через 4 ч. В плазме крови препарат интенсивно связывается с белками. В печени превращается в два неактивных водорастворимых метаболита, выводимых почками (сульфид-пеницилламин и цистеинпеницилламин-дисульфид).

Хинолиновые препараты хорошо всасываются из ЖКТ. При постоянной суточной дозе их уровень в крови постепенно повышается. Время достижения C_{ss} в плазме крови колеблется от 7-10 дней до 2-5 нед. Хлорохин в плазме крови на 55% связывается с альбуминами. За счет связи с нуклеиновыми кислотами его концентрация в тканях значительно выше, чем в плазме крови. Так, содержание его в печени, почках, легких, лейкоцитах в 400-700 раз, а в мозговой ткани и глазах в 30 раз превышает таковое в плазме крови. Большая часть препарата экскретируется с мочой в неизменном виде, меньшая (примерно 1/3) биотрансформируется в печени. $T_{1/2}$ хлорохина колеблется от 3,5 до 12 дней. При закислении мочи скорость выведения возрастает, при защелачивании - снижается. После прекращения приема хлорохин медленно выводится из организма, сохраняясь в местах депонирования 1-2 мес.; после длительного применения его обнаруживают в моче в течение нескольких лет. Препарат легко проникает через плаценту, интенсивно накапливаясь в пигментном эпителии сетчатки плода, а также связывается с ДНК и угнетает синтез белка в тканях плода.

Циклофосфамид хорошо всасывается из ЖКТ; C_{max} в крови отмечают через 1 ч; связывание с белками минимально. При нормальных функциях печени и почек до 88% препарата

биотрансформируется в активные метаболиты, из которых наиболее активными считают альдофосфамид, способный накапливаться в почках, печени, селезенке. Циклофосфамид в неизменном виде (20% введенной дозы) и в виде активных и неактивных метаболитов выводится из организма с мочой. $T_{1/2}$ составляет 7 ч. При нарушении функций почек возможно нарастание выраженности всех эффектов, в том числе и токсических.

Азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ, превращаясь в организме (в лимфоидной ткани активнее, чем в других) в активный метаболит - 6-меркаптопурин, $T_{1/2}$ которого из крови составляет 90 мин. Быстрое исчезновение азатиоприна из плазмы крови обусловлено активным захватом его тканями и дальнейшей биотрансформацией. $T_{1/2}$ составляет 24 ч; через ГЭБ он не проникает. Азатиоприн выводится с мочой как в неизменном виде, так и в виде метаболитов - S-метилированных продуктов и 6-тиомочевой кислоты, образующейся под действием ксантин оксидазы и обуславливающей развитие гиперурикемии и гиперурикурии. Блокада аллопуринолом ксантин оксидазы замедляет расщепление 6-меркаптопурина, снижая образование мочевой кислоты и повышая эффективность и токсичность препарата.

Метотрексат на 25-100% всасывается из ЖКТ (в среднем 60-70%, с увеличением дозы не меняется). Частично метотрексат метаболизируется кишечной микрофлорой. Биодоступность колеблется в широких пределах (28-94%); T_{max} отмечают через 2-4 ч. Прием пищи увеличивает время всасывания более чем на 30 мин, не влияя на уровень абсорбции и биодоступность. Метотрексат связывается с белками плазмы на 50-90%, практически не проникает через ГЭБ, его биотрансформация в печени составляет 35% при пероральном приеме и не превышает 6% при внутривенном введении. Препарат выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; около 10% поступившего в организм метотрексата экскретируется с желчью. $T_{1/2}$ составляет 2-6 ч, однако после однократного приема полиглутаминированные метаболиты обнаруживают внутри клеток в течение 7 дней и более, а 10% (при нормальных функциях почек) задерживается в организме, сохраняясь преимущественно в печени

(несколько месяцев) и почках (несколько недель).

У циклоспорина биодоступность колеблется в широких пределах, составляя 10-57%. C_{\max} в крови отмечают через 2-4 ч; более 90% препарата находится в связи с белком. Циклоспорин распределяется неравномерно между отдельными клеточными элементами и плазмой: в лимфоцитах - 4-9%, в гранулоцитах - 5-12%, в эритроцитах - 41-58% и в плазме крови - 33-47%. Около 99% циклоспорина биотрансформируется в печени. Он выводится в виде метаболитов, причем основной путь элиминации - ЖКТ. С мочой выводится не более 6% (в неизменном виде - 0,1%). $T_{1/2}$ составляет 10-27 ч (в среднем 19 ч). Минимальная концентрация циклоспорина в крови, обуславливающая терапевтический эффект, - 100 нг/л, оптимальная - 200 нг/л, нефротоксическая - 250 нг/л.

Показания и режим дозирования

Препараты этой группы применяют при иммунопатологических воспалительных заболеваниях. Лечение препаратами золота называют хризо- или ауротерапией. Первые признаки улучшения наблюдают через большой промежуток времени - иногда через 3-4 мес непрерывной хризотерапии.

Пеницилламин для лечения ревматоидного артрита назначают в начальной дозе 300 мг/сут. При отсутствии эффекта в течение 16 нед ее ежемесячно повышают на 150 мг/сут вплоть до 150-600 мг/сут. Препарат назначают натощак за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи и не ранее чем через 1 ч после приема любых других ЛС. Возможна интермиттирующая схема (3 раза в неделю), позволяющая снизить частоту побочных реакций при сохранении клинической эффективности. Клиническое и лабораторное улучшение наступает через 1,5-3 мес, реже на более ранних сроках терапии. Отчетливый терапевтический эффект реализуется через 5-6 мес, а рентгенологическое улучшение - не ранее чем через 2 года. При отсутствии эффекта в течение 4-5 мес препарат следует отменить. Нередко в процессе лечения наблюдается обострение, иногда заканчивающееся спонтанной ремиссией, а иногда требующее увеличение дозы или 2-кратного приема суточной дозы.

Лечебный эффект хинолиновых производных развивается медленно: первые его признаки появляются не ранее чем через 6-8 нед от начала терапии (при ревматизме обычно на более ранних сроках - через 10-30 дней, а при ревматоидном артрите, подостром и хроническом течении СКВ и других обычно на более поздних - через 10-12 нед). Максимальное действие иногда развивается только через 6-10 мес непрерывной терапии. Обычная суточная доза составляет 250 мг (4 мг/кг) хлорохина и 400 мг (6,5 мг/кг) гидроксихлорохина. При плохой переносимости или достижении клинического эффекта дозы уменьшают в 2 раза. Рекомендуемые низкие дозы (не более 150 мг хлорохина и 250 мг гидроксихлорохина), не уступая по эффективности высоким, позволяют избежать развития тяжелых осложнений. В процессе лечения необходимо регулярное проведение общих анализов крови. До начала терапии и затем каждые 3 мес следует проводить офтальмологический контроль с исследованием глазного дна и полей зрения, целенаправленным выявлением жалоб на нарушении зрения.

Циклофосфамид внутрь назначают после еды в суточной дозе от 1-2 до 2,5-3 мг/кг в 2 приема, а в/в вводят большие дозы болюсно по интермиттирующей схеме - по 500-1000 мг/м². Иногда начинают лечение с половинной дозы. При проведении лечения по обеим схемам содержание лейкоцитов не должно быть ниже 4×10^9 /л. В начале лечения общий анализ крови, определение содержания тромбоцитов и анализ мочевого осадка следует проводить каждые 7-14 дней, а при достижении клинического эффекта и стабилизации дозы - каждые 2-3 мес.

Лечение азатиоприном начинают с пробной суточной дозы 25-50 мг в течение первой недели, увеличивая ее затем на 0,5 мг/кг каждые 48 нед, доводя до оптимальной - 1-3 мг/кг в 2-3 приема. Препарат назначают внутрь после еды. Его клинический эффект развивается не ранее чем через 5-12 мес от начала терапии. В начале лечения лабораторный контроль (клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов) выполняют каждые 2 нед, а при постоянной дозе - 1 раз в 6-8 нед.

Метотрексат можно применять внутрь, в/м и в/в. В качестве базисного средства чаще всего используют дозу 5-7,5 мг/нед; при применении внутрь эту дозу разделяют на 3 приема и назначают через

12 ч (для улучшения переносимости). Действие метотрексата развивается довольно быстро - начальный эффект проявляется через 4-8 нед, а максимальный - через 6 мес. В случае отсутствия клинического эффекта через 4-8 нед при хорошей переносимости препарата его дозу увеличивают на 2,5 мг/нед вплоть до 25 мг (предупреждение развития токсических реакций и ухудшения всасывания). В поддерживающей дозе, составляющей 30-50% терапевтической, метотрексат можно назначать в сочетании с хинолиновыми препаратами и индометацином. Парентерально метотрексат вводят при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ или его неэффективности (недостаточная доза или низкая абсорбция из ЖКТ). Растворы для парентерального введения готовят непосредственно перед введением. После отмены метотрексата, как правило, между 3-й и 4-й неделями развивается обострение заболевания. В процессе лечения каждые 3-4 нед контролируют состав периферической крови, каждые 6-8 нед проводят функциональные печеночные пробы.

Применяемые дозы циклоспорина колеблются в довольно широких пределах: от 1,5 до 7,5 мг/кг/сут, однако превышение дозы 5 мг/кг/сут нецелесообразно, поскольку начиная с 5,5 мг/кг/сут частота осложнений увеличивается. Перед началом лечения проводят детальное клиническое и лабораторное обследование (уровень билирубина и активность печеночных ферментов, содержание калия, магния, мочевой кислоты в сыворотке крови, липидный профиль, общий анализ мочи). В процессе лечения контролируют АД и концентрацию сывороточного креатинина. При его увеличении на 30% принимаемую дозу необходимо уменьшить на 0,5-1,0 мг/кг/сут; через 1 мес при нормализации уровня креатинина лечение можно продолжать, а при его отсутствии необходимо прекратить.

Побочные эффекты и противопоказания

Базисные препараты обладают множеством побочных эффектов, в том числе и тяжелых. При их назначении необходимо оценить ожидаемую пользу по сравнению с возможными нежелательными реакциями. Больного необходимо информировать о клинических симптомах, на которые необходимо обращать внимание и о которых

следует сообщать врачу.

- • Побочные эффекты и осложнения при назначении препаратов золота - кожный зуд, дерматит, крапивница, иногда в сочетании со стоматитом и конъюнктивитом. Препараты в этом случае отменяют.

При тяжелом дерматите и лихорадке к лечению добавляют унитиол и глюкокортикоиды. Нередко появляется протеинурия; при потере белка 1 г/сут препарат отменяют из-за опасности развития нефротического синдрома, гематурии, ХНП. Гематологические осложнения отмечаются относительно редко, но требуют особой настороженности. К ним относят тромбоцитопению (потенциально смертельное осложнение), требующую отмены препарата, назначения глюкокортикоидов, хелатирующих соединений. Отмечают также панцитопению и апластическую анемию; последняя также может привести к летальному исходу и требует отмены препаратов золота. Редко наблюдаемый побочный эффект - энтероколит в сочетании с диареей, тошнотой, лихорадкой, рвотой, болями в животе. В этом случае необходимы отмена препаратов золота, назначение глюкокортикоидов и хелатирующих соединений. Также в редким побочным эффектам относят холестатическую желтуху, панкреатит, полиневропатию, энцефалопатию, ирит, стоматит, инфильтрацию легких («золотое» легкое), для купирования которых достаточно отмены препараты. Возможны извращения вкуса, тошнота, диарея, миалгия, эозинофилия, отложения золота в роговице и хрусталике. При этих проявлениях рекомендовано врачебное наблюдение.

Побочные эффекты при применении пеницилламина наблюдают в 20-25% случаев. Чаще всего возникают нарушения кроветворения, наиболее тяжелые из которых - лейкопения (3×10^9 л), тромбоцитопения (менее 100×10^9 л), апластическая анемия - требуют отмены пеницилламина. Возможно развитие аутоиммунных синдромов: миастении, пузырчатки, СКВ-подобного синдрома, синдрома Гудпасчера, полимиозита, тиреоидита. В этих случаях следует отменить пеницилламин, при необходимости назначить глюкокортикоиды, иммунодепрессанты. К редким осложнениям относят фиброзирующий альвеолит, поражение почек с протеинурией более 2 г/сут и нефротическим синдромом, диктующие необходимость отмены

препарата. Требуют внимания такие осложнения, как снижение вкусовой чувствительности, дерматит, стоматит, тошнота, потеря аппетита. Частота и тяжесть побочных реакций при приеме пенициллина зависят как от влияния самого препарата, так и от основного заболевания.

При назначении хинолиновых препаратов побочные эффекты развиваются редко, поэтому необходимости отмены препарата, как правило, не возникает. Наиболее частые побочные эффекты связаны со снижением желудочной секреции (тошнота, потеря аппетита, диарея, метеоризм), развитием головокружения, бессонницы, головных болей, тугоухости. Очень редко возникают миопатия, кардиомиопатия (уменьшение амплитуды зубца Т, депрессия сегмента S-T на ЭКГ, нарушения проводимости и аритмии), токсический психоз, судороги, исчезающие после отмены препаратов и/или симптоматической терапии. К редким осложнениям можно отнести лейкопению, тромбоцитопению, гемолитическую анемию и поражения кожи в виде крапивницы, пятнисто-папулезных высыпаний, крайне редко синдрома Лайелла. Чаще всего необходима отмена препарата. Наиболее опасным осложнением считают токсическую ретинопатию, проявляющуюся сужением полей зрения, центральной скотомой, позднее ухудшением остроты зрения. Отмена препарат, как правило, приводит к регрессии симптоматики. К редким побочным эффектам относят фотосенсибилизацию, нарушение пигментации кожи, волос, инфильтрацию роговицы. Эти проявления обратимы и требуют врачебного наблюдения.

Частота побочных эффектов при приеме циклофосфамида зависит от длительности применения и индивидуальных особенностей организма. Наиболее грозным осложнением при его назначении считают геморрагический цистит с исходом в фиброз, а иногда рак мочевого пузыря. Возникает в 10% случаев. Необходима отмена препарата даже при проявлениях дизурии. Алопецию, дистрофические изменения волос и ногтей отмечают в основном при приеме циклофосфамида, они носят обратимый характер. При назначении любого иммунодепрессанта возможны тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, обычно развивающиеся медленно и регрессирующие

после отмены препарата. Возможны токсические осложнения в виде интерстициального легочного фиброза в ответ на прием циклофосфида и метотрексата. Последний обуславливает такое редкое осложнение, как цирроз печени. Они крайне редки для азатиоприна; при их развитии необходимы отмена препарата и симптоматическая терапия. Самые частые осложнения для этой группы - нарушения функций ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, диарея, боли в животе. Выраженности этих эффектов зависит от дозы. Чаще всего они возникают при приеме азатиоприна. Также при назначении последнего возможна гиперурикемия. Возможны ослабление памяти, стоматит, дерматит, повышенная утомляемость, диктующие необходимость коррекции дозы или отмены препарата. Циклоспорин по сравнению с другими иммунодепрессантами дает меньше побочных эффектов, как отдаленных, так и возникающих непосредственно во время приема препарата. Возможно развитие артериальной гипертензии, преходящей азотемии с дозозависимым эффектом; иногда возникают гипертрихоз, парестезии, тремор, умеренное повышение содержания в крови билирубина и активности печеночных трансаминаз. Они чаще всего появляются в начале лечения и самостоятельно исчезают, однако при стойких осложнениях необходима отмена препарата. В целом появление нежелательных эффектов может существенно опережать медленно развивающееся терапевтическое действие иммунодепрессантов, что необходимо учитывать при выборе базисного препарата.

Все базисные препараты противопоказаны при острых инфекционных заболеваниях (кроме хинолиновых производных) и беременности (кроме сульфаниламидов). Препараты золота, пеницилламин противопоказаны при нарушениях кроветворения, хинолиновые производные - при выраженных цитопениях, не связанных с основным заболеванием, подлежащим лечению этими препаратами. Диффузные поражения почек и ХПН считают противопоказанием к назначению препаратов золота, хинолиновых производных, пеницилламина, метотрексата, циклоспорина; при ХПН дозу циклофосфида снижают. При поражениях паренхимы печени не назначают препараты золота, хинолиновые производные, цитостатики;

с осторожностью применяют циклоспорин. Противопоказаниями к назначению препаратов золота также считают сахарный диабет, декомпенсированные пороки сердца, милиарный туберкулез, фибрознокавернозные процессы в легких, кахексию; относительные противопоказания - выраженные аллергические реакции в анамнезе (препараты следует назначать с осторожностью), серонегативность по ревматоидному фактору (в этом случае почти всегда отмечают плохую переносимость). Пеницилламин не назначают при бронхиальной астме, с осторожностью используют при непереносимости пенициллина, в пожилом и старческом возрастах. Противопоказаниями к назначению сульфаниламидных препаратов служат гиперчувствительность не только к сульфаниламидам, но и к салицилатам. Сульфаниламиды и хинолиновые производные не назначают при порфирии, дефиците глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Производные хинолина противопоказаны при тяжелых поражениях мышцы сердца, особенно сочетающихся с нарушениями проводимости, при заболеваниях сетчатки глаз, психозах. Циклофосфамид не назначают при тяжелых заболеваниях сердца, кахексии. Относительным противопоказанием к назначению метотрексата считают язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Циклоспорин противопоказан при неконтролируемой артериальной гипертензии, злокачественных новообразованиях (при псориазе его можно применять при злокачественных заболеваниях кожи). Токсико-аллергические реакции на любые сульфаниламиды в анамнезе служат противопоказанием к назначению препаратов этой группы.

Выбор лекарственных средств

По терапевтической эффективности на первом месте стоят препараты золота и иммунодепрессанты, однако потенциальная онкогенность и цитотоксичность последних заставляют в ряде случаев относиться к ним как к средствам резерва. На втором месте стоят сульфаниламиды и пеницилламин, обычно хуже переносимый. Базисную терапию лучше переносят пациенты с серопозитивным по ревматоидному фактору ревматоидным артритом.

Основным показанием к назначению солей золота считают

быстро прогрессирующий ревматоидный артрит с ранним развитием костных эрозий, суставной формой заболевания с признаками активного синовита, а также суставно-висцеральную форму с ревматоидными узелками, синдромами Фелти и Шегрена. Об эффективности солей золота можно судить по регрессии синовита и висцеральных проявлений, в том числе ревматоидных узелков.

Имеются данные об эффективности солей золота при ювенильном ревматоидном и псориатическом артрите. Отдельные наблюдения свидетельствуют о его эффективности при дискоидной форме красной волчанки (ауранофин). У больных, хорошо переносящих ауранофин, частота полной или частичной ремиссии достигает 70%.

Пеницилламин применяют в основном при активном ревматоидном артрите, в том числе у больных, резистентных к лечению препаратами золота; дополнительными показаниями считают наличие высокого титра ревматоидного фактора, ревматоидных узелков, синдрома Фелти, ревматоидного поражения легких. По частоте развития и длительности ремиссии пеницилламин уступает препаратам золота, неэффективен препарат у 25-30% больных, в частности при гаплотипе HLA B27. Пеницилламин считают основным компонентом в комплексной терапии системной склеродермии; доказана его эффективность при лечении хронического активного гепатита, билиарного цирроза печени, палиндромном ревматизме и ювенильном ревматоидном артрите.

Показанием к назначению хинолиновых препаратов служит наличие хронического иммуновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях, особенно в период ремиссии с целью профилактики рецидивов. Эффективность доказана при дискоидной красной волчанке, эозинофильном фасците, ювенильном дерматомиозите, палиндромном ревматизме, некоторых формах серонегативных спондилоартропатий. При ревматоидном артрите в качестве монотерапии его используют при легком течении, а также в период ранней ремиссии. Успешно применяют хинолиновые препараты в комплексной терапии с другими базисными препаратами (цитостатиками и препаратами золота).

