
БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
академика РАМН П. В. СЕРГЕЕВА
и члена-корреспондента РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКОГО



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Под редакцией академика РАМН П.В. Сергеева
и члена-корреспондента РАМН Н.Л. Шимановского

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного
пособия для студентов, обучающихся по специальностям:*

060112 65 — Медицинская биохимия,

060113 65 — Медицинская биофизика,

060114 65 — Медицинская кибернетика



Медицинское информационное агентство
Москва
2010

УДК 615.21/.26(075.8)
ББК 52.81я73
Б63

Рецензенты:

Медведев О.С., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;

Муляр А.Г., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Авторский коллектив:

Атрошкин Кирилл Андреевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник;

Гуревич Константин Георгиевич – д-р мед. наук, профессор;

Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, профессор;

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор;

Матюшин Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор;

Огурцов Сергей Иванович – канд. мед. наук, доцент;

Семейкин Александр Владимирович – канд. мед. наук, доцент;

Сергеев Павел Васильевич – академик РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д-р мед. наук, профессор;

Шимановский Николай Львович – член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор.

Биохимическая фармакология: Учебное пособие / Под ред. П.В. Сергеева, Н.Л. Шимановского. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 624 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1848-1

В пособии, написанном преподавателями кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, обобщен опыт преподавания молекулярной фармакологии, основанный на результатах исследований рецепторных механизмов действия и физико-химических механизмов биотранспорта различных групп лекарственных веществ. Рассмотрены возможности математического моделирования фармакокинетики лекарственных веществ для оптимизации схемы их дозирования. Специальное внимание уделяется генетической детерминированности гетерогенности рецепторов, определяющих индивидуальную чувствительность к тому или иному препарату.

Учебное пособие предназначено для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов, желающих получить углубленные сведения о механизмах действия различных групп лекарственных средств, а также для практикующих врачей, которым необходимы научные обоснования оптимизации фармакотерапии различных заболеваний.

УДК 615.21/.26(075.8)
ББК 52.81я73

ISBN 978-5-8948-1848-1

© Коллектив авторов, 2010

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2010

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Введение (Сергеев П.В.)	4
Глава 1. Биохимические вопросы фармакодинамики (Сергеев П.В., Шимановский Н.Л.)	9
Глава 2. Биохимические вопросы фармакокинетики (Сергеев П.В., Гуревич К.Г., Шимановский Н.Л.)	55
Глава 3. Биохимическая фармакология холинергической системы (Огурцов С.И.)	149
Глава 4. Биохимическая фармакология адренергической системы (Матюшин А.И.)	196
Глава 5. Биохимическая фармакология местных анестетиков (Карева Е.Н.)	271
Глава 6. Биохимическая фармакология психотропных средств (Семейкин А.В.)	298
Глава 7. Биохимическая фармакология антагонистов кальция (блокаторов кальциевого канала) (Матюшин А.И.)	348
Глава 8. Биохимическая фармакология сердечных гликозидов (Матюшин А.И.)	358
Глава 9. Биохимическая фармакология антиаритмических средств (Карева Е.Н.)	367
Глава 10. Биохимическая фармакология лекарственных средств, регулирующих систему гемостаза (Духанин А.С.)	398
Глава 11. Биохимическая фармакология наркотических анальгетиков (опиоидов) (Шимановский Н.Л., Гуревич К.Г.)	451
Глава 12. Биохимическая фармакология препаратов стероидных гормонов (Карева Е.Н.)	467
Глава 13. Биохимическая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении онкологических заболеваний (Духанин А.С., Шимановский Н.Л.)	528
Глава 14. Биохимическая фармакология бисфосфонатов — препаратов для профилактики и лечения костных осложнений при злокачественном метастазировании (Шимановский Н.Л.)	573
Глава 15. Биохимическая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения рассеянного склероза (Шимановский Н.Л.)	579
Глава 16. Биохимическая фармакология витаминов и витаминоподобных средств (Атрошкин К.А.)	588
Глава 17. Нанотехнологии в биохимической фармакологии (Шимановский Н.Л.)	608
Список сокращений	618
Список понятий и терминов, используемых в биохимической фармакологии	620

Введение

Фармакологическая наука разделяется на 3 раздела: теоретическую, экспериментальную и клиническую. При известной самостоятельности эти части тесно связаны друг с другом. История фармакологической науки отличается логичными неожиданностями. Синтезируются отдельные вещества, затем группы соединений, создаются целые направления лекарственной терапии и профилактики, такие, как радиационная фармакология, иммунофармакология, психофармакология и др. В то же время если проследить за выполнением того или другого фармакологически активного вещества, то оказывается, что синтез химического соединения — результат последовательной работы больших коллективов ученых. Роль случая при этом нивелируется.

Теоретическое обоснование разработки методов получения лекарственных веществ, экспериментальное подтверждение правильности выбранного направления исследований — залог успешного применения этих веществ в клинике.

Экспериментальная фармакология — связующее звено между теоретической и клинической фармакологией. В нем можно выделить 2 части: биохимическую (квантовую, молекулярную) и физиологическую фармакологию.

Если фармакологи-биохимики изучают природу реакций между лекарственными веществами и биомолекулами, то фармакологи-физиологи анализируют изменения функций органов и систем, вызываемые фармакологическим воздействием. Идеальным представляется сочетание в одном исследовании тех и других методических принципов. Выяснение химизма первичной фармакологической реакции по-прежнему остается главной задачей биохимической фармакологии.

При исследовании действия лекарственных веществ на молекулярном уровне возникли новые представления о первичной фармакологической реакции.

Развивая идеи нервизма И.П. Павлова, ведущие фармакологи смогли доказать возможность лекарственной регуляции физиологических и биохимических процессов на разных уровнях рефлекторной дуги, начиная с центра и кончая периферией.

С.В. Аничков (1892–1981) впервые в 1945 г. сформулировал положение, что фармакологические рецепторы должны рассматриваться как сложные биохимические системы, избирательно взаимодействующие с веществами, несущими строго определенную информацию.

В работах В.В. Закусова (1903–1986) в течение многих лет разрабатывалась синаптическая теория действия нейротропных веществ, постулаты которой постоянно подтверждаются морфологами, биохимиками, физиологами.

М.Д. Машковский (1908–2002) на основе направленного синтеза лекарственных веществ доказал, что можно добиться избирательности в регуляции процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе путем модификации молекул лекарственных веществ.

Классик отечественной фармакологии Николай Павлович Кравков (1865–1924), положивший начало многим разделам современной фармакологии, особое значение придавал изучению зависимости действия фармакологических препаратов от их химической структуры.

Н.П. Кравковым впервые была поставлена проблема чувствительности (или нечувствительности) организма к лекарственным веществам.

С проблемой чувствительности к лекарственным веществам тесно связана концепция рецептора, которая впервые была предложена немецким ученым Паулем Эрлихом (1854–1915) для объяснения возможных механизмов действия лекарственных средств. Основной постулат этой концепции заключается в том, что лекарственные вещества не могут действовать, пока не свяжутся с рецепторами. Эрлих использовал понятие «рецептор» для обозначения воспринимающего аппарата, под которым он понимал определенные молекулярные группы (боковые цепи) живой клеточной протоплазмы, посредничающие при поглощении не только питательных веществ, но и циркулирующих в крови микробов или их токсинов. Эрлих предполагал, что низкомолекулярные лиганды имеют два структурных детерминанта, один из которых (гаптоформный) инициирует биологический эффект. По современным представлениям, основанным на теории индуцированного соответствия и динамической структуры белков и мембран, эргоформный детерминант рассматривается не как лиганд, а как часть молекулы рецептора.

Вследствие того, что лекарственные вещества могут также связываться с различными биоструктурами, которые не обуславливают реа-

лизацию характерной для них физиологической активности, некоторые современные авторы все рецепторы делят на специфические и неспецифические. Рецепторы, обеспечивающие основное действие лекарственного вещества, называют специфическими, а рецепторы, не опосредующие это действие, — неспецифическими, или «молчащими».

До 1950-х гг. вопросы лекарственной рецепции рассматривались в основном с позиции морфологии и физиологии. Было в определенной степени предано забвению положение Эрлиха о том, что если вещество не фиксируется на рецепторе, то оно не действует.