Иммунодепрессанты обладают стероидосберегающим действием,

что позволяет уменьшить дозу глюкокортикоидов и выраженность их побочных эффектов. Существуют некоторые особенности назначения препаратов этой группы: так, циклофосфамид считают препаратом выбора при системных васкулитах, ревматоидном васкулите, волчаночном поражении ЦНС и почек; метотрексат - при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартритах, псориатической артропатии, анкилозирующем спондилоартрите; азатиоприн наиболее эффективен при кожных проявлениях СКВ и волчаночном гломерулонефрите. Возможно последовательное назначение цитостатиков, например циклофосфамид с последующим переходом на азатиоприн при снижении активности и достижении стабилизации процесса, а также для уменьшения выраженности побочных эффектов циклофосфамида.

Специфическим иммуносупрессором считают циклоспорин, оказывающий селективное воздействие на Т-хелперы. Основное показание его к применению - псориатическая артропатия. Перспективным считают применение препарата при СКВ, дерматополимиозите, ревматоидном артрите.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ

Витаминные и коферментные препараты

Как известно, витамины - низкомолекулярные органические вещества, необходимые для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма.

Витаминные препараты подразделяют на следующие группы.

1. Монокомпонентные.

- Водорастворимые.
- Жирорастворимые.

2. Поликомпонентные.

- Комплексы водорастворимых витаминов.
- Комплексы жирорастворимых витаминов.
- Комплексы водо- и жирорастворимых витаминов.
- Витаминные препараты, содержащие макро- и/или

микроэлементы.

- Комплексы витаминов с макроэлементами.

- Комплексы витаминов с микроэлементами.

- Комплексы витаминов с макро- и микроэлементами.

• Витаминные препараты с компонентами растительного происхождения.

3. Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с компонентами растительного происхождения.

4. Комплекс водо- и жирорастворимых витаминов с микроэлементами и компонентами растительного происхождения.

5. Фитопрепараты с высоким содержанием витаминов.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Витамины не служат пластическим материалом или источником энергии, так как они представляют собой готовые коферменты или превращаются в них и участвуют в разнообразных биохимических процессах.

Преимущественное влияние на белковый обмен оказывают витамины В12, Вс, В6, А, Е, К, В5; на углеводный обмен - витамины В1, В2, В5, В12, С, В5, А и липоевая кислота; на липидный обмен - витамины В1, В6, РР, В5, холин, карнитин и липоевая кислота.

Витамины необходимы организму человека в относительно небольшом количестве. Они поступают в организм в основном с пищей; эндогенный синтез некоторых витаминов кишечной микрофлорой не покрывает потребности организма в них.

Недостаточное поступление витаминов с пищей

Низкий уровень жизни населения

Искусственное вскармливание с первых дней жизни (у грудных детей)

Сниженное содержание витаминов в молоке матери (у грудных детей); несбалансированная диета с преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белков (у детей младшего возраста)

Длительное недостаточное питание (например, при анорексии, тошноте, рвоте или болях, связанных с приемом пищи; ограничение диеты с лечебными целями)

Нарушение всасывания витаминов

Заболевания ЖКТ, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, сопровождающиеся стеатореей (нарушение всасывания жирорастворимых витаминов), длительной диареей (нарушение всасывания водорастворимых витаминов); глистные инвазии

Прием ЛС, нарушающих всасывание витаминов (например, слабительных средств, пероральных контрацептивов, противосудорожных средств)

Нарушение транспорта витаминов (при снижении количества белка)

Нарушения метаболизма витаминов из-за генетических нарушений ферментных систем, их возрастной неполноценности, дефектов вследствие тяжелой патологии печени, почек

Взаимодействие с другими ЛС, нарушающими метаболизм витаминов (например, пероральные контрацептивы нарушают метаболизм пиридоксина; метотрексат, алкоголь, триметоприм - фолатов; противосудорожные средства - витамина D)

Потребность в витаминах существенно повышается при многих заболеваниях, особенно инфекционных, а также при применении химиотерапевтических средств. Кроме того, даже у практически здоровых людей суточная потребность в них значительно варьирует в зависимости от климатических и других внешних условий, а также интенсивности физической и умственной деятельности, нервно-психического напряжения. Дефицит витаминов возникает вследствие многих причин, главные из которых - недостаточное содержание витаминов в пище и повышение потребности организма в них.

Субклиническая недостаточность

Снижение концентрации витамина в плазме крови и моче
Снижение концентрации витамина в тканях и клетках
Снижение активности ферментов

Функциональные дефекты, проявляющиеся при стрессах

Клинические проявления

Признаки нарушения функций органов и систем

Морфологические изменения в тканях и органах

Полный специфический симптомокомплекс

Потребность в витаминах в большей степени зависит от калорийности суточного рациона и соотношении его отдельных компонентов. Она возрастает с повышением калорийности и увеличением потребления белков. Преобладание в пище углеводов повышает потребность в витамине В₁, а увеличение содержания в рационе белков растительного происхождения - в витамине РР.

Важное показание к применению витаминных препаратов - активация восстановительных анаболических процессов в период реабилитации после тяжелых заболеваний. В таких случаях, кроме поливитаминов, назначают дополнительно один или несколько витаминных препаратов, выбор которых зависит от преимущественного влияния на определенный вид обмена веществ.

Длительность курса лечения зависит от скорости достижения клинического эффекта. Профилактические и лечебные дозы витаминов представлены в табл. 27. Беременным безопасно назначение витаминов группы В, С и небольших доз витамина К¹

Таблица 27.

Средние дозы витаминов для взрослых

Витамины	профилактические дозы	лечебные дозы
Тиамин (В1)	2-5 мг/сут	10-30 мг/сут в/м, 25-100 мг/сут внутрь
Рибофлавин (В2)	1,5-3 мг/сут	5-10 мг/сут
Никотиновая кислота (В3 РР)	15-50 мг/сут	50-500 мг/сут
Кальция пантотенат (В5)	10-30 мг/сут	10-50 мг/сут в/м, 400-800 мг/сут внутрь
Пиридоксин (В6)	2-10 мг/сут	50-500 мг/сут внутрь
Цианокобаламин (В ¹²)	100 мкг/сут 1-2 раза в месяц	200-1000 мкг/сут 1-2 раза в неделю
Аскорбиновая кислота (С)	70-100 мг/сут	200-500 мг/сут
Фолиевая кислота	300-500 мг/сут	10-20 мг/сут в/м и внутрь
Кальция пангамат (В15)	50-150 мг/сут внутрь	200-300 мг/сут внутрь
Витамин D	5000 ЕД ежедневно, 600 000 ЕД 1 раз в месяц	5000-25 000 ЕД ежедневно
Витамин К	Не назначают	10-15 мг/сут в/м, 15-30 мг/сут внутрь
Витамин А	1,5-2 мг	2-10 мг

Побочные эффекты и противопоказания

Водорастворимые витамины редко вызывают побочные эффекты, могут вызвать аллергические реакции. При приеме витамина В¹² возможно возникновение акне.

Побочные реакции на витамины А и D обычно связаны с их передозировкой. Симптомы передозировки витамина D обусловлены

повышением концентрации ионов кальция в плазме крови. Характерны тошнота, сонливость, недомогание, потеря аппетита, запоры, жажда и (реже) боли в животе. Симптомы передозировки витамина А - снижение аппетита вплоть до анорексии, недомогание, поражения кожи, гепатоспленомегалия, припухлость суставов, повышение концентрации липидов в крови, выпадение волос. У детей возможны повышение температуры тела и давления спинномозговой жидкости (вследствие ее гиперпродукции) и развитие гидроцефалии. Необходимо отметить, что у детей не только передозировка витамина А, но и дисбаланс витаминов А и D могут вызвать кожные поражения, нарушения зрения, функций ЖКТ, увеличение образования спинномозговой жидкости.

Витамины противопоказаны при их индивидуальной непереносимости, витамин D - при идиопатической гиперкальциемии, саркоидозе. При беременности витамины А и D в больших дозах могут оказать тератогенное действие, а витамин К может вызвать функциональные нарушения у плода.

Лекарственное взаимодействие

Для витаминных препаратов клинически значимо фармацевтическое взаимодействие не только в растворах, но и твердых лекарственных формах.

- Тиамин хлорид окисляется в присутствии рибофлавина с образованием тиохрома и хлорофлавина, выпадающих в осадок. Аскорбиновая кислота в определенной степени предотвращает осаждение тиохрома, что может привести к увеличению образования хлорофлавина. Взаимодействие тиамина и рибофлавина усиливает никотинамид.
- Фолиевая кислота разрушается под влиянием тиамина и рибофлавина (скорость реакции замедляется при рН=5,0).
- Цианкобаламин разрушается в присутствии дегидроаскорбиновой кислоты (продукта окисления аскорбиновой кислоты).
- Рибофлавин усиливает аэробный распад аскорбиновой кислоты (для предупреждения этого процесса необходимо исключить воздействие света и кислорода воздуха).

- Аскорбиновая кислота уменьшает стабильность сухих порошков бетакаротина в твердых лекарственных формах.
- Эргокальциферол подвергается полимеризации под воздействием аскорбиновой и фолиевой кислот, тиамин и пиридоксина.

Фармацевтическое взаимодействие витаминов более выражено в жидких лекарственных формах, чем в твердых. В последних легче избежать взаимодействия, если использовать витамин не в виде чистой субстанции, а в желатине или в виде многослойных или ламинированных таблеток, или заключать отдельные витамины в покрытия или капсульную оболочку. Уменьшение содержания воды также способствует снижению вероятности фармацевтического взаимодействия. Существует несколько методов предотвращения фармацевтического взаимодействия между витаминами в жидких лекарственных формах: использование двухкамерных ампул, лиофилизация, а для препаратов для перорального приема - изготовление пероральных порошков или растворимых гранул.

Включение микроэлементов в витаминные продукты может также уменьшить их стабильность, так как отдельные микроэлементы способны катализировать окислительное разрушение некоторых витаминов. Для повышения стабильности лекарственной формы изготавливают отдельные гранулы витаминов и микроэлементов, а затем их объединяют в обычную, двуслойную или ламинированную таблетку. Наиболее трудоемко, но и эффективно производство капсул, содержащих витамины и микроэлементы отдельно, с последующим объединением их в единой упаковке.

Тяжелые металлы (свинец, кадмий, железо, кобальт, медь, магний, никель) могут снижать стабильность многих витаминов (тиамин, рибофлавин, кальция пантотенат, пиридоксин, аскорбиновой и фолиевой кислот, витамина D, рутина), поэтому в лекарственные формы включают хелатный комплекс, образующий комплексы с ионами металлов.

Одна из сложнейших проблем фармации - разработка мультивитаминного продукта, стабильного и содержащего микроэлементы. Наиболее стабильными мультивитаминными лекарственными формами считают мягкие желатиновые капсулы и

таблетки, покрытые сахарной оболочкой, однако и в этом случае не исключена возможность взаимодействия их компонентов в организме пациента.

Фармакокинетическое взаимодействие витаминов заключается прежде всего в их влиянии на процессы метаболизма. Недостаточность или дополнительное введение некоторых витаминов (например, тиамин, рибофлавин) приводит к изменению активности микросомальных ферментов (деметилазы, гидроксилазы, НАДН редуктазы, эстеразы). Так, прием пиридоксина в больших дозах (0,2 г/сут) может привести к снижению концентрации в крови фенитоина и ослаблению его противосудорожного действия, что связано со способностью витамина В₆ вызывать индукцию изоферментов цитохрома Р450, участвующих в биотрансформации фенитоина.

Некоторые ЛС влияют на фармакокинетику и фармакодинамику витаминов. Анаболические гормоны увеличивают всасывание аскорбиновой кислоты, уменьшают содержание в крови ее восстановленной формы и повышают - окисленной. Ацетилсалициловая кислота увеличивает экскрецию аскорбиновой кислоты почками и может обусловить развитие гиповитаминоза С. В то же время применение аскорбиновой кислоты в дозах, превышающих 2 г/сут, повышает кислотность мочи и уменьшают почечную экскрецию салицилатов. Хлорпромазин снижает активность флавинокиназы и поэтому тормозит превращение рибофлавина во флавинмононуклеотид. Аналогичное действие оказывает также мепакрин. Метаболизм рибофлавина (особенно в миокарде) замедляют имипрамин и амитриптилин. Дефицит витамина В₆ может развиваться при длительном приеме комбинированных пероральных контрацептивов, антибиотиков, сульфаниламидов, изониазида, циклосерина. Эстрогены, содержащиеся в контрацептивных препаратах, могут повышать в крови содержание витамина А. При длительном сочетании тетрациклинов с препаратами витамина А возможно развитие внутричерепной гипертензии. Дефицит цинка в организме нарушает превращение витамина А в активную форму. Витамин А обладает свойствами антагониста адреналина и кортизона, кортизон в больших дозах уменьшает содержание витамина А в организме.

В организме человека существуют и межвитаминные взаимодействия, например, антагонизм тиамин и пиридоксина. Витамин В₆ повышает экскрецию тиамин, снижает содержание тиаминдисульфида в крови, а также общего тиамин в тканях. При введении тиамин резко снижается содержание в крови коферментной формы пиридоксина и увеличивается экскреция 4-пиридоксовой кислоты. Наличие конкурентных взаимоотношений между витаминами В₁ и В₆ обуславливает необходимость введения пиридоксина во время лечения тиамин. В связи с тем, что эти витамины вступают в конкурентные отношения за процессы фосфорилирования, следует чередовать их прием (через день), также целесообразно применять вместо тиамин его коферментную форму (кокарбоксилазу). Ежедневный прием витамина С в больших дозах ухудшает усвоение витамина В₁₂ из пищи или пищевых добавок. Недостаток в рационе витамина Е способствует развитию гиповитаминоза А.

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ

Фармакологические свойства и терапевтическая эффективность ЛС этой группы определяются в основном их биологической ролью в обмене веществ. Одни из них обладают выраженным антиоксидантным действием, другие нормализуют или активируют метаболические и энергетические процессы в тканях, стимулируют процессы регенерации, оказывают противогипоксическое действие (табл. 28). Эффективность препаратов данной группы при различных заболеваниях, а в частности ИБС, установлена лишь в исследованиях, не отвечающих требованиям доказательной медицины. Поэтому применение этих препаратов часто относят к лечебным мероприятиям «с недоказанной эффективностью».

К метаболическим препаратам для системного применения можно также отнести биогенные стимуляторы (например, женьшень, пантокрин, элеутерококк, экстракт алоэ жидкий, гумизоль, апилак).

**Основные фармакологические параметры корректоров
метаболизма**

МНН	Влияние на метаболизм	Режим дозирования	Особенности применения
Аденозина фосфат	Влияет на метаболизм в миокарде	Для купирования пар оксизмальной наджелудочковой тахиаритмии - болюсно в/в в течение 1-5 с в начальной дозе 3 мг, затем (при необходимости) 6 мг, при отсутствии эффекта - еще 12 мг через 1-2 мин	Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых пароксизмальных аритмиях. Препарат следует применять лишь в условиях стационара
Актовегин	Активирует клеточный метаболизм путем облегчения транспорта глюкозы и кислорода, повышения их внутриклеточной утилизации; стимулирует энергетические процессы в условиях гипоксии, при регенерации	Внутрь - по 1-2 драже 3 раза в сутки перед едой. Парентерально - в/в или в начальной дозе 10-20 мл, затем по 2-5 мл в/в медленно или в/м 1 раз в неделю. Местно (для очищения и лечения открытых ран) - в виде геля	Препарат применяют при нарушениях мозгового кровообращения, ангиопатиях, трофических нарушениях, язвах различного генеза, пролежнях, ожогах, повреждениях роговицы и склеры; при парентеральном введении возможно развитие анафилактической реакции

Продолжение табл. 14

Кокарбок-силаза	Участвуют в обмене веществ в качестве кофермента; особенно важную роль играет в окислительном декарбоксилировании кетокислот, а также в пентозофосфатном пути окисления глюкозы; снижает в организме содержание молочной и пировиноградной кислот, улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани	Вводят в/м, п/к или в/в; доза для взрослых 50-100 мг 1 раз в сутки, для детей 25-50 мг/сут	Назначают при ацидозе диабетического происхождения, дыхательном ацидозе при легочно-сердечной недостаточности, при диабетической, печеночной комах, печеночной и почечной недостаточностях, ИБС, хронической недостаточности кровообращения, периферическом неврите, хроническом алкоголизме. Кокарбоксилаза усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов
Оротовая кислота, калиевая соль	Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, усиливает репаративные и регенеративные процессы в тканях; индуцирует синтез альбумина в печени, особенно в условиях длительной гипоксии	По 250-500 мг 2-3 раза в сутки за 1 ч до еды и через 4 ч после еды; детям препарат назначают из расчета 10-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема	Применяют в составе комбинированной терапии заболеваний печени, желчных путей, дерматозов, алиментарно-инфекционной гипотрофий у детей; эффективен в период реконвалесценции, при повышенных физических нагрузках
Трифосаденин	При распаде АТФ на АДФ и неорганический фосфат высвобождается необходимая для организма энергия; препарат усиливает мозговое и коронарное кровообращение	В первые дни лечения назначают в/м по 10 мг 1 раз в сутки, затем по 10 мг 2 раза в сутки или по 20 мг 1 раз в сутки; курс лечения 30-40 инъекций, через 1-2 мес курс можно повторить	Применяют при мышечных дистрофиях и атониях, полиомиелите, рассеянном склерозе, пигментной дегенерации сетчатки, заболеваниях периферических сосудов, для купирования пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, при слабости родовой деятельности; не рекомендуют применять одновременно с сердечными гликозидами в высоких дозах
Янтарная кислота	Способствует улучшению энергетического	По 100-200 мг 1 раз в сутки после еды	Применяют в качестве общеукрепляющего средства, для ускорения

Продолжение табл. 14

	обеспечения клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие; способствует стабилизации клеточных мембран		восстановления после травм головного мозга и инсультов, при хронических интоксикациях и купировании острой алкогольной интоксикации, для профилактики сахарного диабета, повышения физической и умственной работоспособности
Фосфо-креатин	Улучшает метаболизм мышечной ткани (в том числе миокарда), тормозит процесс деструкции мембраны ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов, стимулирует энергетический обмен	При остром инфаркте миокарда - в первые сутки 2-4 г в/в струйно с последующей капельной инфузией 8-16 г в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 2 ч, во 2-6-е сутки - по 2-4 г в/в капельно 2 раза в сутки. При хронической сердечной недостаточности - по 1-2 г в/в капельно ежедневно в течение 10-14 дней	Препарат применяют при остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда (в том числе в кардиохирургии), остром нарушении мозгового кровообращения, в спортивной медицине для профилактики развития синдрома перенапряжения
Тирилазад	Защищает от вторичного повреждения ткани, окружающие очаг субарахноидального кровоизлияния; оказывает антиоксидантное и цитопротекторное действие	По 175 мг/кг каждые 6 ч в течение 68 дней	Препарат применяют при субарахноидальном кровоизлиянии у мужчин, связанном с разрывом аневризмы сосуда головного мозга

АНТИОКСИДАНТЫ

Наиболее интенсивно процессы свободнорадикального окисления происходят в фосфолипидах мембран клеток. Процессы ПОЛ в здоровом организме сбалансированы. Количество образующихся свободных радикалов увеличивается при любом патологическом процессе прямо пропорционально тяжести состояния. Под влиянием различных повреждающих факторов происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания. Атомарный кислород утрачивает роль акцептора электронов в дыхательной цепи, снижается интенсивность образования АТФ и креатинфосфата в тканях. В результате нарушаются процессы энергообеспечения клеток, трансмембранного ионного тока, повышается проницаемость цитоплазматических и лизосомальных мембран, что, в частности, приводит к выходу ионов калия, лизосомальных ферментов в межклеточную жидкость, снижению порога деполяризации. Это способствует активации потенциалозависимых кальциевых каналов и поступлению ионов кальциевого насоса. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводит к увеличению активности протеаз, липаз (в частности фосфолипазы А₂, при участии которой из фосфолипидов мембраны высвобождаются свободные жирные кислоты, особенно арахидоновая). Интенсивность процессов ПОЛ оценивают, например, определением концентрации малонового диальдегида в плазме крови и мембранах клеток.

В организме существует мощная антиоксидантная система, например ферменты (каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы) и «ловушки радикалов» (витамины А, С, Е, глутатион, серосодержащие соединения, биогенные амины, незаменимые микроэлементы). Состояние клетки зависит от соотношения интенсивности процессов свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы (в здоровом организме эти процессы взаимно уравновешены).