В 1950–80-х гг., благодаря развитию радиоизотопной технологии и методов препаративной биохимии, удалось установить молекулярную природу рецепторов и на молекулярном уровне доказать гетерогенность рецепторов, ранее выявленную фармакологами и физиологами. В последующем прогресс молекулярной биологии (разработка метода полимеразной цепной реакции) позволил установить первичную структуру рецепторов, их топографию в клетке и выявить не только типы и подтипы рецепторов, но и их изменчивость у того или иного больного, а значит, приблизиться к разработке научно обоснованных принципов индивидуальной фармакотерапии на основании возможности оценки генетически детерминированных процессов фармакокинетики и фармакодинамики. Широкое распространение за последние годы получил термин «биодоступность» лекарственного вещества. Он включает транспорт лекарственного препарата в крови, проникновение через тканевые барьеры, биотрансформацию на пути его движения к молекуле-мишени. Следовательно, молекулы лекарственного вещества в процессе биотранспорта и биотрансформации могут взаимодействовать со множеством биомакромолекул, что и формирует общую реакцию организма на введенное лекарственное вещество.

Сейчас мы уже много знаем об отдельных этапах движения лекарственного вещества в организме, но многое еще остается неизвестным. Пока наши знания ограничиваются лишь представлениями о химических превращениях, но тайной все еще остается возможность энергоинформационного влияния лекарственных веществ на электромагнитные поля клетки, тем более на информационные параметры живых систем. Несмотря на отсутствие таких данных уже давно развивается гомеопатия, что требует принципиально новых подходов в методологии и мировоззрении современной науки.

При анализе реакций между лекарственными веществами и биомакромолекулами мы можем определить характер связи между ними, изучить изменения физико-химических свойств молекул, таких, например, как конформационные перестройки белков и нуклеиновых

кислот, изменяющих функции клетки. Наиболее важные из них — это проницаемость плазматических мембран, мембран субклеточных органелл, репрессия определенных оперонов в геноме клеток, индукция или ингибирование активности ферментов и др.

Исследование зависимости химического строения лекарственных веществ и их действия включает получение ряда дополнительных сведений об электронных свойствах орбит атомов лекарственных веществ, определяющих реакционную способность фармакологических соединений.

Прогресс в создании новых лекарственных веществ будет определяться как синтезом новых оригинальных соединений, так и изучением функциональной активности рецепторов лекарственных веществ, их коактиваторов и корепрессоров, подтипов рецепторов, их гетерогенности и мутаций, а также особенностей их метаболизма в разных клетках. По аналогии с такими разделами биологической науки, как квантовая биофизика и квантовая биохимия, на современном этапе развития фармакологии самостоятельно оформилась квантовая фармакология, основанная на разработке методов компьютерного моделирования новых лекарственных соединений. Исследования в этом направлении позволяют снизить количество экспериментов на лабораторных животных и ускорить процесс создания нового лекарственного средства. Только таким образом удастся избежать порой бесплодных поисков в рядах дериватов какого-либо гомологического ряда и добиться значительной экономии финансирования экспериментов, так как фармакологи получают ценные сведения о реакционной способности молекулы фармакологического вещества, о характеристиках его полярных и апольярных группировок, конформации молекул, представления о стереоизометрии и т.п.

Для прогнозирования избирательного действия того или иного лекарственного вещества с рецепторами необходимо знать, какими группировками формируется силовое рецепторное поле и какими индивидуальными свойствами обладает фармакологический препарат.

Фармакологи постоянно возвращаются к выяснению тканевой чувствительности к лекарственным веществам. Действительно, остается биологической загадкой, отчего зависит избирательность действия того или иного препарата. Поэтому важным аспектом современной биохимической фармакологии является изучение распределения лекарственных веществ в организме с целью создания препаратов, имеющим избирательную тропность к патологическому очагу. Особенно перспективным это направление представляется для противоопухолевых веществ, среди которых уже появились так называемые «таргет-

ные» (тропные к определенным молекулам-мишеням) лекарственные средства на основе моноклональных антител.