Антиоксиданты - вещества различной химической природы, тормозящие или блокирующие процессы свободнорадикального окисления в организме человека.

Механизмы действия антиоксидантов следующие.

- Прямое взаимодействие со свободными радикалами кислорода.
- Связывание ионов железа и меди, катализирующих свободнорадикальные реакции.
- Изменение структуры клеточной мембраны (препятствие взаимодействию окислителей с субстратами).
- Повышение активности эндогенных антиоксидантных систем (глутатион редуктазы, каталазы).

В медицинской практике в качестве антиоксидантов наиболее часто используют витамины А, С и Е.

- Витамин А препятствует окислению цистеина, чрезмерному ороговению эпителия, ингибирует фотохимические свободнорадикальные реакции, препятствует канцерогенному действию бензопирена за счет торможения его микросомального окисления.

- Витамин С - ведущий компонент антиоксидантной системы организма, взаимодействующий с токоферолом и глутатионом. Эффект витамина С как антиоксиданта особенно выражен при поражениях легких (например, пневмониях, бронхиальной астме), протекающих с активацией свободнорадикального окисления.

- Витамин Е взаимодействует с пероксидными радикалами липидов, восстанавливает их до гидропероксидов, превращаясь в токоферолхинон, экскретируемый почками. Таким образом, он ингибирует процесс образования перекисей липидов в клеточных мембранах, сохраняя тем самым их целостность и функциональную активность. Витамин Е включается в биологические мембраны и образует в них комплекс с селеном и полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно арахидоновой. Сохраняя жирные кислоты в мембранах тромбоцитов, витамин Е препятствует образованию эндоперекисей (предшественников ПГ) и поэтому оказывает антиагрегантное действие.

Антиоксидантной активностью обладают следующие микроэлементы: молибден, никель, вольфрам, цинк.

- Селен (табл. 15) - компонент глутатион пероксидазы, разрушающей образовавшиеся при ПОЛ эндоперекиси. Витамин Е и селен действуют на различные звенья этого процесса, поэтому при их сочетании дозу каждого можно снизить. Наиболее эффективны

препараты, содержащие селен в виде комплекса с биологическими лигандами (природными носителями микроэлементов): селен на дрожжах (например, триовит, виталюкс, витамакс) или гуминовых кислотах (гумет-Р) (табл. 29).

Таблица 29.

Селенсодержащие препараты

Возраст	Суточная потребность в селене, мкг
6 мес	10-40
6-12 мес	20-40
1-3 года	20-80
4-6 лет	30-100
7-15 лет	50-100
Старше 15 лет	50-100

Лекарственный препарат	Доза, мкг
Триовит	50 мкг
Гумет-Р	3,75 мг
Центрум	25
Поливит	10 мкг
Олигогал-Sc	100* мкг
Витамакс	50 мкг

*Доза препарата, при курсовом приеме которой необходим контроль за содержанием селена в крови.

Антиоксидантными свойствами обладают также карнитин, таурин, карнозин, силибинин, эссенциале, аллопуринол, димефосфон, унитиол, церебролизин, биофлавоноиды.

- Карнитин нормализует жировой обмен, ограничивает окисление липидов, тормозит образование гидроперекисей жирных кислот и способствует тем самым сохранению целостности клеточных мембран.

- Таурин относят к сульфаминокислотам. Механизм действия связан с вмешательством в активность ряда катионов. Таурин защищает легочную ткань от повреждения раздражающими веществами.

- Димефосфон повышает активность антиоксидантной системы крови, увеличивает активность окислительно-восстановительной системы глутатиона, препятствуя окислению его тиоловой группы.

- Унитиол. Сульфгидрильные группы, входящие в состав препарата, вступают в реакции окисления, тем самым предохраняя сульфгидрильные группы различных эндогенных веществ, например глутатиона. Препарат нашел широкое применение в акушерстве и гинекологии, а также при лечении отравлений.

- Церебролизин снижает содержание лактата в тканях головного мозга, замедляет процесс образования высокорепреактивных форм свободных радикалов кислорода и снижает концентрацию продуктов ПОЛ клеточных мембран. Препарат обладает свойствами мембранного стабилизатора, способствует поддержанию гомеостаза кальция и уменьшает нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (например, глутамата).

Режим дозирования вышеперечисленных антиоксидантов представлен в таблице 30.

Режим дозирования антиоксидантов

ЛС	Суточная доза
Витамин А	33000-100000 МЕ
Витамин С	2 г
Витамин Е	0,1-0,3 г
Карнитин	1-4 г
Таурин	1-3 г
Димефосфон	120 мг/кг
Унитиол	250-500 мг/кг
Церебролизин	30-50 мл

СТЕРОИДНЫЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Стероидные половые гормоны синтезируются по единой схеме из холестерина, превращающегося в соответствующий гормон под влиянием специфических ферментов.

Синтез стероидных гормонов контролируется гипоталамо-гипофизарной системой. Так, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) стимулирует созревание клеток Ляйдига в яичках и превращение путем ароматизации андрогенов в эстрогены у женщин. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) отвечает за превращение холестерина в прегненолон.

Стероидные гормоны циркулируют в крови в основном в связанном с белками плазмы состоянии. Небольшое количество свободных гормонов проникает в клетки, где связывается с рецепторами тканей-мишеней, оказывая биологическое действие.

Андрогены

Андрогены вырабатываются у мужчин интерстициальными клетками яичек в количестве 6 мг/сут. У женщин андрогены синтезируются в количестве 0,3 мг/сут фолликулярными клетками фолликулов, а также сетчатой зоной коры надпочечников.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Суммарный биологический эффект тестостерона определяется не только воздействием самого гормона, но и его метаболитов: дегидроэпиандростерона, андростендиона, дегидротестостерона. Наиболее важные эффекты тестостерона у мужчин - участие в эмбриогенезе, стимуляция развития первичных половых структур (гонад и связанных с ними желез и протоков, в совокупности образующих систему репродукции и транспортировки мужских зародышевых клеток) и вторичных половых признаков, активация либидо и потенции, опосредованное через ЦНС влияние на половое поведение. У женщин малые дозы стимулируют образование гонадотропных гормонов гипофиза, большие дозы блокируют эту функцию. Длительное введение андрогенов приводит к снижению функций коры надпочечников.

К ЛС данной группы относят синтетические аналоги андрогенов: тестостерон, метилтестостерон, местеролон, дростанолон. Их фармакологический эффект и механизм действия соответствуют естественным андрогенам.

Фармакокинетика

Тестостерон быстро и полностью реабсорбируется из ЖКТ, при первом прохождении через печень в значительной степени метаболизируется. Основные метаболиты - андростерон и этиохоланолон - экскретируются главным образом с мочой.

Тестостерон переносится транспортным белком, синтезируемым печенью. Сродство тестостерона к белку настолько велико, что в активной форме в крови остается менее 3% гормона.

Масляные растворы тестостерона после внутримышечных инъекций хорошо всасываются, но также быстро и метаболизируются. Эфиры тестостерона медленнее высвобождаются из масляных депо и вследствие этого обладают пролонгированным эффектом. Биодоступность метилтестостерона как более гидрофильного соединения больше, чем тестостерона.

Показания и режим дозирования

Заместительная терапия у мужчин при первичном и вторичном

гипогонадизме (эндокринная импотенция, гипопитуитаризм, евнухоидизм, посткастрационный синдром), мужской климакс, некоторые виды бесплодия, остеопороз, апластическая анемия. У женщин - дисфункциональное маточное кровотечение, миома матки, эндометриоз, климактерический синдром (совместно с эстрогенами), рак молочной железы и яичников.

Режим дозирования и особенности применения андрогенных ЛС представлены в таблице 18.

Противопоказания

Рак предстательной железы, печеночная и почечная недостаточность, возраст старше 65 лет (мужчины), гиперкальциемия, индивидуальная непереносимость препаратов.

Таблица 31.

Режим дозирования и особенности применения андрогенов

МНН	Особенности применения
Метилтестостерон	Принимают сублингвально по 0,005-0,1 г/сут. Высшая разовая доза 0,05 г, суточная 0,1 г
Местеролон	При психовегетативных нарушениях, нарушении потенции 75 мг ежедневно до заметного улучшения, затем по 25-50 мг несколько месяцев. Для формирования вторичных половых признаков лечение длительное по 25-50 мг 3 раза в сутки. Для улучшения качества и количества сперматозоидов по 25 мг 2-3 раза в сутки в течение 90 дней; после перерыва (2-4 нед) курс нужно повторить. При апластической анемии для стимуляции эритропоэза по 50 мг 3 раза в сутки ежедневно. Применяют только у мужчин
Тестостерон	Начальная доза 120-160 мг/сут в течение 2-3 нед, затем поддерживающая доза 40-120 мг/сут. Принимать после еды, половину дозы утром, половину вечером
Дростанолон	При раке молочной железы в/м по 0,35-0,87 г 1 раз в 2 нед или по 0,1 г/сут ежедневно, во время ремиссии по 0,05 г/сут

Побочное действие

Повышенная половая возбудимость, частая эрекция даже при незначительной половой стимуляции, олигоспермия, снижение объема эякулята, симптомы маскулинизации у женщин, отеки, гиперкальциемия, холестатическая желтуха, тошнота, преждевременное закрытие зон роста костей.

Анаболические стероидные препараты

К этой группе относят метандиенон, метандриол, нандролон.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты
Препараты данной группы - синтетические аналоги андрогенов с максимальной анаболической и минимальной андрогенной активностью. Они стимулируют синтез белка в организме, оказывают положительное влияние на азотистый обмен, вызывают задержку в организме азота, препятствуют выведению из организма мочевины, калия, серы, фосфора, способствуют фиксации кальция в костях. Клиническое действие проявляется повышением аппетита, увеличением мышечной массы, благоприятным влиянием на регенераторные процессы, улучшением общего состояния.

Показания к применению и режим дозирования
Нарушения белкового обмена при кахексиях различного генеза, астения, остеопороз, хронические заболевания печени и почек, период реконвалесценции после тяжелых травм, операций, ожогов; тяжелые инфекционные заболевания, сопровождающиеся потерей белка; коррекция катаболических эффектов глюкокортикоидов, диабетическая ретинопатия, прогрессирующая мышечная дистрофия, синдром Верднига-Хоффмана, рак молочных желез, апластические анемии.

Режим дозирования и особенности применения анаболических стероидов представлены в таблице 32.

Таблица 32.

Режим дозирования и особенности применения анаболических стероидов

МНН	Особенности применения
Нандролон	Вводят глубоко в/м по 25-100 мг 1 раз в 3-4 нед (взрослым), детям по 0,4 мг/кг. При почечной недостаточности по 50 мг через день
Метандиенон	Взрослым 10-20 мг/сут, поддерживающая доза 5-10 мг; детям 5 мг/сут ежедневно
Метандриол	Сублингвально. Взрослым 0,025-0,1 г/сут, максимальная разовая доза 0,025 г, максимальная суточная доза 0,3 г. При раке молочной железы по 0,2-0,3 г/сут. Детям с задержкой роста по 1-1,5 мг/кг/сут. Курс лечения - по 4 нед через 2-4 нед

Противопоказания

Рак предстательной железы, острые заболевания печени, декомпенсированный сахарный диабет, острый и хронический простатит, беременность, лактация, пубертатный возраст.

Побочные эффекты

Диспептические нарушения, изменение функциональных проб печени (при нарушенных функциях печени - преходящая желтуха, холестаза), отеки, нарушения менструального цикла, преждевременное окостенение зон роста; у женщин и детей - проявление андрогенной активности препарата в виде огрубения голоса, оволосения по мужскому типу. Возможны аллергические реакции.

Антиандрогены

К этой группе относят бикалутамид, нилутамид, флутамид, ципротерон.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты.

Препараты этой группы оказывают антиандрогенное действие, обусловленное блокадой рецепторов андрогенов или угнетением 5 α -редуктазы, что нарушает превращение тестостерона в дегидротестостерон, ответственный за пролиферативные процессы в предстательной железе. Препараты обладают высокой гестагенной активностью.

Показания к применению и режим дозирования Рак или аденома предстательной железы, патологическое повышение половой активности, андрогенизация тяжелой степени у женщин, идиопатическое преждевременное половое созревание у детей.

Режим дозирования и особенности применения антиандрогенных ЛС представлены в таблице 33.

Таблица 33.

Режим дозирования и особенности применения антиандрогенов

МНН	Особенности применения
Ципротерон	При карциноме предстательной железы вводят глубоко в/м по 3 мл 1 раз в неделю или каждые 14 дней. Внутрь по 0,1 г 1-2 раза в сутки или 2-3 раза в сутки. Для снижения патологически повышенного полового влечения у мужчин в/м по 3 мл каждые 10-14 дней, внутрь по 0,05 г 2 раза в сутки
Нилутамид	При раке предстательной железы по 0,3 г/сут в течение 4 нед, поддерживающая доза 0,15 г/сут
Бикалутамид	При раке предстательной железы по 0,05 г/сут
Флутамид	При лечении рака предстательной железы с метастазами по 0,25 г 3 раза в сутки

Противопоказания

Выраженные нарушения функций печени и почек, беременность, индивидуальная непереносимость препарата.

Побочные эффекты

Гинекомастия и нарушение сперматогенеза, отеки, тромбозэмболии, подкожные кровоизлияния, зуд, желтуха, интерстициальный легочный синдром, нарушение аккомодации глаз, подавление овуляции, снижение функций надпочечников у детей.

Эстрогены. Гестагены (прогестины)

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) у женщин секретируются клетками внутренней оболочки фолликула в яичниках, в незначительном количестве образуются в желтом теле, коре надпочечников и плаценте. Самый активный эстроген - 17β -эстрадиол. Интенсивность синтеза эстрогенов у женщин зависит от фазы менструального цикла - в фазу пролиферации вырабатывается значительно больше эстрогенов, чем в фазу секреции. Концентрация эстрадиола в крови достигает максимальной величины в период предовуляторного пика (500-800 пг/мл). У мужчин 15% эстрогенов вырабатывается в яичках, 35% образуется из тестостерона и 50% - из эстрона. Для мужчин и женщин характерен внегонадный путь образования эстрогенов (в жировой ткани), значение которого увеличивается с возрастом и нарастанием массы тела. Синтез эстрогенов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой.

Гестагены секретируются лютеиновыми клетками желтого тела яичника, лютеинизирующими клетками зернистого слоя и оболочек фолликулов, в тестикулах, а также в корковом веществе надпочечников. Основным гестагеном считают прогестерон.

Эстрогены и прогестины метаболизируются в печени при первом прохождении.

Основная функция эстрогенов и прогестинов - обеспечение овуляции, оплодотворения, сохранения и развития беременности, родов, а также (опосредованно через ЦНС) полового поведения. Эстрогены действуют строго взаимосвязано с прогестинами и гонадотропинами ЛГ и ФСГ. В эмбриональном периоде эстрогены контролируют дифференцировку женских половых органов, в пубертатном периоде стимулируют развитие вторичных половых признаков, в репродуктивном периоде активируют рост фолликулов, железистого эпителия матки и эпителия влагалища, при беременности вызывают рост системы протоков молочных желез, увеличивают мышечную массу матки, обеспечивая тем самым адекватную ее сократимость во время родов.

Прогестерон обеспечивает разрыв созревшего фолликула, сохранение беременности, ингибируя координированное действие ГМК матки, стимулирует формирование новых железистых элементов и рост молочных желез в период беременности.

Как и андрогены, эстрогены обладают общим анаболическим действием, выраженным, однако, менее сильно. Так, они влияют на метаболизм костной ткани (у женщин в менопаузе низкое содержание эстрогенов в крови приводит к остеопорозу), задерживают в организме азот и натрий, обладают слабой противовоспалительной активностью, влияют на синтез печенью специфических белков-переносчиков гормонов, факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), ангиотензина, ЛПОНП и ЛПВП. Введение прогестерона мужчинам и женщинам приводит к потере натрия.

В настоящее время используют большое количество эстрогенов, антиэстрогенов, гестагенов и пероральных контрацептивов синтетического происхождения.

Эстрогены

К ЛС этой группы относят этинилэстрадиол, эстрогены конъюгированные, эстриол, эстрадиол, фосфэстрол, полиэстрадиола фосфат.

Фармакокинетика

Синтетические препараты эстрогенов хорошо абсорбируются при пероральном приеме. Эстрогены выводятся почками в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами после биологической трансформации в печени. Масляные растворы эстрогенов имеют замедленный печеночный клиренс ($T_{1/2}$ в среднем составляет около 25 ч).

Показания и режим дозирования

Некоторые формы эндокринного бесплодия, синдром гипофункции яичников, климактерический и посткастрационный синдромы, дисфункциональные маточные кровотечения, пероральная контрацепция (в комбинации с гестагенами), андрогензависимый рак предстательной железы, для прекращения лактации.

Режим дозирования и особенности применения эстрогенов представлены в таблице 34.

Таблица 34.

Режим дозирования и особенности применения эстрогенов

МНН	Особенности применения
Этинил-эстрадиол	При аменорее, олигоменорее по 0,02-0,1 мг/сут в течение 20 дней, затем 5 дней прогестерон по 5 мг в/м; при дисменорее с 4-5 дня цикла по 0,01-0,03мг/сут, в последующие 3 дня по 0,01 мг 3 раза в день; при раке предстательной железы по 0,05-0,1 мг 3 раза в сутки
Эстрогены конъюгированные	Уменьшают или купируют проявления климактерического синдрома; в непрерывном режиме по 0,625-1,25 мг/сут (после надвлагалищной ампутации матки); без оперативного вмешательства с 15-го по 21-й дни добавляют гестагены
Эстриол	Восстанавливает влагалищный эпителий при атрофических изменениях; назначают внутрь по 4-8 мг 1 раз в сутки в течение 2-3 нед, затем дозу снижают до 1 мг; интравагинально назначают по 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 2-3 нед
Эстрадиол	В период менопаузы назначают внутрь по 2-4 мг/сут; трансдермальный пластырь накладывают на спину, живот или бедро 2 раза в неделю, начиная с 50 мг, затем уменьшая дозу; гель наносят на любой участок кожи. Эстрадиол у женщин без гистерэктомии чередуют с гестагенами
Фосфэстрол	При раке предстательной железы - лечение по схеме от 0,15 до 0,6 г
Полиэстрадиола фосфат	При карциноме предстательной железы назначают в/м по 160-320 мг 1 раз в 4 нед

Противопоказания

Хронический активный гепатит и цирроз печени, тромбофлебиты, фибромиома матки, эндометриоз, рак молочной железы, эндометрия и шейки матки, беременность, порфирия.

Побочные эффекты

Тошнота, головная боль, гинекомастия, отеки, усугубление недостаточности кровообращения, тромбофлебиты и тромбозы, маточные кровотечения, изменение либидо, увеличение миомы матки, при наружном применении - гиперемия, зуд.

Гестагены

К гестагенам относят прогестерон, гестринон, дидрогестерон, аллилэстренол, левоноргестрел, линэстренол, медроксипрогестерон, норэтистерон, мегестрол, этистерон, гестонорона капроат.

Фармакокинетика

Гестагены метаболизируются при первом прохождении через печень. При любом пути введения метаболизируются в печени до прегнандиола и прегненолона, экскретируются почками.

Показания и режим дозирования

Показания - угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности, пероральная контрацепция (чаще в комбинации с эстрогенами), дисфункциональные маточные кровотечения (недостаточность лютеиновой фазы), эстрогензависимые опухоли (рак молочной железы и эндометрия), аденома и рак предстательной железы, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, предменструальный синдром, мастодиния, мастопатия, полименорея, бесплодие, для подавления овуляции и овуляторных болей.

Режим дозирования и особенности применения прогестинов представлены в таблице 34.

Противопоказания

Лактация, острая сердечная недостаточность, тяжелые поражения печени, почек, сосудов, нарушение обмена веществ, повышенная чувствительность к прогестерону.

МНН	Особенности применения
Аллил-эстренол	При угрожающем выкидыше по 5 мг 3 раза в сутки, при привычном выкидыше по 5-10 мг в сутки в течение 1 мес, затем дозу уменьшают. За 15 дней до родов прием препарата следует прекратить
Гестринон	При эндометриозе по 2,5 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес или в первый и 4-й дни менструации в течение 6 мес
Дидрогестерон	При бесплодии по 5 мг 2 раза в сутки с 14-го по 25-й день цикла в течение 6 мес, при угрожающем выкидыше 40 мг, затем по 5-10 мг через каждые 8 ч, при эндометриозе по 5-10 мг 2-3 раза в сутки с 5-го по 25-й день цикла, при аменорее по 5 мг 2 раза в сутки с 11-го по 25-й день в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола с первого по 25-й день, при дисфункциональном маточном кровотечении по 5 мг в сочетании с 0,05 мг этинилэстрадиола 4 раза в сутки в течение 5-7 дней
Левон-оргестрел (постинор)	Для экстренной контрацепции по 1 таблетке после полового акта
Левон-оргестрел (мирена)	Внутриматочное средство вводят в полость матки на 7-й день цикла сроком на 5 лет
Левон-оргестрел (норплант)	6 капсул вводят под кожу в области плеча сроком на 5 лет для длительной контрацепции
Левон-оргестрел (микролют)	Для контрацепции по 1 драже ежедневно в одно и то же время, начиная с первого дня менструального цикла
Линэстренол	При полименорее по 5 мг в день с 14-го по 25-й день цикла, при эндометриозе по 5-10 мг/сут в течение 6 мес, при мастопатии по 5-10 мг с 10-го по 25-й день цикла, для подавления овуляции, овуляторных болей по 5 мг с первого дня цикла в течение нескольких месяцев, для контрацепции по 0,5 мг ежедневно с первого по 28-й день цикла

МНН	Особенности применения
Медрокси-прогестерон	При раке эндометрия и раке почки по 200-600 мг/сут, при введении депо-формы в/м по 500-1000 мг/нед; при раке молочной железы внутрь по 400-1200 мг/сут, в/м по 500 мг/сут в течение 28 дней, поддерживающая доза 500 мг 1 раз в неделю; для контрацепции 150 мг каждые 3 мес; при эндометриозе по 50 мг 1 раз в неделю
Мегестрол	При раке молочной железы 160 мг/сут (по 40 мг 4 раза в сутки), при карциноме эндометрия 40-320 мг/сут в 4 приема
Норэти-стерон	При эндометриозе по 5 мг/сут с 5-го по 25-й день цикла в течение 6 мес; при предменструальном синдроме, мастодинии по 5 мг с 16-го по 25-й день; при дисфункциональном маточном кровотечении, гиперплазии эндометрия по 5-10 мг в течение 6-12 дней, затем с 16-го по 25-й день цикла в течение 6 мес
Этистерон	Сублингвально по 0,01-0,02 г 2-3 раза в сутки, максимальная сублингвальная доза 0,06 г
Гестонорона капроат	При аденоме предстательной железы, раке эндометрия и молочной железы по 2 мл ежедневно в течение 2-3 мес

Побочные эффекты

Слабость, сонливость, головная боль, бессонница, отеки, увеличение массы тела, дисфункциональные маточные кровотечения, диспептические расстройства, пигментация кожи, депрессия, аллергические реакции.

Антиэстрогены

К этой группе относят кломифен, тамоксифен.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Механизм действия обусловлен способностью связываться с рецепторами эстрогенов. В малых дозах они уменьшают содержание циркулирующих эстрогенов и по принципу обратной связи способствуют увеличению секреции гонадотропинов, индуцируя овуляцию. В больших

дозах препараты блокируют рецепторы эстрогенов и тормозят секрецию гонадотропинов. Тамоксифен в основном используют в качестве противоопухолевого средства при эстрогензависимых опухолях. Кломифен применяют для индукции овуляции.

Фармакокинетика

Кломифен быстро и полностью всасывается из ЖКТ, метаболизируется в печени, экскретируется с желчью, подвергаясь энтерогепатической рециркуляции. T_{1/2} составляет 5-7 сут.

Тамоксифен также хорошо абсорбируется из ЖКТ. Его C_{ss} в плазме крови отмечают после 4-недельной терапии. Препарат метаболизируется микросомальными ферментами печени с образованием метаболитов (основные - М-дезметилтамоксифен и 4-гидрокситамоксифен), выводится в виде метаболитов кишечником.

Показания и режим дозирования

Тамоксифен назначают при раке молочной железы (у женщин в менопаузе), раке грудной железы (у мужчин после кастрации), меланоме, раке почек, предстательной железы, эндометрия. Кломифен применяют для индукции овуляции при ановуляторной дисфункции яичников и связанным с ней бесплодием, дисфункциональных маточных кровотечениях, дисгонадотропной форме аменореи, голакторее, синдроме Стейна-Левенталя, андрогенной недостаточности у мужчин и олигоспермии.

Режим дозирования и особенности применения антиэстрогенов представлены в таблице 33.

Противопоказания

Для назначения тамоксифена - беременность, тромбоз; для кломифена - нарушение функций печени, патология зрения, кисты яичников, органические заболевания ЦНС, маточные кровотечения, беременность.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, тромбоцитопения, нарушение зрения, кожный зуд, депрессия, приливы жара, влагалищные кровотечения, отеки, образование кист яичников, у мужчин - болезненность в области яичек,

у женщин - боли в нижнем отделе живота и в области молочных желез, повышение вероятности возникновения многоплодной беременности.

Таблица 33.

Режим дозирования и особенности применения антиэстрогенов

МНН	Особенности применения
Тамоксифен	По 0,02 г 2 раза в сутки длительно (2-3 года) при раке молочной железы у женщин (в менопаузе), раке грудной железы у мужчин (после кастрации), меланоме, раке почки, предстательной железы, эндометрия
Кломифен	По 0,05 г 1 раз в сутки с 5-го дня цикла на 5 дней. Овуляция обычно наступает с 11-го по 15-й день (если не наступила, то в следующем цикле необходимо повторить)

Гормональные контрацептивы

Для пероральной контрацепции применяют сочетание эстрогенов и гестагенов или только гестагены.

Эстрогенный компонент комбинированных контрацептивов этинилэстрадиол - синтетический аналог эстрадиола, обладающий более выраженной эстрогенной активностью, чем эстрадиол; кроме того, наличие этинильной группы приводит к замедлению разрушения этинилэстрадиола ферментами.

В качестве гестагенного компонента в комбинированные препараты включают различные синтетические прогестины (норэтистерона ацетат, этинодиол, дезогестрел, гестринон, норгестимат, диеногест, гестоден, ципротерон, левоноргестрел), активность которых выше, чем у природного прогестерона. К наиболее активным и низкодозируемым синтетическим гестагенам в составе комбинированных контрацептивов относят гестоден.

Все гормональные контрацептивы могут быть подразделены на несколько видов: комбинированные эстроген-гестагенные препараты (монофазные, двухфазные, трехфазные), гестагенные препараты (мини-пили, посткоитальные, пролонгированные препараты).

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Контрацептивное действие препаратов (особенно комбинации эстрогенов и прогестагенов) связано в первую очередь с угнетением высвобождения гонадолиберина гипоталамуса, что приводит к уменьшению высвобождения ФСГ и ЛГ, торможению синтеза половых гормонов в яичниках и предотвращению овуляции. Кроме того, препараты вызывают изменения физико-химических свойств шеечной слизи, повышая вязкость и уменьшая ее количество, что нарушает движение сперматозоидов. Под действием прогестинов нарушаются функции желтого тела даже при овуляторных циклах, уменьшается толщина эндометрия, снижается его активность, что делает невозможным имплантацию бластоцисты.

Также под влиянием этих препаратов уменьшается кровопотеря и восстанавливается регулярный менструальный цикл. Дисменорея и предменструальный синдром возникают реже. Препараты уменьшают риск воспалительных заболеваний органов малого таза на 50%, так как прогестагеновый компонент затрудняет проникновение инфекции через шеечную слизь. В результате подавления овуляции снижается частота внематочной беременности. Выявлено снижение частоты рака эндометрия яичников, образования функциональных овариальных кист и доброкачественных опухолей молочной железы.

Фармакокинетика

Синтетические гестагены хорошо всасываются в тонкой кишке. 19-Норстероиды в организме превращаются в норэтистерон. Левоноргестрел, гетоден, диеногест и ципротерон не подвергаются биотрансформации при первичном прохождении через печень и активны в неизменном виде; они имеют 100% биодоступность, создают более стабильные концентрации в крови, что обеспечивает более высокую надежность контрацептива и лучший контроль менструального цикла. Норгестимат и дезогестрел не обладают фармакологической активностью. В печени из дезогестрела образуется активный метаболит 3-кетодезогестрел, из норгестимата - левоноргестрел. Левоноргестрел обладает андрогенным эффектом в

отличие от 19-норстероидов (дезогестрела, гестодена, норгестината). TV2 синтетических гестагенов не превышает 12 ч. За 7-дневный перерыв в приеме комбинированных контрацептивов синтетический гестеген полностью выводится из организма. Большинство синтетических гестагенов в организме подвергаются гидроксилированию и выводятся приблизительно в равных количествах почками и кишечником.

Показания к применению и режим дозирования

Основное показание - предохранение от нежелательной беременности. Применение с лечебной целью - эндометриоз, остеопороз, гирсутизм, нарушение менструального цикла, дисфункциональные маточные кровотечения (недостаточность лютеиновой фазы), альгодисменорея, предменструальный синдром, бесплодие («ребаунд-эффект»), угрожающий или привычный выкидыш на ранних сроках беременности, эстрогензависимые рак молочной железы и эндометрия (предварительная терапия гестагенами улучшает исход лечения антиэстрогенами).

Важнейшим условием надежности комбинированных контрацептивов является соблюдение режима их приема. Препараты выпускают в цикловых упаковках с календарной шкалой по 21 или 28 таблеток. Упаковки с 28 таблетками содержат 21 таблетку с гормонами и 7 таблеток без гормонов («пустышки» или содержащие железо или витамины). Прием контрацептива начинают в первый день менструации и в течение 21 дня принимают по одной таблетке ежедневно, желательно в одно и то же время, затем делают 7-дневный перерыв (или принимают по одной таблетке, содержащей гормоны). Во время этого перерыва развивается менструальноподобное кровотечение. После перерыва (независимо от того, закончилось кровотечение или нет) начинают прием контрацептива из новой упаковки по той же схеме. Контрацептивное действие развивается уже в первом цикле с первого дня приема препарата. Во время 7-дневного перерыва, а также, если пропустить прием очередной таблетки, может происходить рост первичного фолликула, и повышается содержание эндогенного эстрадиола, однако после возобновления приема препарата дальнейший

рост фолликула блокируется, и он подвергается атрезии, а содержание эндогенных эстрогенов возвращается к базальному уровню.

Монофазные препараты имеют постоянное содержание эстрогенного и гестагенного компонентов, двухфазные - постоянное содержание эстрогена и изменяющееся содержание гестагенов; трехфазные препараты характеризуются непостоянным содержанием компонентов в зависимости от фазы менструального цикла. Препараты, содержащие только гестагены, менее эффективны, но их могут принимать женщины старшего репродуктивного возраста.

Посткоитальные контрацептивы содержат большую дозу эстрогенов и гестагенов, их принимают только для экстренной контрацепции (не позднее 24-48 ч после полового акта).

Согласно рекомендациям ВОЗ, начинать прием комбинированного контрацептива (при отсутствии противопоказаний) следует с препарата, содержащего не более 35 мкг эстрогена и низкоандрогенный гестаген. Низкоандрогенные гестагены - гестоден (этинилэстрадиол + гестоден), дезогестрел (этинилэстрадиол + дезогестрел), норгестимат (этинилэстрадиол + норгестимат), а также левоноргестрел в дозе не более 150 мкг (этинилэстрадиол + левоноргестрел, содержится в препаратах микрогинон, триквилар, минизистон, ригевидон). Трехфазные препараты содержат очень низкую дозу левоноргестрела и наряду с монофазными могут быть препаратами первого назначения. Несмотря на то, что все вышеперечисленные препараты удовлетворяют требованиям ВОЗ к контрацептиву первого выбора, они различаются по способности контролировать менструальный цикл, переносимости, частоте побочных эффектов, что следует учитывать при их назначении.

Противопоказания

Абсолютные - индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, тромбозэмболические заболевания, гормональнозависимые опухоли, беременность, прогрессирующие заболевания печени, серповидноклеточная анемия, сосудистые заболевания головного мозга, инфаркт миокарда, выраженная гиперлипидемия.

Относительные - заболевания желчного пузыря, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение функций печени, эпилепсия,

фибромиома матки, хронические заболевания почек.

Побочные эффекты

Побочное действие гормональных контрацептивов зависит от составляющих компонентов данного препарата. Побочные эффекты обычно развиваются в первые 1 -2 цикла приема гормональных контрацептивов (у 10-40% женщин), при дальнейшем применении частота побочных эффектов снижается (отмечают у 5-10%).

- Эстрогензависимые побочные эффекты - головная боль (наиболее часто), нервозность и раздражительность, головокружение, тошнота, мастопатия, увеличение молочных желез, холестатическая желтуха, усугубление варикозной болезни нижних конечностей, боли в животе, хлоазма, отеки, усугубление сахарного диабета, артериальная гипертензия.

- Гестагензависимые побочные эффекты (возможны при наличии у препарата андрогенной активности) - гирсутизм, акне, снижение либидо, увеличение массы тела, депрессия, отеки.

Большинство осложнений при приеме гормональных контрацептивов возникает при неправильном, необоснованно длительном применении высокодозированных препаратов без учета индивидуальных особенностей женщины и противопоказаний к использованию данного метода контрацепции.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Глюкокортикоиды - группа препаратов, являющихся структурными и функциональными аналогами гормонов, синтезируемых пучковой зоной коры надпочечников. Секреция глюкокортикоидов контролируется гипофизом путем высвобождения кортикотропина (АКТГ), секреция которого в свою очередь регулируется рилизинг-гормоном гипоталамуса. Концентрация глюкокортикоидов в крови (в том числе и синтетических аналогов) в обратно пропорциональной зависимости определяет скорость высвобождения рилизинг-гормона, что характеризует регуляцию всей системы по механизму обратной связи. Секреция глюкокортикоидов подвержена суточным колебаниям: наибольшую секрецию

глюкокортикоидов отмечают к 6-8 ч утра, наименьшую - к середине ночи.

Лекарственные препараты этой группы подразделяют на природные глюкокортикоиды (кортизон - пролекарство, образующее активный метаболит гидрокортизон, и гидрокортизон) и синтетические (например, преднизолон, дексаметазон) препараты.

Взаимосвязь между химической структурой и фармакодинамикой

- Преднизон (кетогруппа вместо гидроксильной в положении 11) - пролекарство (активный метаболит образуется в процессе биотрансформации).
- Преднизолон (двойная связь между атомами углерода в положениях 1 и 2) обладает в 4 раза большей глюкокортикоидной активностью, чем кортизол.
- Метилпреднизолон (содержит метильный радикал в положении 6) по глюкокортикоидной активности в 5 раз превосходит кортизол.
- Флудрокортизон (добавление атома фтора в положении 9) превосходит кортизол как по глюкокортикоидной (в 12 раз), так и по минералокортикоидной (в 125 раз) активности. Его назначают при первичной надпочечниковой недостаточности или гипоальдостеронизме.
- Дексаметазон (добавление 16-метильной группы к молекуле флудрокортизона) в отличие от флудрокортизона обладает незначительной минералокортикоидной активностью, но сохраняет высокую глюкокортикоидную.
- Бетаметазон (по структуре идентичен дексаметазону, за исключением 16в-метильной группы) применяют местно.
- Триамцинолон (замена метильной группы в молекуле дексаметазона на 16а-гидроксильную) по глюкокортикоидному действию аналогичен метилпреднизолону, но практически не вызывает задержки натрия в организме.

Механизм действия и основные фармакодинамические эффекты

Глюкокортикоиды диффундируют через клеточные мембраны в цитоплазму и связываются со специфическими глюкокортикоидными рецепторами. Образовавшийся активированный комплекс преникает в

ядро и стимулирует образование и-РНК, что обуславливает синтез ряда регуляторных белков. Ряд БАВ (катехоламины, медиаторы воспаления) способен инактивировать комплексы «глюкокортикоид-рецептор», снижая тем самым активность глюкокортикоидов.

Основные эффекты глюкокортикоидов следующие.

- Влияние на иммунную систему.

- Противовоспалительное действие (преимущественно при аллергической и иммунной формах воспаления) вследствие нарушения синтеза ПГ, лейкотриенов и цитокинов, уменьшения проницаемости капилляров, снижения хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и подавления активности фибробластов.

- Подавление клеточного иммунитета, аутоиммунных реакций при трансплантации органов, снижение активности Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов.

- Влияние на водно-электролитный обмен.

- Задержка в организме ионов натрия и воды (увеличение реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев), активное выведение ионов калия (для препаратов с минералокортикоидной активностью), увеличение массы тела. По выраженности этого действия ЛС можно расположить в следующей последовательности: флудрокортизон >> природные глюкокортикоиды > синтетические глюкокортикоиды >> фторированные глюкокортикоиды.

- Уменьшение всасывания ионов кальция с пищей, уменьшение их содержания в костной ткани (остеопороз), повышение экскреции с мочой.

- Влияние на обменные процессы.

- На липидный обмен - перераспределение жировой ткани (повышенное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса, живота), гиперхолестеринемия.

- На углеводный обмен - стимуляции глюконеогенеза в печени, уменьшение проницаемости мембран клеток для глюкозы (возможно развитие стероидного диабета).

- На белковый обмен - стимуляции анаболизма в печени и катаболических процессов в других тканях, уменьшение содержания

глобулинов в плазме крови.

- Влияние на ССС - повышение АД (стероидная артериальная гипертензия) вследствие задержки жидкости в организме, увеличения плотности и чувствительности адренорецепторов в сердце и сосудах, усиления прессорного действия ангиотензина II.
- Влияние на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники - угнетение вследствие механизма отрицательной обратной связи.
- Влияние на кровь - лимфоцитопения, моноцитопения и эозинопения, в то же время глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию эритроцитов, увеличивают общее количество нейтрофилов и тромбоцитов (изменения в клеточном составе крови проявляются уже через 6-12 ч после приема и сохраняются при длительном применении этих ЛС в течение нескольких недель).

Фармакокинетика

Всасывание

Глюкокортикоиды для системного применения плохо растворимы в воде, хорошо - в жирах и других органических растворителях. Они циркулируют в крови преимущественно в связанном с белками (неактивном) состоянии. Инъекционные формы глюкокортикоидов представляют собой их водорастворимые эфиры или соли (сукцинаты, гемисукцинаты, фосфаты), что обуславливает быстрое начало действия. Действие мелкокристаллических суспензий глюкокортикоидов развивается медленно, но может длиться до 0,1-1 мес; их применяют для внутрисуставных инъекций.

Препараты глюкокортикоидов для приема внутрь хорошо всасываются из ЖКТ, Стах в крови отмечают через 0,5-1,5 ч. Пища замедляет всасывание, но не влияет на биодоступность препаратов.

Распределение

При концентрации кортизола в плазме крови 200 мкг/л 95% его связано с кортизолсвязывающим α -глобулином (транскортином), при этом содержание свободного кортизола составляет всего 10 мкг/л. При концентрации кортизола выше 200 мкг/л возникает полное насыщение транскортина.

Все синтетические глюкокортикоиды по сравнению с гидрокортизоном в меньшей степени связываются с белками плазмы крови (на 60-70%) и практически полностью распределяются в ткани, поэтому эффективны в меньших дозах. При гипопроотеинемии (например, на фоне цирроза печени, нефротического синдрома, спру, синдрома мальабсорбции) терапевтические дозы глюкокортикоидов могут оказать токсическое действие.

Метаболизм

Глюкокортикоиды метаболизируются в печени путем окисления, восстановления и конъюгирования и выделяются почками в виде сульфатов и глюкуронидов. Синтетические глюкокортикоиды также метаболизируются в печени, но скорость их метаболизма ниже. Еще медленнее метаболизируются фторированные препараты. Скорость метаболизма глюкокортикоидов оценивают по экскреции нейтральных 17-кортикостероидов и транскортина.