При изучении свойств любого препарата, рекомендованного в клиническую практику, особое внимание уделяют путям распределения его в организме и метаболической трансформации с выявлением ферментных систем, ответственных за модификацию их химических и биологических свойств. Знание специфики ферментативной реакции в каждом конкретном случае поможет направленно регулировать длительность действия и токсичность лекарственных веществ. Таким образом, фармакологи смогут в экспериментальных условиях прогнозировать основные свойства фармакологических препаратов и увеличивать широту их терапевтического действия. При возникновении различных патологических процессов можно в качестве веществ-микрорегуляторов использовать метаболиты, образующиеся при биохимических реакциях. Современная фармакогенетика, изучая генетические детерминанты особенностей метаболизма и рецепции лекарственных веществ, стала одним из самых важных разделов биохимической фармакологии. Знание основ геномики и протеомики позволяет по-новому рассматривать проблему терапии многих заболеваний организма. Однако знание биохимической фармакологии указывает на необходимость осторожно относиться к мнению некоторых ученых о перспективе простого лечения любого заболевания с помощью генной терапии. Гораздо перспективнее использовать природные регуляторы функции генов. Некоторые лекарственные препараты (особенно стероидной природы) могут депрессировать или репрессировать матричную активность хроматина. Иными словами, имеется возможность регулировать функциональное состояние определенных генов или их регуляторов и таким образом изменять синтез рибонуклеиновых кислот, несущих информацию от матрицы к аппарату клетки, синтезирующей белок. Исследуя структуру и функцию клеточного ядра, ответственного за хранение и передачу генетической информации, можно наметить новые пути регуляции его деятельности при помощи фармакологических препаратов.

В биохимической фармакологии по-прежнему доминирует принцип, сформулированный Н.П. Кравковым, что любой фармакологический эксперимент необходимо осуществлять в условиях патологии, вызванной опытным путем. Иначе можно сделать ошибочные выводы.

Сведения, полученные в эксперименте, подчас трудно экстраполировать на человека. Однако исследования взаимоотношений между лекарственными веществами и биомакромолекулами позволят приблизиться к пониманию механизмов действия лекарственных веществ.

Глава 1

Биохимические вопросы фармакодинамики

Термин «фармакодинамика» определяет подвижность (динамичность) действия лекарственных средств на разных уровнях биологической организации. Фармакодинамика включает разделы, посвященные механизмам и локализации действия лекарственных веществ на системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном, молекулярном, субмолекулярном уровнях и изучению комплекса фармакологических эффектов в зависимости от особенностей организма и характера патологического процесса.

1.1. Виды действия лекарственных средств

Различают местное и резорбтивное действие лекарственных средств. Под «местным» действием (следует подчеркнуть относительность термина) понимают комплекс эффектов, возникающих на месте применения фармакологического препарата. Местно действуют присыпки, большинство мазей, кремов, линиментов, местные анестетики и др.

Под резорбтивным понимают действие фармакологического вещества после его всасывания и поступления в кровь. Так действует большинство лекарственных препаратов. Резорбтивное действие бывает прямое, когда эффект обусловлен непосредственным воздействием вещества на те или иные структуры данного органа, и косвенное, когда эффект лекарства на данный орган опосредован через другие структуры. Например, антигипертензивный эффект папаверина связан с прямым действием его на сосуды, а клонидина — с влиянием на гипоталамические центры сосудистой регуляции. В то же время магния сульфат сочетает в механизме действия два компонента:

периферический (миотропный) и центральный (угнетает сосудодвигательный центр продолговатого мозга).

Иногда прямое и непрямое действия бывают противоположной направленности. Например, кофеин вызывает тахикардию за счет прямого стимулирующего действия на миоциты сердца и брадикардию за счет центрального возбуждающего влияния на блуждающий нерв. Конечный же эффект препарата будет зависеть от преобладания центральных или периферических механизмов у данного больного.

Одной из разновидностей непрямого действия является рефлекторное. При этом при раздражении фармакологическим веществом рецепторов (рефлексогенных зон) в одних органах конечные эффекты регистрируются в других, связанных с первыми сложными рефлекторными механизмами. Например, Н-холиномиметик цититон, раздражая рецепторы в области синокаротидной зоны, способствует рефлекторному возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. При раздражении кожных рецепторов горчицами или раздражающими мазями расширяются не только сосуды кожи, но и сосуды внутренних органов, в частности бронхов и легких.

Действие лекарственных веществ (ЛВ) может быть общим (неспецифическим) или избирательным (специфическим). Об общем действии говорят, когда фармакологический агент оказывает неспецифическое влияние на большинство органов и тканей организма (например, анаболические препараты, биогенные стимуляторы). В том случае, когда препарат оказывает специфическое действие на какие-либо строго определенные структуры в органах, речь должна идти об избирательном действии. Так, сердечные гликозиды обладают избирательным действием на сердечную мышцу, аналептики — на дыхательный и сосудодвигательный центры в продолговатом мозге. Понятно, что такое деление весьма условно. Ведь когда говорят об избирательном действии, то имеют в виду основной терапевтический эффект и пренебрегают другими, менее важными эффектами. Поэтому предложено говорить о преимущественном действии ЛВ на те или иные органы и структуры (Машковский М.Д.).