Все системные глюкокортикоиды проникают через плаценту, где гидрокортизон и преднизолон превращаются в менее активные кортизон и преднизон. Дексаметазон и бетаметазон создают высокие концентрации в крови плода и могут вызвать угнетение функций надпочечников, поэтому беременным при необходимости предпочтительнее назначать преднизолон, а не дексаметазон и бетаметазон.

Выведение

Природные глюкокортикоиды имеют наиболее короткий $T_{1/2}$, фторированные препараты - наиболее длинный. $T_{1/2}$ препаратов в плазме крови варьирует от нескольких минут до 5 ч и отличается от длительности их активности. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется, поэтому нет необходимости в коррекции доз препаратов.

По длительности действия глюкокортикоиды для системного применения разделяют на препараты короткого, средней длительности и длительного действия (табл. 34)

Таблица 34.

**Сравнительная характеристика глюкокортикоидов для
системного применения**

МНН	Эквивалентные дозы, мг	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	T1/2	
				в плазме крови, мин	в тканях, сут
препараты короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
препараты 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
препараты длительного действия					
Триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>200	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

Побочные эффекты

Частота и тяжесть осложнений при приеме глюкокортикоидов возрастает с увеличением дозы препарата и/или длительности лечения. Использование альтернирующей терапии и местное (ингаляционное, накожное, внутрисуставное) применение препаратов уменьшает частоту нежелательных реакций.

Наиболее часто развиваются инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), в том числе туберкулез (противопоказание к назначению глюкокортикоидов), остеопороз, патологические переломы костей, компрессионные переломы позвонков, асептический некроз головки бедренной кости,

кровоизлияния, угри, атрофия кожи и подкожной клетчатки, отеки, артериальная гипертензия, стероидный диабет, задержка роста и полового созревания у детей, неустойчивое настроение, психозы (при приеме высоких доз), глаукома (с возможным экзофтальмом), гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, синдром Кушинга, стероидные язвы желудка и кишечника, кровотечения из ЖКТ, эзофагит, панкреатит, вторичная надпочечниковая недостаточность (при отмене ГКС после их длительного применения).

- Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности - прием препаратов лишь в утренние часы, использование альтернирующей терапии, постепенное снижение дозы при отмене препарата.

- Факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности - применение в дозе выше 2,5-5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), длительность лечения более 10-14 дней, прием глюкокортикоида в вечернее время суток (прием 5 мг преднизолона вечером опаснее, чем 20 мг утром), применение фторированных глюкокортикоидов.

Основные проявления синдрома отмены связаны с вторичной надпочечниковой недостаточностью - недомогание, головная боль, депрессия, артралгия, миалгия, боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, артериальная гипотензия, слабость, усугубление бронхиальной астмы и усиление других аллергических проявлений.

В большинстве случаев нежелательные эффекты глюкокортикоидов не требуют отмены препарата. Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, катаракта необратимы даже при отмене гормона.

Лекарственное взаимодействие

Действие глюкокортикоидов усиливают эритромицин (замедление их метаболизма в печени), салицилаты (увеличение не связанной с белками фракции глюкокортикоидов), эстрогены. Усиливают действие теофиллина, адреномиметиков, иммуносупрессантов, НПВС. При сочетании глюкокортикоидов с непрямыми антикоагулянтами возможно развитие язв желудка и язвенного кровотечения.

Показания к применению и режим дозирования

Препараты показаны в качестве заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников, для подавления секреции АКТГ, патогенетической терапии в качестве противовоспалительных, противоаллергических, иммуносупрессивных и противошоковых средств.

- Непрерывная схема применения глюкокортикоидов, в том числе для заместительной терапии, используется наиболее часто. При назначении препаратов необходимо учитывать физиологический суточный ритм секреции этих гормонов, т.е. $\frac{2}{3}$ суточной дозы назначают утром, $\frac{1}{3}$ - днем. Следует учитывать, что пролонгированные препараты для циркадной терапии непригодны, так как приводят к выраженному угнетению гипоталамно-гипофизарно-надпочечниковой системы.

- Альтернирующая схема назначения глюкокортикоидов предполагает прием обычно удвоенной суточной дозы препарата однократно утром через день. При такой схеме лечения у большинства пациентов существенно снижается частота угнетения гипоталамно-гипофизарно-надпочечниковой системы (при той же эффективности) по сравнению с непрерывной поддерживающей терапией.

- Интермиттирующая схема назначения напоминает альтернирующую, однако глюкокортикоиды применяют короткими курсами (по 3-4 дня) с 4-дневными интервалами между ними. Эта схема также предпочтительнее непрерывного применения.

- Пульс-терапия характеризуется назначением сверхвысоких доз глюкокортикоидов на короткий срок пациентам с тяжелыми и опасными для жизни заболеваниями или состояниями (например, системными коллагенозами, васкулитами, тяжелым ревматоидным артритом с поражениями внутренних органов, рассеянным склерозом). Препаратом выбора считают метилпреднизолон.

Противопоказания

При местном применении (ингаляционном, внутри- или околосоуставном, эпидуральном, ректальном, наружном, введении в полости, например плевральную) в патологическом очаге создается высокая концентрация препарата и значительно снижается риск развития системных нежелательных реакций.

Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действия. Они вызывают повышение плотности β -адренорецепторов, устраняют их десенситизацию (восстанавливают реакцию на бронходилататоры, что позволяет уменьшить частоту применения последних), уменьшают отек слизистой оболочки бронхов и продукцию слизи, улучшают мукоцилиарный транспорт.

Ингаляционные глюкокортикоиды, в отличие от системных, преимущественно оказывают местное противовоспалительное действие на дыхательные пути и в связи с особенностями метаболизма почти не вызывают системных эффектов.

Разные препараты этой группы обладают различной активностью, поэтому их биоэквивалентные (вызывающие одинаковый эффект) дозы существенно различаются, что следует учитывать при замене одного препарата другим. Активность ингаляционных глюкокортикоидов зависит в первую очередь от их аффинности к рецепторам и фармакокинетических параметров.

Ингаляционные глюкокортикоиды считают наиболее эффективными препаратами для базовой поддерживающей терапии бронхиальной астмы. Они оказывают выраженное местное противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

Для ингаляционного применения препараты выпускают в виде аэрозолей, сухой пудры с соответствующими устройствами для их употребления, а также в виде растворов или суспензий для применения с помощью небулайзеров.

В легких осаждается приблизительно 10-20% номинальной дозы, а остальная ее часть оседает на слизистой оболочке полости рта, проглатывается и превращается в печени при первом прохождении в малоактивные метаболиты. Ингаляционные глюкокортикоиды могут попадать в системный кровоток (минуя печень) путем частичной адсорбции в дыхательных путях. Препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови, быстро элиминируются из

организма, поэтому выраженность системных побочных эффектов минимальная. Чем большей липофильностью обладает ингаляционный глюкокортикоид, тем быстрее и лучше адсорбируется на поверхности эпителия бронхов, дольше задерживается в тканях дыхательных путей, имеет большее сродство и более длительную связь со специфическими рецепторами.

Наибольшей липофильностью обладает флутиказон, меньшей - беклометазон и будесонид; а триамцинолон - водорастворимый препарат. Концентрация будесонида в дыхательных путях через 1,5 ч после ингаляции в 8 раз превышает таковую в плазме крови. Образование «микро-депо» препаратов на слизистой оболочке дыхательных путей приводит к увеличению длительности местного противовоспалительного действия (например, растворение кристаллов беклометазона и флутиказона в бронхиальной слизи происходит в течение 5-8 ч и дольше). Будесонид способен также образовывать внутриклеточные конъюгаты с жирными кислотами, из которых постепенно высвобождается, что также удлиняет его действие.

Побочные эффекты

Системные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов завясят от количества препарата, поступившего в системный кровоток, а также от величины его общего клиренса. Ингаляционные глюкокортикоиды обычно не вызывают системных нежелательных реакций. Лишь при длительном применении в высоких суточных дозах они могут вызвать угнетение системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а также развитие остеопороза и задержки роста у детей.

Местные побочные эффекты отмечают редко, как правило, в виде охриплости голоса и кандидоза полости рта. Факторы риска развития кандидоза - нарушение техники использования ингалятора, пожилой возраст, частота ингаляций более 2 раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикоида внутрь. Меры профилактики - полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

Противопоказания

Гиперчувствительность, туберкулез легких (в активной стадии),

грибковые, бактериальные и вирусные инфекции органов дыхания, грибковые инфекции кожи, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, эритематозные угри, обыкновенный лишай, дерматит, ветряная оспа, беременность, кормление грудью.

Препараты для интраназального введения

Глюкокортикоиды для интраназального применения считают наиболее активными средствами лечения аллергического ринита (оказывают противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действия). Наибольшее местное действие оказывают будесонид, флутиказон, мометазон. Препараты этой группы ослабляют и предупреждают симптомы ринита, а у больных с полипами носа вызывают уменьшение их размеров.

Фармакокинетика

При применении назальных спреев лишь очень незначительная часть препарата всасывается в системный кровоток.

Побочные эффекты

Глюкокортикоиды для интраназального применения могут вызвать сухость в носу, реже при длительном приеме - кандидоз слизистых оболочек носоглотки, иногда носовые кровотечения.

Препараты для кожного применения

При кожном нанесении препараты лучше всасываются с воспаленных участков кожи, а также у детей. Наименьшая абсорбция происходит с поверхности кожи подошв, ладоней и рук, а максимальная - с кожи лица и наружных половых органов. Увлажненность кожи (например, после водных процедур) повышает эффективность местных глюкокортикоидов.

По степени эффективности препараты подразделяют на семь групп (табл. 35).

- Наиболее эффективны препараты I группы (эффективность в 1000 раз выше, чем 1% раствора гидрокортизона). Их назначают лишь при тяжелых дерматозах, например псориазе, atopическом дерматите, контактном дерматите [особенно ладоней и стоп, но не лица и гениталий, так как вследствие хорошей абсорбции возможно развитие

системных и местных (атрофия кожи) побочных эффектов].

- Препараты с высокой активностью (группы II-III) применяют при умеренно тяжелых дерматозах (но не в области лица и гениталий).
- Препараты со средней активностью (IV-V группы) назначают при дерматозах в области век и половых органов. При поражении больших поверхностей кожи следует применять ЛС II-III групп.

Таблица 35.

Относительная эффективность глюкокортикоидов для местного применения

группа	МНН	лекарственная форма	Концентрация, %
I	Бетаметазон (содержит бетаметазона пропионат модифицированный)	Мазь	0,05
	Клобетазол	Мазь	0,05
II	Бетаметазон (содержит бетаметазона дипропионат)	Мазь	0,05
III	Бетаметазон (содержит бетаметазона дипропионат)	Мазь	0,05
	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Мазь	0,1
	Триамцинолон	Мазь	0,1
IV	Флуоцинолона ацетонид	Мазь	0,025
	Гидрокортизон	Мазь	0,2
	Триамцинолон	Мазь	0,1
V	Бетаметазон	Взбалтываемая смесь	0,02
	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Крем	0,1
	Флуоцинолона ацетонид	Крем	0,05
	Гидрокортизон	Крем	0,2
	Триамцинолон	Взбалтываемая смесь	0,1

Группа	МНН	Лекарственная форма	Концентрация, %
VI	Бетаметазон (содержит бетаметазона валерат)	Взбалтываемая смесь	0,05
	Флуоцинолона ацетонид	Раствор	0,01
VII	Гидрокортизон	Крем, мазь	1

Препараты I группы не следует принимать более 3 нед, а IV-V групп - более 3 мес.

Препараты I группы уже через 3 дня после начала лечения могут вызвать атрофию кожи, а при применении в дозе 2 г/сут через 2 нед угнетают функции надпочечников. Все препараты для кожного применения могут вызвать присоединение инфекционных поражений кожи, появление угревой сыпи, а также аллергические реакции. При местном длительном применении часто отмечают уменьшение клинической эффективности препаратов, поэтому их следует принимать курсами, чередуя с ЛС с другим механизмом действия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

1.1. Физиологические основы функционирования центральной нервной системы

Синаптическая передача нервных импульсов является основой функционирования нервной системы. В синапсах различают:

- а) передающую пресинаптическую мембрану;
- б) воспринимающую постсинаптическую мембрану;
- в) синаптическую щель.

Медиаторы, участвующие в синаптической передаче импульсов, синтезируются в пресинаптических образованиях аксонов и депонируются в синаптических пузырьках (везикулах). В состоянии покоя синапсов пресинаптическая мембрана пропускает единичные кванты медиатора, необходимые для поддержания физиологической реактивности и метаболизма центральной нервной системы. При поступлении нервных импульсов по пресинаптическим образованиям через пресинаптическую мембрану аксонов проходит огромное количество квантов медиатора,

которое способно оказывать возбуждающее действие на рецепторы постсинаптической мембраны. Сигнал с рецепторов передается на исполнительные клеточные структуры.

Мембраны нервных клеток содержат два типа каналов, участвующих в реализации передачи сигнала к эффекторным клеткам. Большую роль в функции центральной нервной системы играют потенциалзависимые натриевые каналы. Они находятся в аксонах и отвечают за потенциал действия, который передает сигнал от тела клетки к нервному окончанию. Потенциалзависимые кальциевые и калиевые каналы действуют медленнее, и они играют модулирующую роль в регуляции нейрональных разрядов. Второй тип каналов - рецепторзависимый (химически активируемый) открывается под действием нейромедиаторов. Они нечувствительны к потенциалу мембраны.

Потенциал действия пресинаптических волокон передается на синаптические окончания и через активацию потенциалзависимых кальциевых каналов приводит к увеличению поступления кальция в пресинаптические образования. Это стимулирует выход медиатора в синаптическую щель, взаимодействие с рецептором, увеличение проницаемости для ионов натрия и калия, что и вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны до порогового значения, потенциала действия. Таким образом, передается стимулирующий эффект. При стимуляции тормозных нейронов происходит гиперполяризация постсинаптической мембраны и увеличение поступления в клетку ионов хлора.

В центральной нервной системе (ЦНС) выделены в основном два типа рецепторов. Это рецепторы, сопряженные с ионными каналами (ионотропные каналы, рецепторы-каналы). К ним относятся Н-холинорецепторы, 5-НТЗ (серотониновые) рецепторы, рецепторы аминокислот - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глицина, глутамата, аспартата. Ко второму типу относятся рецепторы, сопряженные с G-белками. Возбуждение последних приводит к активации или угнетению эффекторных ферментов, а также к изменению функционирования ионных каналов. Так функционируют М-холинорецепторы, адренорецепторы. Действие препаратов на ЦНС связано с воздействием на этапы синаптической трансмиссии.

Препараты, действующие на синтез, хранение, метаболизм и высвобождение нейромедиаторов, относятся к группе пресинаптических. Подавление синтеза, хранения и освобождения медиатора снижает синаптическую передачу. Усиление освобождения, блокада обратного захвата - стимулирует передачу. В постсинаптической области основной мишенью для препаратов являются медиаторы и рецепторы. Они могут выступать в роли стабилизаторов медиатора, агонистов или антагонистов рецепторов.

Разные нейроны используют разные группы медиаторов. Большое место занимают катехоламины. На долю дофамина приходится более половины от общего содержания катехоламинов в ЦНС. Больше всего дофамина содержится в базальных ядрах, кроме них его много в миндалевидном теле, обонятельном бугорке, срединном возвышении, в лобной области, в дофаминергических и тубероинфундибулярных путях. На основании фармакологических исследований были выделены два типа дофаминовых рецепторов - D_1 (активирующие аденилатциклазу), связанные с G_s -белками и D_2 (ингибирующие аденилатциклазу), осуществляющие свои функции через G_i/o -белки. Кроме того, через D_2 -дофаминовые рецепторы активируются K^+ -каналы и угнетают Ca^{2+} -каналы. D_2 -рецепторы играют важную роль в патогенезе шизофрении и болезни Паркинсона. Вещества, активирующие дофаминергическую систему, применяются при паркинсонизме, для угнетения гормона роста и пролактина.

Вторым по значимости катехоламином является норадреналин, который в большом количестве содержится в гипоталамусе, в лимбической системе, ретикулярной формации, в голубом пятне серого вещества моста. Возбуждение адренорецепторов адренергических синапсов оказывает стимулирующее влияние на ЦНС, особенно на ретикулярную систему. Обнаружены три типа адренорецепторов - α_1 - и α_2 -рецепторы. Адренергические системы возбуждаются психостимуляторами, анорексигенными средствами, некоторыми гипотензивными препаратами.

Третьим представителем катехоламинов является адреналин.

Он обнаружен в ретикулярной формации продолговатого мозга. Функции нейронов, содержащих адреналин, пока неизвестны.

Важное место в функции ЦНС занимают серотонинергические синапсы. Много серотонина содержится в продолговатом мозге, в мосте. Образования серотонинергических нейронов в этих областях носят названия ядра шва. Возбуждение пресинаптических рецепторов уменьшает освобождение серотонина из нервных окончаний, стимуляция постсинаптических рецепторов может сопровождаться как возбуждением, так и торможением эффекторов.

Известны вещества, влияющие на серотонинергическую систему (анксиолитические средства, противорвотные средства, антидепрессанты).

Медиатор ацетилхолин выполняет функции возбуждающего медиатора. Однако функция холинорецепторов в ЦНС изучена недостаточно. Наиболее вероятна роль холинергических процессов в регуляции некоторых психических и моторных функций. Центральные холиноблокаторы используются при паркинсонизме, центральные холиномиметики (антихолинэстеразные средства) в некоторых случаях полезны при болезни Альцгеймера.

Гистамин также относится к центральным медиаторам. Достаточно много гистаминергических нейронов в гипоталамической области. Вероятная роль гистаминергической системы в тонической активности мозга, терморегуляции, в регуляции тонуса сосудов. Выделены три типа гистаминовых рецепторов - H^1 , H_2 и H_3 . Не исключено, что гистамин является регулятором цикла сонбодрствование (через H_1 -рецепторы). Блокаторы H^1 -рецепторов оказывают седативное действие.

Современные данные показывают, что определенную роль в функции ЦНС играют аминокислоты. ГАМК содержится почти во всех структурах мозга. ГАМК является тормозным медиатором. Выделены три типа рецепторов, с которыми взаимодействует ГАМК. ГАМКА-рецептор входит в рецепторный комплекс, включающий барбитуратный и бензодиазепиновый рецепторы, регулирующие хлорный ионоформный канал.

В настоящее время выявлено значительная роль в функционировании ЦНС возбуждающих аминокислот - α -глутамата, α -аспартата, а также синтетических соединений N-метил-D-аспартата

(NMDA) и квисквалата. Глутамат, взаимодействуя с глутаматными рецепторами, вызывает деполяризацию и возбуждающий эффект, что проявляется в области гиппокампа, обонятельного тракта. Рецепторы гетерогенны: NMDA, квисквалатные. Анестетик кетамин является антагонистом NMDA рецепторов, противопаркинсонический препарат мидантан также блокирует рецепторы NMDA. Установлена возможность положительного эффекта блокаторов указанных рецепторов в качестве протекторных средств при дегенерации нейронов головного мозга.

В настоящее время изучается роль оксида азота (NO) в качестве медиатора ЦНС. Доказано участие и простагландинов в механизмах терморегуляции, ноцицепции. Блокада биосинтеза простангландинов в ЦНС вызывает болеутоляющий и жаропонижающий эффекты известного ненаркотического анальгетика парацетамола.

Классификация нейротропных средств

Таблица 36

Вещества, влияющие на центральную нервную систему

Группа веществ	Угнетающего типа действия	Стимулирующего типа действия
Общего действия	Средства для наркоза Спирт этиловый Снотворные средства (наркотического типа)	Аналептики
Избирательного Действия	Антидепрессанты	
	Болеутоляющие средства (анальгетики) Противоэпилептические средства Антипсихотические средства Анксиолитики Седативные средства	Психостимуляторы

1.2. Средства для наркоза (общие анестетики)

Студент стоматологического факультета Уильям Мортон (г.

Бостон) уже на втором курсе обучения изучал действие этилового эфира в экспериментах на себе. Он подтвердил анестезирующее свойство этого препарата.