Иногда бывает, что преимущественность действия определяется накоплением ЛВ в определенных органах, но это не всегда так. Например, сердечные гликозиды накапливаются в надпочечниках (более 90%), практически не оказывая на них действия, а малые их количества, сосредоточенные в миокарде, обуславливают терапевтический эффект.

Различают обратимое и необратимое действие ЛВ. Под обратимым подразумевают такое действие, когда функции клеток и тканей восстанавливаются через определенное время (местные анестетики,

снотворные, спазмолитики и др.). Если же восстановления функции и структуры тканей не происходит, говорят о необратимом действии (прижигающие, противоопухолевые средства, радиоактивные изотопы и др.). Следует помнить, что необратимыми являются изменения, возникающие под действием токсических доз практически всех лекарств.

Размеры молекул ЛВ изменяются от отдельных атомов (ионы лития) до крупных макромолекул (ферменты). Однако большинство ЛВ имеет средние размеры (молекулярная масса от 100 до 1000 дальтон). Среди ЛВ встречаются все классы органических соединений — углеводы, белки, липиды, а также различные комбинации неорганических веществ. Большинство ЛВ представляют собой соли либо слабые кислоты или основания.

Фармакологическим эффектом называют изменение функции клеток, органов или систем организма, возникающее под влиянием ЛВ. В большинстве случаев он является результатом взаимодействия молекул ЛВ с различными рецепторами. Это взаимодействие называется **первичной фармакологической реакцией**. Такая реакция является началом формирования общего ответа организма на воздействие ЛВ, который называют **вторичной фармакологической реакцией**. Весь процесс от первичного взаимодействия ЛВ с молекулой-мишенью (рецептором) до реализации его эффекта на целостном организменном уровне включает множество сложных биохимических этапов. Кроме того, характер воздействия ЛВ на организм определяется в первую очередь рядом факторов со стороны самого ЛВ: физическими свойствами, химической структурой, дозой (концентрацией) препарата, а также его лекарственной формой.

Вместе с тем первичная фармакологическая реакция практически на любое вещество может быть изменена в ту или иную сторону вследствие каких-либо особенностей организма и внешней среды, в условиях, в которых происходит действие данного препарата. Таким образом, правильное представление о фармакологическом действии лекарственного средства можно составить только при комплексной оценке взаимодействия его с организмом и окружающей средой. Мы считаем своевременным появление понятия «экологическая фармакология».

Фармакодинамика ЛВ в значительной степени обусловлена его химическим строением — наличием функционально активных группировок, формой и размером молекул.

Вещества, близкие по химическому строению, обладают, как правило, сходными фармакологическими свойствами. Например, различные производные барбитуровой кислоты (барбитураты) вызыва-

ют угнетение центральной нервной системы и применяются в качестве снотворных и наркозных средств. Но иногда сходные по структуре вещества обладают принципиально разными фармакологическими свойствами (например, препараты мужских и женских половых гормонов), а в ряде случаев одинаковое действие присуще веществам различного химического строения (например, морфин и промедол).

Выявление зависимости действия лекарств от их структуры имеет несомненное значение для целенаправленного синтеза новых лекарственных препаратов. Синтез многих медикаментозных средств (например, наркотических анальгетиков — промедола, фентанила) был осуществлен путем подражания (в том числе усложнения либо упрощения) химической структуры известных ранее лекарственных веществ растительного происхождения (морфина).

Специфическое действие ЛВ прежде всего зависит от характера и последовательности атомов в молекуле, наличия и положения в ней функционально активных радикалов.

Замена лишь одного атома в молекуле фармакологически активного вещества другим может сопровождаться существенным изменением активности. Так, замена обеих метильных групп в молекуле новокаинамида на изопропиловый радикал приводит к снижению антиаритмической активности, а замена одной этильной группы на бензольное кольцо значительно увеличивает противоритмическое действие. Дибенздиазепиновые аналоги производных фенотиазина, полученные при переходе от диалкиламиноалкильных производных дибенздиазепина (трициклических антидепрессантов) к диалкиламиноацильным, лишены антидепрессивной активности, но приобретают антиаритмические и противофибрилляторные свойства.