В 1847 году шотландским акушером Джеймсом Симсоном был применен хлороформ, который использовали во многих странах, особенно в Великобритании. В 1863 году было вновь открыта азота закись (Г.К. Колтон, Э. Эндрюс). Последний препарат (синоним фторотан) произвел революцию в ингаляционной анестезии, так как был открыт целый класс галогеносодержащих углеводородов с наркозными свойствами. В 1963 году Ланди был получен первый препарат, вызывающий наркоз при внутривенном введении - тиопентал.

Средства для наркоза могут действовать на разные отделы нервной системы: спинной мозг, стволую часть, кору и даже на периферические нейроны. Отдельные препараты преимущественно действуют на спинной мозг, голубое пятно, таламус, гиппокамп. Препараты, поступающие в организм ингаляционно и неингаляционно, нарушают синаптическую передачу нервных импульсов. Они угнетают передачу в возбуждающих синапсах и облегчают передачу в тормозных синапсах.

Классификация средств для наркоза

I. Средства для ингаляционного наркоза:

1) Жидкие летучие вещества: фторотан, энфлуран, севофлуран, изофлуран, эфир для наркоза.

2) Газообразные вещества: азота закись, циклопропан.

II. Средства для неингаляционного наркоза:

1) Кратковременного действия (до 15 мин): кетамин, пропанидид, пропофол.

2) Средней продолжительности действия (до 30 мин):

гексенал,

тиопентал-натрий.

3) Длительного действия (60 мин и более):

натрия оксибутират.

Средства для ингаляционного наркоза

Наркоз с применением одного средства проходит в четыре стадии, из которых третья подразделяется на четыре уровня. Они протекают классически под действием этилового эфира.

1. Анальгезия (3-5 мин). Выключается болевая чувствительность с нарушением сознания, потерей ориентации, возможна бессвязная речь. В конце стадии возникает амнезия. В основе стадии анальгезии лежит угнетение коры больших полушарий, таламуса, ретикулярной формации.

2. Возбуждение (10-20 мин). Появляется двигательное беспокойство, бессвязная речь. Рефлексы усилены. Тонус скелетных мышц повышен. Возможна рвота, дефекация. Одышка, тахикардия, гипертензия. Возможны тяжелые осложнения в виде резкого нарушения дыхания, остановки сердца, травматического повреждения костно-мышечной системы. Стадия возбуждения формируется в результате ослабления тормозящего влияния коры головного мозга на подкорковые образования. Оперативное вмешательство недопустимо.

3. Хирургический наркоз, включающий 4 уровня. Эта стадия наступает через 20-25 мин после начала ингаляции.

1) Уровень движения глазных яблок (легкий наркоз). Кругообразные движения глазных яблок. Зрачки сужены. Зрачковый рефлекс активный. Ослабляются поверхностные кожные рефлексы. Дыхание нормализуется. Давление приходит к норме.

2) Уровень роговичного рефлекса (выраженный наркоз). Глазные яблоки фиксированы. Зрачки узкие. Роговичный рефлекс утрачен. Понижается тонус скелетных мышц. Дыхание, сердечная деятельность, АД в пределах нормы.

3) Уровень расширения зрачков (глубокий наркоз). Зрачки

расширены. Реакция на свет угнетена. Рефлексы отсутствуют. Тонус скелетных мышц резко снижен. Дыхание поверхностное, частое, приобретает диафрагмальный характер. Глубокий наркоз граничит с агональной стадией. Операции проводятся на уровне выраженного наркоза с применением миорелаксантов.

4) Сверхглубокий наркоз (агональная стадия). Прогрессирующее развитие гипоксии. Полное расстройство дыхания. Падение АД. Угнетение работы сердца. Возможен смертельный исход от паралича дыхательного центра.

При современном комбинированном наркозе эти стадии едва заметны. Перед операцией предусматривается применение анксиолитиков - диазепам, темазепам, мидазолам, а также обезболивающих морфиноподобных средств, м-холиноблокаторов, противорвотных, антигистаминных препаратов. Указанный перечень препаратов позволяет осуществить более легкое вхождение в наркоз, предупредить те или иные осложнения. К тому же комплексное применение средств для наркоза (неингаляционные, ингаляционные) в сочетании с миорелаксантами дают возможность проводить операции под неглубоким наркозом, не вызывающим тяжелые последствия.

Предпочтение отдается препаратам невоспламеняющимся и не обладающим раздражающими свойствами. К таким препаратам относятся фторотан и азота закись.

Фторотан - бесцветная летучая жидкость, неогнеопасен, не оказывает раздражающего действия. Вхождение в наркоз мягкое и относительно быстрое (за счет концентрации). Не усиливает секрецию слюны и бронхиальных желез. Выход из наркоза быстрый, без тошноты и рвоты. Диффузионная гипоксия незначительная. Вызывает брадикардию, аритмии, гипотонию. Повреждение печени встречается редко. Повышает чувствительность сердца к адреналину. Усиливает гипотензивную реакцию.

Азота закись - газ, не воспламеняется, не взрывается. Обеспечивает быстроту наступления наркоза и быстрый выход из него. Не подавляет дыхательный и сосудодвигательный центры. Оказывают сильное анальгезирующее действие. Не оказывают раздражающего воздействия. Используется газовая смесь - 80 % N₂O и 20% O₂.

Обладает слабым мышечнорасслабляющим действием. Глубина наркоза небольшая - 1 уровень 3-ей стадии. Вызывает диффузионную гипоксию, что требует при выходе из наркоза подачу кислорода. Длительная ингаляция закиси азота может вызвать лейкопению, мегалобластическую анемию, нейропатию.

Средства для неингаляционного наркоза

Неингаляционные анестетики позволяют быстро ввести больного в наркоз, однако выведение из организма происходит не так быстро, как ингаляционных препаратов. Кратковременность наркоза связана с перераспределением анестетика из мозга в другие ткани.

Тиопентал-натрий - барбитурат средней продолжительности действия. Наркоз наступает быстро, через несколько секунд, внутривенном введении препарат сначала попадает в мозг, вызывая наркоз, потом депонируется в жировой ткани. Выход его из мозговой ткани и определяет относительную кратковременность наркоза - 20-30 мин. Разрушается медленно в печени в течение нескольких часов. Анальгезирующая активность слабая. Препарат используется для вводного наркоза. Несмотря на простоту дачи наркоза, этот наркоз более опасен, менее управляем. Быстрое введение может приводить к угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров. Может быть кратковременная остановка дыхания, коллапс, кашель, чиханье, спазм гортани. Существует вероятность развития тромбофлебита.

Пропанидид отличается быстротой наступления наркоза, ультракороткостью его действия (3 мин), быстрым восстановлением сознания (2-3 мин). Препарат быстро метаболизируется плазмой, возможны апноэ, тахикардия, гипотензия. Оказывает раздражающее действие на вены. Не исключены аллергические реакции. Пропанидид можно использовать для вводного наркоза, а также для проведения кратковременных операций.

Кетамин вызывает диссоциативную анестезию (седация, амнезия, анальгезия). Вводится внутривенно или внутримышечно. Действие развивается через 30-60 сек и продолжается 10-15 мин. Выражено анальгезирующее действие. Не провоцирует рвоту. Способен повышать АД.

Кетамин не выключает глоточные, гортанные, кашлевые

рефлексы. Частота пульса увеличивается. Рекомендуют применять детям, ослабленным пациентам, а также больным астмой. Не расслабляет скелетные мышцы. Препарат повышает внутричерепное, внутриглазное давление. Возможны галлюцинации при выходе из наркоза. Применяется кетамин при кратковременных операциях, в качестве вводного наркоза, для проведения диагностических процедур. Вместе с кетамином рекомендуют назначать атропин для уменьшения саливации и диазепам для предотвращения галлюцинаций. Кетамин противопоказан беременным, так как он обладает родостимулирующим действием, но при родах используется ввиду слабого воздействия на плод.

Натрия оксибутират оказывает седативное, снотворное, наркотическое и антигипоксическое действие. Как наркотическое средство обладает длительным, но относительно слабым эффектом. Вызывает выраженное расслабление скелетных мышц, оказывает слабое обезболивающее действие. Стадия возбуждения не выражена. Наркоз наступает через 30-40 мин после внутривенного введения. Продолжительность стадии наркоза 1,5-3 ч. Препарат можно вводить и внутрь. При этом наркоз наступает через 40-60 мин. Отличается низкой токсичностью. При быстром введении и при передозировке возможно угнетение дыхания.

Натрия оксибутират применяется для базисного и вводного наркоза, обезболивания родов, при отеке мозга, в качестве противошокового средства.

Спирт этиловый (этанол)

Этанол - это вещество угнетающего типа действия на ЦНС.

Технику перегонки алкоголя создали арабы в IX веке.

Угнетающее влияние спирта этилового на ЦНС проявляется в результате его резорбтивного действия.

В медицине спирт этиловый используют как антисептики для дезинфекции (70%-96%), для компрессов (40%) и для приготовления спиртовых извлечений из растительного сырья: настоек и экстрактов.

Фармакокинетика этанола. Этанол за счет высокой липофильности быстро всасывается в ЖКТ. Алкогольные напитки с концентрацией свыше 20% всасываются медленно из-за подавления

перистальтики и замедления поступления алкоголя в тонкий кишечник. Всасывание задерживают жиры и углеводы. Часть этанола подвергается метаболизму в стенке желудка за счет алкогольдегидрогеназ.

Алкоголь в организме распределяется быстро и равномерно. Максимальная концентрация в крови после приема внутрь зависит от множества факторов, особенно легко поступает алкоголь, принятый на голодный желудок (30 мин). Объем распределения составляет 0,7 л/кг. Выводится из организма в течение 6-8 ч и более.

Более 90% поступившего этанола в кровь окисляется в печени алкогольдегидрогеназой с образованием ацетальдегида. В дальнейшем образовавшийся метаболит включается в цикл трикарбоновых кислот и за счет альдегиддегидрогеназы утилизируется с образованием CO_2 и воды. К другим метаболизирующим ферментам относятся микросомальные ферменты, каталаза. Часть этанола (около 10%) выводится в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, с мочой, калом.

Этанол даже в умеренных дозах угнетает сократительную функцию сердца. Одним из механизмов указанного воздействия является накопление в крови ацетальдегида, уменьшающего запасы катехоламинов в сердце. Алкоголь расширяет периферические сосуды за счет угнетения сосудодвигательного центра. Это приводит к потере тепла организмом.

Этанол является источником энергии, при сгорании его освобождается 7 ккал/г.

Особенности действия средств для наркоза на организм плода и ребенка

Все вещества, применяемые для наркоза, способны проникать через плаценту в клинически значимых количествах. Проницаемость плацентарного барьера для препаратов зависит от их жирорастворимости, степени ионизации, молекулярной массы, связи с белками.

Имеются единичные сообщения о возможности асфиксии новорожденных при кесаревом сечении при использовании фторотана. Есть сведения, что фторотан в меньшей степени влияет на плод и новорожденного по сравнению с другими препаратами. На практике для

обезболивания при оперативном вмешательстве при родах чаще всего используется фторотан.

Азота закись получила широкое распространение в акушерской практике как обезболивающее и наркотное средство без оказания вредного влияния на мать и новорожденного ребенка.

Опасного влияния на плод, мать и течение беременности не оказывает и кетамин. Применение кетамина совместно с кислородом во вдыхаемом воздухе показало, что новорожденные в первые часы жизни имели даже более высокие адаптационные возможности (кесарево сечение). Барбитураты в настоящее время не используются из-за опасности угнетения дыхания и сердечной деятельности.

2. Болеутоляющие (анальгезирующие) средства

Система восприятия боли (ноцицептивная система) проводит и воспринимает болевые импульсы, а также формирует реакцию на боль с соответствующим эмоциональным, вегетативным и поведенческим компонентом.

Воспринимают болевые раздражения специальные рецепторы - ноцицепторы. Болевые рецепторы возбуждаются под влиянием сильных механических, термических, химических раздражителей.

В раздражении рецепторов участвуют химические вещества - гистамин, простагландины, серотонин, ацетилхолин, лейкотриены, цитотоксины, ионы K^+ и H^+ . Механо - и терморепторы передают болевые сигналы по специфическим миелинизированным быстропроводящим афферентным волокнам в задние рога спинного мозга, ядра таламуса, кору головного мозга. Этот путь короткий, малонейронный, быстрый, проводит эпикритическую боль. Данная система проведения боли дает возможность определить характер воздействия (колющие, режущие, сдавливающие, тепловые и т.д.), локализацию, сформировать мгновенный ответ. Каждый отдел нервной системы участвует в формировании боли. На уровне спинного мозга: через мотонейроны возникает безусловный рефлекторный ответ, симпатические нейроны проявляются сосудистыми реакциями, чувствительные нейроны проводят информацию в ретикулярную формацию, таламус, сенсорную кору головного мозга. Таламус

собирает информацию и анализирует ее: соматосенсорные зоны оценивают локализацию боли, принимают соответствующее решение. Такая боль длится в момент действия повреждающего агента.

Хеморецепторы возбуждаются химическими веществами (медиаторами боли) в результате действия небольших по силе, но длительно повторяющихся раздражений (часто после окончания воздействия повреждающего агента, после травмы, из операционного разреза, с ожоговой поверхности). Возбуждения передаются по медленнопроводящим немиелиновым многонейронным путям. Этот неспецифический путь проводит протопатическую боль.

В организме сформирована и антиноцицептивная система, которая представлена комплексом структур, локализованных в ЦНС. Она оказывает тормозящее влияние на передачу болевых импульсов с афферентных первичных волокон на вставочные нейроны спинного мозга. К ядрам антиноцицептивной системы относятся околоспинальное серое вещество, большое ядро шва, большесклеточное, гигантоклеточное, парагигантоклеточное ядра, голубое пятно. По серотонинергическим, норадренергическим, энкефалинергическим нисходящим волокнам и передается тормозящее влияние на спинной мозг. Тормозными медиаторами являются опиоиды, каннабиоиды, ГАМК, глицин. Главную роль играет опиоидная система.

Опиоидные рецепторы многофункциональны. Выделяют:

Дельта (δ) - опиоидные рецепторы - регулируют анальгезию, гипотермию, познавательную деятельность, настроение, двигательную активность, обоняние, моторику ЖКТ, функцию ССС, угнетение дыхания, гипотензивное действие;

Мю (μ) - опиоидные рецепторы - регулируют анальгезию, седативный эффект, эйфорию, зависимость, аппетит, гипотермию, обучение и память, сужение зрачка, угнетение дыхательного центра, увеличение тонуса гладкой мускулатуры;

Каппа (κ) - опиоидные рецепторы - регулируют анальгезию, дисфорию, седативный эффект, спазм гладких мышц, психотомиметический эффект, аппетит, угнетение дыхания, повышение диуреза.

Анальгетики — это препараты, которые при резорбтивном

действию избирательно устраняют болевую чувствительность. Препараты не выключают сознание. Они подразделяются на следующие группы:

Классификация

I. Средства преимущественно центрального действия:

А. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты

2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Б. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики, производные пара-аминофенола

2. Препараты из разных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

В. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный + неопиоидный)

II. Средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства).

2.1. Средства преимущественно центрального действия

Опиоидные наркотические анальгетики

Опиоидные анальгетики - естественные и полусинтетические производные алкалоидов опия, а также синтетические препараты, имитирующие действие морфина. Опиаты - вещества, которые получают из алкалоидов опийного мака. Источником опия является опийный мак *Papaver somniferum*, его получают из головок после опадения листьев. Сейчас установлено, что опий содержит более 20 алкалоидов. Главный из них - морфин (10% от общей массы).

Фармакокинетика морфина. При приеме морфина внутрь препарат в значительной степени подвергается пресистемному превращению за счет конъюгации в стенке кишечника и печени, только 20% от введенной дозы попадает в системный кровоток.

Поэтому начальная доза для приема внутрь должна быть увеличена в 2 раза. Морфин быстро покидает кровь и распространяется

в органы с быстрым кровоснабжением - легкие, печень, почки, селезенка. Время действия 3-6 часов. Обезвреживается в печени и выводится почками в виде глюкуронидов. Поражения печени и почек усиливает и удлиняет эффект морфина.

Фармакодинамика морфина. Морфин - широко применяемый, высокоэффективный наркотический анальгетик. Возбуждая опиоидные рецепторы антиноцицептивной системы (μ , ρ , κ), препарат нарушает проведение болевых импульсов на разных уровнях ЦНС, ослабляет ощущение боли. Очень важным аспектом является изменение восприятия болевых ощущений. Исчезает боль как страдание, острота реакции на нее. Если боль и не исчезает полностью, то меняется ее восприятие.

Морфин угнетает дыхательный центр.

Морфин подавляет кашель за счет угнетения кашлевого центра, но это может привести к накоплению секрета в дыхательных путях, обструкции, ателектазам.

Морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов, что приводит к сужению зрачка.

Возможно развитие гипотензивного эффекта за счет расширения артерий и вен (освобождение гистамина, подавление сосудосуживающих рефлексов). Накопление двуокиси углерода в крови, возникающее за счет угнетения дыхательного центра, приводит к расширению сосудов мозга и повышению внутричерепного давления. Запор - хорошо известный эффект морфина.

Морфин вызывает спазм сфинктеров желчевыводящих и мочевыводящих путей. Повышает секрецию антидиуретического гормона, что и приводит к антидиуретическому эффекту. Ослабляет ритмическую деятельность матки, тонизирует мускулатуру бронхов.

Морфин применяется для купирования сильных болевых ощущений, связанных с травмами, оперативными вмешательствами, инфарктом миокарда, неоперабельными опухолями. Препарат назначается в составе премедикации перед операциями совместно с местноанестезирующими средствами, при острой левожелудочковой недостаточности, при изнуряющем и болезненном кашле для купирования колик (совместно с атропином).

Из побочных эффектов заслуживают внимание рвота, тошнота, брадикардия, запор, привыкание, зависимость. Нужно осторожно применять препарат у больных с дыхательной недостаточностью, с поражением почек и печени.

Промедол - синтетическое средство, производное пиперидина. Действует слабее морфина в 2-4 раза, продолжительность эффекта составляет 3-4 часа. Препарат слабее угнетает дыхательный центр. Промедол снижает тонус мышц мочеточников и бронхов, слабее выражен спазмогенный эффект препарата на мышцы кишечника и желчевыводящих путей.

К производным пиперидина относится и фентанил. Препарат действует 20-30 минут. Угнетает все виды болевых ощущений. Фентанил вызывает резкое, но кратковременное угнетение дыхания. Повышает тонус мышц грудной клетки, что угнетает легочную вентиляцию.

В настоящее время широко используют агонисты - антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов. К ним относятся пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин.

Неопиоидные препараты с аналгетической активностью

К ним относятся парацетамол, анальгин, кеторолак, комбинированные препараты. Оба препарата (парацетамол и фенацетин) получены из дегтя.

Применяется парацетамол при головной, зубной боли, невралгии, артралгии, в послеоперационном периоде, при лихорадочных состояниях.

Парацетамол входит в комплексные препараты: цитрапар, цитрапак, цитрамон, колдрекс, солпадеин, панадол экстра, саридон, эндрюс ансвер.

Анальгин - производное пиразолона, обладает выраженным аналгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим действием, назначается внутрь, ректально, внутримышечно, внутривенно. Однако из-за возможности развития агранулоцитоза препарат может представлять смертельную опасность. Требуется постоянный контроль состава крови.

Кеторолак (кетанов, кеторол) обладает выраженным

анальгетическим действием. Применяется при травмах, в послеоперационном периоде, при невралгиях, при болях у онкологических больных. Выпускается для энтерального и парентерального применения.

Анальгетики со смешанным механизмом действия.

Трамадол (трамал) - препарат комбинированного действия. С одной стороны, он является агонистом опиоидных рецепторов, а с другой - угнетает обратный захват норадреналина серотонина в ЦНС.

Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия.

Это препараты разных групп, обладающих анальгетической активностью. Это гипотензивный препарат клофелин, антидепрессанты - амитриптилин, имизин, средства для наркоза - закись азота, кетамин, антигистаминный препарат димедрол, противоэпилептические средства - натрия вальпроат, дифенин, ламотриджин, габапентин, агонист ГАМК-рецепторов - баклофен, а также гормональные препараты - соматостатин, кальцитонин.

3. Психические расстройства и болезни центральной нервной системы

Фармакотерапия психических расстройств

Психотропные средства преимущественно влияют на психические функции человека. К этим препаратам относят антидепрессанты, нейролептические, психостимулирующие и седативные средства, снотворные и транквилизаторы.

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 НЛР и взаимодействия с другими препаратами.

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, у-аминомасляная кислота), ответственных за передачу нервных импульсов в определенных областях головного мозга. Психотропные средства влияют преимущественно на активность выделения различных нейромедиаторов.

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;
 - мания - 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).

3.1. 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.

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 инсомнии. Лечение зависит от причины инсомнии. 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.

3.2. 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, перициазин).
- 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 рецепторов ЦНС. При передаче нервных импульсов в ЦНС благодаря D₂ подтипу дофаминовых рецепторов осуществляется пре- и постсинаптическое торможение.

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 D₂-дофаминовые рецепторы расположены в гипофизе и проводящих путях экстрапирамидной системы, из-за чего нейролептики способны вызывать эндокринные нарушения и двигательные расстройства. Многие нейролептики оказывают также М-холиноблокирующее (атропиноподобное) действие и могут вызывать сухость во рту, нарушения зрения, затруднение мочеиспускания, запор. α-Адреноблокирующее действие некоторых нейролептиков может проявляться ортостатической гипотензией.

3.3. 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 неизмененном 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.

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 адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное - блокадой β₂-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, снотворное, гипотензивное, анальгетическое, умеренное противорвотное, гипотермическое, миорелаксирующее, антигистаминное и м-холиноблокирующее действие.

Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга. Уменьшает продуктивную симптоматику психозов - бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение.

НЛР. 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

МАО (усиление возбуждения ЦНС), гипотензивными препаратами (ортостатическая гипотензия). Усиливает седативное и холиноблокирующее действие бензодиазепинов, снотворных, анальгетиков, общих анестетиков и трициклических антидепрессантов. Снижает эффективность леводопы.

3.4. 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 экстрапирамидные расстройства, практически не оказывает холиноблокирующего действия.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает угнетающее влияние на ЦНС этанола, трициклических антидепрессантов, опиоидных анальгетиков, барбитуратов. Несовместим с непрямыми антикоагулянтами, периферическими холиноблокаторами, гипотензивными средствами, эpineфрином. 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 сульфоридазин).

Легко проходит через гистогематические барьеры (в том числе гематоэнцефалический), в грудное молоко.

Фармакодинамика. Оказывает антипсихотическое, транквилизирующее, антидепрессивное, противозудное и противорвотное, а также симпатолитическое, м-холиноблокирующее действие. В малых дозах обладает анксиолитическим эффектом; снижает напряженность и тревогу, в более высоких дозах проявляет антипсихотические (нейролептические) свойства.

Взаимодействие с другими ЛС. Проявляет синергизм с общими анестетиками, опиатами, барбитуратами, этанолом, атропином.

Хинидин усиливает кардиодепрессивное действие тиоридазина, а эфедрин при одновременном назначении вызывает парадоксальное снижение АД. Симпатомиметики усиливают аритмогенное действие тиоридазина. 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. Основной представитель 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 B₄-рецепторы лимбической системы и практически не влияет на рецепторы B₂-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 (пиразолонсодержащие НПВС), антидепрессантами, карбамазепином, 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 B₂-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное и гипотермическое действие. Рисперидон -

селективный моноаминергический антагонист с высокой аффинностью к серотонинергическим 5-HT₂ и B₂-рецепторам, связывается также с P₂-адренорецепторами и при несколько меньшей аффинности с H₁-рецепторами и α₂-адренорецепторами. Не обладает аффинностью к холинергическим рецепторам. Подавляет продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации, агрессивность), автоматизм.

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 β₂-адреноблокаторы повышают концентрацию рисперидона в плазме (не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции).

3.1. Клиническая фармакология анксиолитиков

Анксиолитики (транквилизаторы) или противотревожные препараты 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.

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.

НЛР. 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 диазепама.

Препарат усиливает угнетающее действие на ЦНС этанола, седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, анальгетиков, анестетиков, миорелаксантов.

Антацидные средства замедляют всасывание диазепама 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, фенотиазины усиливают действие оксазепама.

Ингибиторы MAO и коразол ослабляют действие препарата.

Усиливает действие снотворных, наркотических и противосудорожных препаратов, этанола.

Большие дозы кофеина ослабляют анксиолитическую активность оксазепама.

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.

Основные показания к применению: генерализованные тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации.

Взаимодействие с другими ЛС. Усиливает противосудорожный эффект карбамазепина и анксиолитическое действие диазепама.

4. Клиническая фармакология снотворных средств (гипнотиков)

К группе гипнотиков (снотворных ЛС) относят препараты различных фармакологических групп - барбитураты (фенобарбитал), агонисты бензодиазепиновых рецепторов (нитразепам, триазолам®), а также ЛС других фармакологических групп - имидазопиридинов (золпидем), циклопирролонов (зопиклон).

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. Противосудорожное 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.

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.

5. Клиническая фармакология антидепрессантов

Фармакодинамика и НЛР. Большинство антидепрессантов угнетают обратный нейрональный захват норадреналина и/или серотонина. К антидепрессантам первого поколения относят трициклические антидепрессанты (пипофезин, amitриптилин). 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/серотонина 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.

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 МАО. 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 противоэпилептических препаратов.

Тианептин

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.

6. 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 заторможенность, улучшает сон. Оптимальный антидепрессивный эффект развивается при угнетении МАО на 60-80%. Действие проявляется к концу 1-й недели лечения. Не оказывает отрицательного влияния на скорость реакции.

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.

Снотворные средства. Ротивозпилептические средства

Снотворные средства

Снотворные средства облегчают наступление и течение сна, максимально идентичного естественному. Нормальный сон начинается с медленного сна общей продолжительностью около 90 мин, потом развивается быстрый сон (около 20 мин), в течении ночи происходит около четырех смен медленного и быстрого сна. Медленный сон - это обычный сон.

Быстрый сон - этот сон быстроволновой, парадоксальный, при этом отмечаются быстрые движения глазных яблок. Частота сердечных сокращений, дыхания, артериальное давление колеблются часто в сторону повышения, мозговой кровоток усилен, скелетная мускулатура максимально расслаблена, спонтанные движения телом учащены, наблюдается эрекция полового члена. Общая продолжительность медленного сна составляет 75%, а быстрого - 25%. Оба варианта сна необходимы для сохранения здоровья, особенно быстрый сон, регулирующий психическое состояние человека.

классификация снотворных средств

I. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов:

Производные бензодиазепина: **нитразепам,**

лоразепам,

нозепам,

тазепам,

диазепам,

флуразепам,

феназепам.

1) Препараты разного химического строения:

золпидем,

зопиклон.

II. Снотворные средства с наркотическим типом действия:

1) Гетероциклические соединения, производные барбитуровой кислоты:

фенобарбитал,
этаминал-натрий.

2) Алифатические соединения:

хлоралгидрат.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов составляют основную группу снотворных средств. Это нитразепам (радедорм, эуноктин), темазепам (рестроил), флуразепам (далман), *а так же* лоразепам (калмезе, мерлит), нозепам (оксазепам, тазепам), диазепам (сибазон, седоксен), феназепам.

Физико-химические свойства и фармакокинетика бензодиазепинов существенно влияют на их клиническое применение.

Механизм снотворного действия бензодиазепинов связан с взаимодействием с ГАМК-рецепторами тормозного типа. Эти мембранные рецепторы подразделяют на два основных типа: ГАМКА и ГАМКВ.

Рецепторы ГАМКА — это хемочувствительные хлорные каналы, образованные пятью субъединицами, пронизывающими клеточную мембрану. Эти рецепторы опосредуют большую часть тормозных сигналов в ЦНС. Субъединицы рецептора обозначаются а, в и у, каждая из них имеет несколько разновидностей в зависимости от локализации в ЦНС. Рецепторы и по комбинации субъединиц отличаются разнообразием.

Снотворные средства с наркотическим типом действия. Издавна применяются барбитураты. Это производные барбитуровой кислоты. Они обладают неизбирательным действием на ЦНС. В небольших дозах препараты оказывают седативное действие, в средних - снотворное, а в больших - наркотическое действие. Аналогично действует хлорал гидрат. Действие барбитуратов характеризуется дозозависимым подавлением функции ЦНС.

Барбитураты назначаются чаще внутрь. Всасываются в ЖКТ быстро и полностью. Начало действия через 30-60 мин. Они проникают

во все ткани, легко проникают через плаценту. Высоко липофильные соединения подвергаются перераспределению в мышечную и жировую ткань, снижая концентрацию препарата в крови и в головном мозге.

Барбитураты частично окисляются в печени, а частично выводятся почками, патология печени и почек может привести к кумуляции препаратов в организме. Выведение барбитуратов ускоряет осмотический диурез и ощелачивание мочи. У пожилых людей, детей метаболизм барбитуратов замедлен. Длительное применение барбитуратов уменьшает $t_{1/2}$ за счет индукции микросомальных ферментов.

В механизме действия барбитуратов имеет значение два эффекта. Во-первых, угнетение восходящей активирующей системы ретикулярной формации, во-вторых, усиление активности гипногенных центров мозга. Гипногенная (тормозная) активность связана с повышением функции ГАМК-бензодиазепино-барбитуратного рецепторного комплекса. На это указывает ряд обстоятельств:

1. Барбитураты усиливают связь ГАМК с ГАМК_A-рецепторами.
2. Барбитураты усиливают вызываемый ГАМК хлорный ток за счет удлинения всплеск открывания хлорных каналов, а не путем учащения этих всплеск, как бензодиазепины.

Производные барбитуровой кислоты наряду со снотворным эффектом обладают седативным, противосудорожным, наркозным действием.

Бессонница - одна из наиболее частых жалоб на приеме у врача общей практики.

Бессонница может быть при психических расстройствах, хронических соматических заболеваниях, болевых синдромах, избыточном употреблении кофеина, других причинах.

Успех лечения бессонницы зависит от правильного диагноза.

В настоящее время предпочтение отдаются бензодиазепинам короткого действия. Это лоразепам, нозепам, темазепам, нитразепам, у которых $t_{1/2}$ = 18-24 час. Препарат длительного действия - феназепам, флуразепам, диазепам ($t_{1/2}$ = 30-40 часов) обладают большой вероятностью последствия в виде седативного эффекта, замедления двигательных реакция, нарушения памяти. Возможно кумулятивное

действие при повторных назначениях.

Побочные эффекты препаратов. Практически все препараты вызывают побочные эффекты. Наиболее часто возникают сонливость, оглушенность, нарушение психомоторных функций, амнезия, что особенно опасно для водителей транспорта. У пожилых за счет уменьшения содержания воды, увеличение содержание жира и снижение функции почек возрастает $T_{1/2}$. Поэтому дозу снотворного для пожилых уменьшают на половину.

Особенности действия снотворных средств на организм плода и ребенка

Детям в основном применяют бензодиазепины, которые в меньшей степени нарушают структуру сна, не укорачивают его быстроволновую фазу. Они облегчают засыпание, снимая тревожное и беспокойное состояние. Наиболее часто применяемым препаратом является нитрозепам (эуноктин, радедорм, тиогадон). Однако возможно развитие толерантности и зависимости. Отмена препарата должна быть постепенной.

В ранние сроки беременности следует отказаться от приема снотворного. Бензодиазепины проникают через плацентарный барьер и могут вызвать сердечную аритмию плода, мышечную гипотензию, подавлять сосательный рефлекс. Препараты попадают в молоко матери.

Барбитураты, в основном фенобарбитал, назначают для профилактики лечения гипербилирубинемии у новорожденных, так как они активируют образование ферментов печени (цитохромов P-450, глюкоронилтрансферазы), участвующих в обезвреживании эндогенных, экзогенных веществ. По этой же причине фенобарбитал при назначении в конце беременности снижает уровень андрогенов в плазме крови мужских плодов и новорожденных мальчиков, что может повлиять отрицательно на половое созревание.

Барбитураты применяют в качестве противоэпилептических, противосудорожных средств, а так же для премедикации перед хирургическими операциями.

Противоэпилептические средства

Эпилепсия - тяжелое хроническое распространенное заболевание, характеризующееся периодическим возникновением судорог. Припадки обычно протекают с потерей сознания, сопровождаются травмами. У многих больных возникают трудности в учебе, есть ограничения в профессиональной деятельности.

По международной классификации эпилепсии с 1981 г. эпилептические припадки делят на парциальные (фокальные, локальные), при которых эпилептическая активность исходит из какого-либо участка коры (очага) и генерализованные, при которых эта активность сразу захватывает всю кору обоих полушарий. Клиническая картина приступа эпилепсии зависит от локализации в коре. Если очаг находится в моторной коре, то возникают клонические судороги. При простых парциальных припадках сознание не страдает, при сложных парциальных припадках оно в той или иной степени нарушено. Очаг чаще локализован в височной доле. К генерализованным припадкам относятся абсансы, тонико-клонические и миоклонические формы. Около 60% случаев приходится на парциальные припадки, остальные 40% - генерализованные припадки. Причинами парциальных припадков могут быть: опухоль, порок развития, травма, инсульт, менингит и др. Этиология генерализованной эпилепсии, в основном, наследственная. Одной из самых частых форм генерализованной эпилепсии являются юношеская миоклоническая эпилепсия.

Характеристика основных эпилептических припадков:

1. Парциальные припадки: они делятся на простые парциальные, сложные парциальные и парциальные с вторично генерализованными тонико-клоническими судорогами:

а) простые парциальные: симптомы различны в зависимости от локализации очага (например, поражение моторной коры в зоне проекции левого большого пальца проявляются его клиническими подергиваниями, а сенсорной коры в зоне проекции того же пальца его парестезией), длительность припадка 20-60 сек. Главный отличительный признак - сохранное сознание;

б) сложные парциальные: потеря сознания на 0,5-2 мин, часто сопровождающаяся нецеленаправленными движениями (чмоканье губами, выворачивающие движения рук);

в) парциальные с вторично генерализованными тонико-клиническими судорогами: простой или сложный парциальный припадок перерастает в генерализованный тонико-клонический с потерей сознания (1-2 мин).

2. Генерализованные припадки включают абсансы, миоклонические, тонико-клонические:

а) абсансы - внезапное нарушение сознания с остановкой взгляда и «застыванием» длительностью до 30 с;

б) миоклонические - резкие, короткие (порядка 1 с) мышечные сокращения - локальные (например, части руки или ноги) либо генерализованные;

в) тонико-клонические - картина та же, что при вторично генерализованных припадках, но без парциального начала.

Эпилептический статус представляет наиболее тяжелую форму эпилепсии. Это клинический припадок продолжительностью 30 мин, или повторяющийся в течение 30 мин, когда между припадками сознание полностью не восстанавливается, и сохраняются неврологические нарушения. Клиническими формами эпилептического статуса являются тонико-клонические, миоклонические судороги, абсансы и парциальные припадки. При судорожных формах статус в 6-22% случаев заканчивается смертью от паралича дыхательного центра, отеков легких, гипертермией, острой сердечной и почечной недостаточностью, коллапсом.

Первыми противоэпилептическими средствами были бромиды, которые начали применять с 1857 г. С 1903 г. в качестве противоэпидемических средств стали назначать барбитураты. В 1912 г. внедрен в клиническую практику фенобарбитал. С 1938 г. стал широко применяться структурно близкий к фенобарбиталу препарат под названием дифенин.

Классификация противоэпилептических средств по применению при различных типах судорог

I. Генерализованные судороги:

1) Большие судорожные припадки:

диферин,
карбамазепин,
ламотриджин,
натрия вальпроат,
фенобарбитал,
гексамидин,
топирамат.

2) Малые судорожные припадки:

клоназепам,
ламотриджин,
натрия вальпроат,
триметин,
этосуксимид.

3) Эпилептический

статус: *диазепам,*
лоразепам,
клоназепам,
фенобарбитал-натрий,
дифенин-натрий, средства
для наркоза.

4) *Миоклонус-эпилепсия:*

натрия вальпроат,
клоназепам, ламотриджин.

II. Очаговые (парциальные) судороги:

дифенин,
гексамидин,
фенобарбитал,
карбамазепин,
клоназепам, ламотриджин,
топирамат,
габапентин,
тиагабин,
вигабатрин.

III. Психомоторные эквиваленты:

габапентин,

хлоракон,
ламотриджин,
карбамазепин,
гексамедин,
клоназепам,
нитрия вальпроат.

Классификация противосудорожных средств по механизму действия:

I. Средства, блокирующие натриевые каналы:

дифенин,
карбамазепин,
ламотриджин,
натрия вальпроат,
топирамат.

II. Средства, блокирующие калиевые каналы Т-типа:

этосуксимид,
триметин, натрия
вальпроат.

III. Средства, активирующие ГАМК-ергическую систему:

1) Средства, повышающие аффинитет ГАМК к ГАМКА-рецепторам:
бензодиазепины (диазепам, лоразепам, клоназепам),
фенобарбитал,
топирамат.

2) Средства, способствующие образованию ГАМК и
противодействующие ее инактивации:

натрия вальпроат.

3) Средства, препятствующие инактивации ГАМК:
вигабатрин.

4) Средства, блокирующие нейрональный и глиальный захват
ГАМК:

тиагабин.

IV. Средства, понижающие активность глутаматергической системы:

1) Средства, уменьшающие освобождение глутамата из

пресинаптических окончаний:

ламотриджин.

2) Средства, блокирующие глутаматные (AMPA) рецепторы: топирамат.

Принципы медикаментозной терапии:

1) Лечение следует начинать с назначения одного уже испытанного и сравнительно малотоксичного средства.

2) Дозу препарата следует подбирать в соответствии с его фармакокинетикой и в случае необходимости измерить его концентрацию в крови.

3) Если первый препарат не обеспечивает полного эффекта, его следует отменить и заменить на препарат из другой химической группы.

4) Эффективное медикаментозное лечение нельзя отменять внезапно, так как это может привести к развитию эпилептического статуса.

5) Поиск эффективного препарата путем замены одного другим продолжать до тех пор, пока эффективное средство не будет найдено (до 3-х мес.).

6) Если припадки эпилепсии возникают в определенное время суток, время введения препарата следует подбирать с таким расчетом, чтобы он вызывал максимальный эффект в этот период.

Фармакотерапия эпилепсии у беременных

Многие противосудорожные препараты снижают эффективность пероральных контрацептивов. Частота наступления беременности увеличивается в 4 раза, если женщина наряду с контрацептивами применяет противосудорожные средства. Это связано с индивидуальным синтезом ферментов, разрушающих контрацептивы. Возможно тератогенное действие препаратов. У детей, чьи матери страдают эпилепсией, грубые пороки сердца, нервной трубки и др. встречаются в 2 раза чаще, чем у потомства здоровых матерей. Есть основание говорить о тератогенном действии дифенина, фенобарбитала, карбамазепина, вальпроевой кислоты. Необходимо или отменить препарат, или остановиться на монотерапии. Противопоказана

комбинированная терапия.