В ряде случаев фармакологическая активность веществ зависит не только от характера и последовательности атомов, но и от их пространственного расположения в молекуле относительно друг друга, т.е. от пространственной изомерии (стереоизомерии) молекул — оптической, геометрической и конформационной.

Для взаимодействия фармакологических веществ с рецепторами клеточных мембран важным является пространственное соответствие между функциональными группами молекул вещества и функциональными группами макромолекул рецептора, т.е. наличие комплементарности. Чем выше степень комплементарности, тем большим сродством обладает ЛВ к соответствующим рецепторам и тем большей может быть его фармакологическая активность и избирательность действия. Этот факт объясняет различную активность стереоизомеров одного и того же вещества.

Так, по влиянию на артериальное давление левовращающий изомер адреналина значительно активнее правовращающего. Эти два соединения отличаются между собой только пространственным расположением структурных элементов молекулы, что оказалось решающим фактором для их взаимодействия с адренорецепторами (Голиков С.Н. и др.).

Фармакологическая активность ряда соединений может быть и не столь связана с химическим строением. Степень фармакологической активности таких веществ с неспецифическим действием (например, снотворных и наркозных) зависит не столько от их способности взаимодействовать с определенными рецепторами, а от насыщения ими определенных компартментов клеток. Разумеется, способность этих веществ насыщать ту или иную часть клетки обусловлена наличием соответствующих физических свойств (например, гидрофильностью или гидрофобностью, что количественно выражается коэффициентом распределения в системе масло/вода), а последние определяются структурой соединения. Однако в этом случае фармакологическую активность определяют не последовательность атомов или их пространственное расположение, а в большей мере отношение гидрофильных и гидрофобных атомных групп.

1.2. Физические и физико-химические свойства лекарственных веществ

Физические свойства вещества (агрегационное состояние, степень измельчения или летучести, молекулярная масса, растворимость в воде и жирах, степень диссоциации) определяют характер, силу и скорость действия лекарственного средства как непосредственно, так и косвенно, поскольку именно физические свойства обуславливают его лекарственную форму и наиболее эффективный путь его введения в организм.

1.3. Молекулярные основы фармакодинамики

Большинство эффектов ЛВ формируется в результате их взаимодействия с клеточными участками связывания. Те участки, которые трансформируют это взаимодействие в наблюдаемый эффект, определяются как рецепторы ЛВ, а те участки связывания, которые его не опосредуют, называют местами потерь или «спящими» рецепторами (например, большинство белков плазмы). Само по себе взаимодействие ЛВ с любыми участками связывания представляет собой обычный физико-химический процесс между лигандом и биомолекулой.

Взаимодействие ЛВ с биоструктурами может быть необратимым и обратимым. Необратимым оно будет в случае образования ковалентной связи.

Химическая связь является ковалентной, если она образуется парой электронов, распределенной между двумя или большим числом атомов, которые обобществляют эту электронную пару. Если в ковалентной связи участвуют 2 идентичных атома, распределение обобществленных электронов оказывается симметричным, поскольку они испытывают влияние 2 одинаковых ядер. Такая связь называется неполярной, в этом случае центр распределения отрицательного заряда электронов совпадает с центром положительного заряда ядер. Химическая связь, при которой центр распределения отрицательного заряда электронов смещен вдоль оси связи относительно центра положительного заряда ядер, называется полярной ковалентной связью. Ковалентные связи образуются, в частности, фосфорорганическими и некоторыми химиотерапевтическими веществами при взаимодействии с биологическими субстратами. Действие таких веществ необратимо.

Большое значение имеет образование координационных связей, имеющих место в живой природе. Характерная особенность образующихся комплексных соединений — это наличие группировок, в которых число связей, образуемых центральными атомами, превышает их формальную высшую валентность. Возникновение координационных связей обусловлено передачей электронной пары с целиком заполненной орбитали лиганда (донора) на вакантную орбиталь центрального атома (акцептора) и образованием общей связывающей молекулярной орбитали. Следовательно, природа координационной связи не отличается от природы обычной полярной ковалентной связи. Различие состоит лишь в способе описания образования этих связей из составляющих фрагментов. В случае координационной связи электронная пара полностью поставляется одним фрагментом (лигандом), тогда как ковалентная связь формируется из неспаренных валентных электронов каждого фрагмента.