При длительном применении фенобарбитала индуцируется активность ферментов печени, в результате нарушается усвоение ряда витаминов D, E, K, что может приводить к остеопатии, анемии, гипопроотеинемии, гемorragий у новорожденных. Эпилепсию у детей грудного и младшего возраста лечат так же, как и у взрослых. Реакция на препараты у них может быть в виде раздражительности. Эпилептический статус требует неотложной терапии. Препаратами выбора являются диазепам, фенобарбитал, дифенин. Возможно назначение клоназепама, лоразепама, наркотических средств, сульфата магния.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ

Задача 1

Пациентка **68** лет (вес 83 кг, рост 165 см). Поступила в стационар с тяжелым обострением бронхиальной астмы, спровоцированным ОРВИ. Дома пользовалась ингалятором, содержащим фенотерол, эпизодически принимала тавегил (со слов пациентки - «при аллергии»), по поводу ОРВИ принимала парацетамол 325 мг + фенирамин малеат 20 мг, фенилэфрин гидрохлорид 10 мг (ТераФлю), умефеновир (арбитол). Постоянно пациентка принимает фуросемид 40 мг 3 раза в неделю (со слов пациентки - для лечения отеков и артериальной гипертонии, другие антигипертензивные препараты не применяла), аторвастатин 20 мг 1 раз в день (в связи с гиперлипидемией), дипиридамолом короткого действия (в качестве антиагреганта - по рекомендации терапевта, со слов пациентки обоснование такое - «аспирин астматикам нежелательно»). В стационаре назначен преднизолон 40 мг внутрь (на 10 дней), ипратопия бромид/фенотерол (беродуал)) через небулайзер. Через 2 дня после госпитализации на фоне уменьшения одышки больная отметила мышечную слабость, появление ощущения «сведения» в голенях с болями (по рекомендации дежурного врача приняла ибупрофен 400 мг), сохраняется тахикардия, на ЭКГ в динамике: на фоне синусовой тахикардии - сглаживание зубца Т.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличие показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата

- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 2

Пациентка 72 лет (вес 60 кг, рост 176 см) с раком толстой кишки. Госпитализирована по поводу тромбоза глубоких вен левой голени, осложнившегося тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии (диагноз верифицирован по результатам УЗДГ сосудов ног и мультиспиральной компьютерной томографии легких). У пациентки имеется хроническая болезнь почек III стадии (креатинин - 149 мкмоль/л). Назначен детралекс, эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно, на фоне которого начат подбор дозы варфарина с дозы 5 мг 1 раз в сутки под ежедневным контролем МНО, в качестве обезболивающего средства применялся лорноксикам. По рекомендации невролога в связи с цереброваскулярной болезнью, транзиторными ишемическими атаками в анамнезе получает ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки и гингко двулопастного листьев экстракт. Через 3 дня после начала терапии варфарином МНО увеличилось до 4.0 и возникло желудочно-кишечное кровотечение, в связи с чем начато применение концентрата факторов свертывания протромбинового комплекса, переливание эритроцитарной массы, а в последующем - препаратов железа внутрь.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата

- изменения режима дозирования
- добавить препарат.

Задача 3

Пациентке **68** лет (вес 78 кг, рост 176 см). Оториноларингологом по поводу острого синусита назначен кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки на 10 дней, при болях - ибупрофен 400 мг внутрь, для профилактики кандидоза - флуконазол 150 мг 1 раз в сутки. По назначению терапевта постоянно принимает гидрохлортиазид 25 мг 1 раз в сутки, периндоприл 5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки (по поводу хронической сердечной недостаточности III функционального класса по NYHA), фелодипин 5 мг 2 раза в сутки (по поводу артериальной гипертензии), аторвастатин **20** мг **1** раз в сутки (по поводу гиперлипидемии), ацетилсалициловая кислота 125 мг 1 раз в сутки. В последнем биохимическом анализе крови уровень креатинина - 124 мкмоль/л. Через 4 дня после начала лечения синусита пациентка отметила появление боли в ногах и отеков, в связи с чем самостоятельно присоединила фуросемид, перешла на ежедневный прием ибупрофена.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 4

Пациент 78 лет (вес 80 кг, рост 175 см). Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA. Хроническая обструктивная болезнь легких в стадии ремиссии. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки, триметазидин 20 мг 3 раза в сутки, изосорбидпа динитрат 20 мг 2 раза в сутки, карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки, дигоксин 0,0125 мг 2 раза в сутки, препарат омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК=1,2/1-90%] - 1000 мг 1 раз в сутки, периодически ацетилцистеин. В связи с остро возникшей болью в ухе обратился к ЛОР-врачу, которым поставлен диагноз среднего отита и назначен амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг 2 раза в сутки на 7 дней. На 5-й день приема препарата пациент отметил появление тошноты, несколько раз была рвота. По совету родственников стал применять метоклопрамид внутрь, без эффекта.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 5

Пациентка 75 лет (вес 100 кг, рост 165 см). Диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда 6 месяцев назад). Стенокардия напряжения III функционального класса. Артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий риск. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA. Отечный синдром. Остеопороз. По назначению участкового терапевта постоянно принимает: ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки, амлодипин 10 мг 1 раз в сутки, симвастатин 20 мг 1 раз в сутки на ночь, фуросемид 40 мг 1 раз в сутки, эналаприл 5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки. По рекомендации кардиолога доза симвастатина увеличена до 40 мг в сутки. Через неделю отметила проявление мышечной слабости, периодически возникающие боли в мышцах ног, в связи с чем стала самостоятельно принимать диклофенак.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличие показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 6

Пациентка 63 лет. Страдает железодефицитной анемией, принимает железа сульфат 325 мг 2 раза в сутки внутрь. В связи с обострением хронического пиелонефрита, назначен ципрофлоксацин по 250 мг 2 раза в сутки внутрь. В анамнезе у пациентки разрыв ахиллова

сухожилия. Пациентка принимала оба препарата одновременно. Через 5 дней приема ципрофлоксацина сохраняется субфебрильная лихорадка, лейкоцитурия и бактериурия в клиническом анализе мочи. По данным бактериологического анализа мочи выделена *Escherichia coli* в титре 10^7 , чувствительная к ципрофлоксацину. Постоянно по рекомендации невролога в связи с цереброваскулярной болезнью принимает винпоцетин 10 мг 3 раза в сутки. По поводу «скачков» АД пациентка самостоятельно принимает нефидипин 10 мг под язык, в качестве «снотворного» валокордин 40 капель, иногда и днем - при «нервном напряжении».

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 7

У пациента 65 лет - эписиндром (генерализованные тонико-клонические судороги) после перенесенной черепно-мозговой травмы, стадия ремиссии. Постоянно принимает фенobarбитал в подобранной дозе 100 мг 2 раза в сутки внутрь. По данным терапевтического лекарственного мониторинга минимальная равновесная концентрация 20 мг/л. Выявлена язва двенадцатиперстной кишки, назначен омепразол 20 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели терапии омепразолом у пациента возник приступ генерализованных тонико-клонических судорог, при этом (по

данным терапевтического лекарственного мониторинга) минимальная равновесная концентрация фенобарбитала составляла 2 мг/л. Невролог принимает решение о смене фенобарбитала на карбамазепин. По поводу артериальной гипертензии участковый терапевт назначает пациенту амлодипин 5 мг 2 раза в сутки, гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в сутки, циннаризин 10 мг 3 раза в сутки, по поводу гиперлипидемии - симвастатин 20 мг 1 раз в сутки на ночь, эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 8

Пациентка 82 лет (вес 67 кг, рост 165 см) госпитализирована в стационар с рецидивом тромбоза глубоких вен левой голени. Начата терапия эноксапарином 1 мг/кг 2 раза в сутки подкожно в течение 3 дней, затем произведена замена на варфарин, дозу которого подбирали по МНО. В связи с болевым синдромом в стационаре назначен лорноксикам. По рекомендации терапевта также назначены: лозартан 100 мг 1 раз в сутки и аценолол 25 мг 2 раза в сутки (в связи с артериальной гипертензией), ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки и гингко двулопастного листьев экстракт (в связи с цереброваскулярной болезнью), глибенкламид 5 мг перед каждым приемом пищи (по поводу сахарного диабета 2 типа).

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные

взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличие показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 9

Пациентка 67 лет (вес 80 кг, рост 160 см). Находится на стационарном лечении по поводу протезирования тазобедренного сустава в связи с коксартрозом. Для профилактики тромбозов получает дабигатран этексилат 220 мг однократно. В качестве обезболивающего средства и послеоперационный период был назначен диклофенак и метамизол натрия. Терапевтом рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз в сутки (в связи с ИБС, стенокардией II функционального класса), метопролола 12,5 мг 2 раза в сутки (по поводу ИБС и артериальной гипертензии), гидрохлортиазида 12,5 мг 1 раз в сутки (по поводу артериальной гипертензии), лактулозы (в связи с хроническим запором), кломипрамина (анафранила) - в связи с депрессивным синдромом. В анамнезе у пациентки 1 пароксизм фибрилляции предсердий (2 года назад), дважды падения - 2 года назад и 3 месяца назад с переломом лучевой кости в типичном месте. При проведении остеоденситометрии подтвержден выраженный остеопороз. При проведении гастроскопии (в связи с жалобами на изжогу) - множественные кровоточащие эрозии слизистой желудка.

1. Оцените возможные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Определите их тип, механизм.

2. Назначались ли пациенту потенциально нерекомендованные препараты для пожилых? Оцените наличие в данном случае фармакологических каскадов.

3. Оценивая наличия показаний, противопоказаний (регламентированных инструкцией по медицинскому применению), доказательной базы эффективности лекарственного средства, факторов риска развития неблагоприятных побочных реакций, а также, возможно, другие методы борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса и т.д.), сформулируйте рекомендации по коррекции терапии:

- отмена препарата
- замена препарата
- изменения режима дозирования
- добавить препарат

Задача 10

Представлены лекарственные средства, влияющие на функцию органов пищеварения: де-нол, вентер, альмагель, гастал, маалокс, магния окись, викаир, викалин, аллахол, фламин, сироп шиповника, панкреатин, фестал, дегестал, панзинорм, бисакодил, гутталакс,

1. Распределить их по фармакологическим группам.
2. Раскрыть механизм действия антацидов.
3. Ваши рекомендации клиентам по правилам приема антацидных средств.
4. Назовите наиболее типичные осложнения, вызываемые антацидами.

Задача 11

Представлены лекарственные средства, применяемыми при сердечнососудистых заболеваниях: строфантин, коргликон, дигитоксин, изоланид, дигитоксин, настойка ландыша, нитроглицерин, сустак-форте, сустак-мите, нитронг, нитрогранулонг, рибоксин, нитросорбид, капотен, адельфан, раунатин, дихлотиазид, папазол, клофелин, папаверина гидрохлорид

1. Распределить их по фармакологическим группам.
2. Дать классификацию сердечных гликозидов.
3. Объяснить механизм их кардиотонического действия.

4. Назвать препараты, применяемые при острых и хронических формах сердечной недостаточности.

Задача 12

Больной, язвенной болезнью желудка обратился к Вам с просьбой объяснить, для чего ему назначен метронидазол. Какие ещё препараты могут быть назначены с этой же целью?

Задача 13

Для купирования острого приступа стенокардии больной сублингвально принял препарат. После этого боль в области сердца прошла, но возникли сильная головная боль, стеснение в груди и чувство жара.

1. Какой препарат принял больной?
2. Определить фармакологическую группу препарата.
3. Перечислить пролонгированные препараты.
4. Объяснить механизм действия.
5. Перечислить побочные явления.

Задача 14

Дайте консультацию пациенту, обратившемуся к вам с жалобой на сильные боли в области желудка, которые возникли в результате приема драже индометацина.

В беседе выяснилось, что у клиента язвенная болезнь желудка, а индометацин он начал принимать самостоятельно в связи с болями в суставах.

1. С чем связано осложнение?
2. Каков механизм его развития?
3. Можно ли предупредить или ослабить боли в желудке?
4. Целесообразна ли замена драже индометацина суппозиториями или замена индометацина аспирином.
5. Назовите общие правила приема НПВС внутрь.

Задача 15

К Вам обратился пациенту с жалобой на качество ранитидина, который, по его мнению, перестал действовать. В беседе выяснилось, что больной для усиления эффекта дополнительно начал применять

альмагель, оба препарата он применяет одновременно.

1. Почему снизился эффект ранитидина?
2. Как правильно сочетать приём антацидов с основными противоязвенными средствами?
3. Укажите механизм действия ранитидина и его возможные побочные эффекты

Задача 16

Для профилактики приступа бронхиальной астмы пациенту предложен бронхолитик.

1. Препараты какой фармакологической группы наиболее оптимальны?
2. Рациональная форма выпуска препарата.
3. Дать пациенту инструкцию по правильному использованию лекарственной формой

Задача 17

Больному с язвенной болезнью желудка выписан рецепт на альмагель-А. В аптеке имеется альмагель.

1. Имеет ли фармацевт право на замену?
2. Может ли фармацевт предложить пациенту препарат для снятия болевого симптома?
3. Какую консультацию по применению препаратов должен дать фармацевт пациенту?

Задача 18

Для снятия жара у ребенка 5 лет, женщина попросила отпустить ацетилсалициловую кислоту. Взамен требуемого препарата фармацевт предложил другой жаропонижающий препарат.

1. Какой препарат может быть предложен?
2. Оцените действия фармацевта. Правильно ли он поступил?
3. Почему фармацевт предложил замену?

Задача 19

Больной, согласно рекомендациям лечащего врача, принимает лекарственный препарат кордафлекс (нифедипин) в таблетках. При применении лекарственного препарата у него наблюдалось покраснение

кожи лица, головная боль, тошнота, головокружение, тахикардия, отеки на нижних конечностях. Обратившись в аптеку, где он приобрел данный препарат, больной стал утверждать, что лекарственный препарат фальсифицирован.

1. Верно ли данное утверждение?
2. Объясните фармакодинамику и фармакокинетику лекарственного препарата, возможные осложнения и меры их профилактики.
3. Показания для применения, особенности применения.
4. Назовите аналоги.

Задача 20

Студент обратился к преподавателю с просьбой разрешить ему написать контрольную работу в другой день, объяснив свой отказ тем, что он накануне обратился к врачу-окулисту. С целью диагностики глазного дна врач закапал ему глазные капли. После их применения у него нарушилось зрение, и он не может читать и писать.

1. Раствор какого препарата применял врач для диагностики глазного дна?
 2. Определите группу препарата.
 3. Объясните механизм действия.
 4. Назовите препараты, аналоги.
 5. Как этот препарат используется в медицинской практике
- Задача 21

Задача 21

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.

1. Какова возможная причина неэффективности фамотидина?
2. Препарат из какой фармакологической группы следует назначить вместо фамотидина?

Задача 22

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 течение 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.

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 23

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.

1. Какие препараты можно рекомендовать?
2. Какой путь введения в данном случае предпочтителен и почему?

Задача 24

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*.

1. Объясните, почему больному был назначен клопидогрел, а не препараты ацетилсалициловой кислоты.
2. Что должен посоветовать провизор?

Задача 25

К провизору обратился больной за советом о приобретении обезболивающего препарата для купирования зубной боли. Пациент предупредил, что по поводу наличия протезированного клапана сердца он принимал варфарин.

1. Какие последствия возможны при назначении этому пациенту в качестве обезболивающего НПВС?
2. Какой обезболивающий препарат может быть рекомендован больному?

Задача 26

У больного, 44 лет, грыжа межпозвонкового 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 возобновление 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?

Задача 27

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° 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. Бактериальный анализ мокроты: гемофильная палочка, стрептококк пневмонический. Поставлен предварительный диагноз: правосторонняя пневмония.

1. Какие антибактериальные ЛС могут быть назначены?
2. Какие бронходилататоры можно рекомендовать пациенту?

Задача 28

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?

Задача 29

Женщина, 27 лет, при посещении аптеки обратилась к провизору по поводу выбора противогрибкового ЛС, необходимость которого, с ее слов, обусловлена обострением «молочницы» (вагинального кандидоза).

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 30

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?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. М., 2002.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М., 1996.
4. Гущин И.С. Антибактериальные препараты. Пособие для врачей. М. 2000.
5. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии М. 1989.
6. Зайцева О.В. Антигистаминные препараты в практике педиатра. Москва, 2006.- 45 с.
7. Блинов Н.П., Громова Э.Г. Современные препараты С.-П., 2001.
8. Ю.Б.Белоусов, В.С.Моисеев, В.К.Лепахин. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М, Универсум паблишинг, 1997.
9. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. М. «Гэотар-Медиа», 2013.
10. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. С.-П., 2001.
11. Нил м.Дж. Наглядная фармакология. М., 1999.
12. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. М., Атмосфера, 2002.
13. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. М., 2002.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н.Козлова. М., 2002.
15. Прикладная фармакоэкономика под редакцией академика Петрова В.И., учебное пособие для вузов М. «Гэотар-Медиа», 2005.
16. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы, М., 2003.
17. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. р2-агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы. Русский медицинский журнал. Том 10, №5,2002.
18. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной

клинической практике. Смоленск, 1998.

19. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Клиническая фармакология антибиотиков. Методическое пособие для студентов. Смоленск, 2004.

20. Стандарты Антибактериальной терапии. ВОЗ М., Мед.литература, 2005.

21. Таточенко В.К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия. Consilium Modicum Приложение №1, 2004.

22. Таточенко В.К. Антибактериальное лечение острых респираторных заболеваний у детей. Фарматека. №11; 2002.

23. Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Фарматека, №11, 2002.

24. Харкевич Д.А. Фармакология. М. «Гэотар-Медиа», 2013.

25. Формулярная система. Федеральное руководство. Выпуск VII. М, 2006.

26. Аляутдин Р.Н. Фармакология. Учебник для вузов. М. «Гэотар-медиа», 2004.

27. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств/ Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. - М. «Гэотар-медиа», 2006.

28. Гаевый М.Д. Фармакология. Учебник для вузов/ М.Д. Гаевый, В.И. Петров, Л.М. Гаевая. Ростов н/Д, 2008.

29. Громова Э.Г. Справочник по лекарственным средствам с рецептурой. Санкт-Петербург, 2005.

30. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. Учебник для вузов. М. Издательство МГУ, 2004.

31. Зиганшин Н.Г. Избранные лекции по фармакологии и клинической фармакологии. Учебное пособие. Казань, 2002.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ _____	3
ВВЕДЕНИЕ _____	5
ФАРМАКОТЕРАПИЯ _____	6
МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	7
ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	8
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	10
КОНТРОЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ _____	11
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	12
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	14
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ _____	18
МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	19
ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОРГАНИЗМА _____	21
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОДИНАМИКА _____	22
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ _____	28
ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	32
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	33
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ _____	35
ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ, ДЕТЕЙ И ПОЖИЛЫХ _____	36
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ _____	37
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН _____	52
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ _____	55
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА _____	60
АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА _____	63
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ _____	69
ГРУППА ПЕНИЦИЛЛИНОВ _____	76
ГРУППА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ _____	80
ГРУППА МОНОБАКТАМОВ _____	84

ГРУППА КАРБАПЕНЕМОВ _____	85
ГРУППА АМИНОГЛИКОЗИДОВ _____	87
ГРУППА МАКРОЛИДОВ _____	89
ГРУППА ТЕТРАЦИКЛИНОВ _____	92
ГРУППА ХИНОЛОНОВ/ФТОРХИНОЛОНОВ _____	94
ГРУППА ГЛИКОПЕПТИДОВ _____	98
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ _____	104
БРОНХОДИЛАТАТОРЫ _____	111
СИМПАТОМИМЕТИКИ _____	112
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА _____	117
МЕТИЛКСАНТИНЫ _____	119
ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ _____	123
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ _____	134
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА _____	143
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА _____	160
ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА _____	171
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН (ДИУРЕТИКИ) ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ КИСЛОТНО- ПЕПТИЧЕСКОГО ФАКТОРА _____	185
ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА _____	195
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ _____	207
ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА _____	211
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ _____	218
СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА _____	222
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ _____	227
НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА _____	229
ПАРАЦЕТАМОЛ _____	230
БАЗИСНЫЕ, МЕДЛЕННО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИ- ТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА _____	242
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮ- ЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ _____	243
ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ И КОРРИГИРУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ _____	257
АНТИОКСИДАНТЫ _____	265
СТЕРОИДНЫЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ _____	269
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ _____	273
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ	290

НЕРВНУЮ СИСТЕМУ _____	302
ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ____	347
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ _____	363

**НЕЪМАТЖОН СОЛИЕВИЧ МАМАСОЛИЕВ., НАТАЛИЯ ВИКТОРОВНА РУСАКОВА.,
ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА САВИРОВА., МИХАИЛ АРКАДЬЕВИЧ КАЧКОВСКИЙ**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Главный редактор	О.Козлова
Художественный редактор	Ж.Хамдамов
Технический редактор	С.Султанова

НАШ.лист. АА № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
г.Тошкент , Алмазарский р-н, ул.Шифокорлар, №21.



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 16,13 а.л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 1768 -2022.
Отпечатано «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716