В координационных связях живых организмов присутствуют комплексные соединения некоторых металлов, в частности Fe, Cu, Mg, Mn, Mo, Co, с белками, витаминами и другими веществами, выполняющими специфические функции в обмене веществ. Образованные лекарственными веществами и антидотами стабильные соединения называют хелатными комплексами (например, комплекс унитиола с мышьяком или тетацинкальция со свинцом).

В процессе узнавания и фиксации ЛВ на физиологически важных структурах чаще всего устанавливаются обратимые связи (водородные, ионные, вандерваальсовы и др.). Водородные связи образуются

в результате диполь-дипольного взаимодействия. Это особый вид трехцентровой химической связи, в которой центральный атом водорода, соединенный ковалентной связью с электроотрицательным атомом, образует дополнительную связь с атомом, имеющим направленную вдоль линии этой связи неподеленную электронную пару. Большое значение имеют водородные связи при формировании структур белков, полисахаридов. Замыканием множественных молекулярных водородных связей между соответствующими парами пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК определяются также образование двойной спирали ДНК и, следовательно, природа генетического кода.

Немаловажную роль в механизме действия лекарственных препаратов играют ионные связи, в основе которых лежит электростатическое взаимодействие ионов.

Между соседними молекулами действуют довольно слабые силы притяжения. Эти силы называют силами Ван-дер-Ваальса. Последние намного слабее электростатических сил, действующих между ионами. Ван-дер-Ваальсовы силы участвуют в гидрофобных взаимодействиях и имеют отношение к стабилизации конформаций биополимеров и образованию биологических мембран. ЛВ, участвуя в гидрофобных взаимодействиях, изменяют структуру мембран и соответствующие биохимические и биофизические процессы.

Взаимодействие ЛВ с рецепторами характеризуется большим сродством и специфичностью.

Постулат П. Эрлиха *Corpora non agunt nisi fixata* («Вещества не действуют, пока не свяжутся»), вызвавший столь бурные споры при жизни ученого, сейчас ни у кого не вызывает сомнения. Учение Эрлиха о рецепторах ЛВ — методологическая основа современной фармакологии, базой поиска новых мишеней и возможностей их регуляции с помощью химических соединений, будь то низкомолекулярные органические молекулы или избирательные антитела («таргетные» ЛВ). Конечно, есть определенные ЛВ, действующие по другим механизмам, однако эффекты подавляющего большинства из них связаны с физико-химическими взаимодействиями между молекулами ЛВ и специфическими молекулами, их частями или молекулярными комплексами живого организма, т.е. «узнающими» частями рецепторов. Взаимодействие между молекулами ЛВ и рецепторами следует рассматривать как взаимную адаптацию их структур, сопровождающуюся повышением свободной энергии. Подобные изменения вызывают активацию комплекса лиганда с рецептором и имеют значение в первичной фармакологической реакции. Существуют следующие типы взаимодействия: при сопряжении молекул ЛВ и рецептора

происходят изменения их пространственной ориентации, перераспределение электростатических сил и др., в результате чего возникает активация биологической молекулы, что ведет к изменениям в среде, окружающей рецептор (биофаза), и, в конце концов, приводит к эффекту.

Понятием «биофаза» пользуются при обозначении биологических субстратов, находящихся в непосредственной близости с рецептором, его своеобразную «окружающую среду», играющую роль трансформирующей системы и в значительной степени определяющую характер стимула, возникающего в организме.

1.4. Рецепторные механизмы действия лекарственных средств

На рубеже XIX–XX столетий Паулем Эрлихом было предсказано существование на поверхности живых клеток специальных белковых структур (рецепторов), определяющих их избирательную чувствительность к ЛВ. Это предположение легло в основу теории рецепции, значительно опередившей свое время, поскольку лишь спустя десятилетия была выяснена химическая природа рецепторных молекул и определены биохимические принципы их функционирования. Теперь рецепторная теория стала методологической основой поиска новых ЛВ с направленным действием.

При попадании любого ЛВ в организм оно связывается макромолекулами крови или тканей. Эти молекулы можно разделить на рецепторы и акцепторы. Связывание с рецепторами приводит к развитию фармакологического или токсического эффекта, а связывание с акцепторами («молчащими» рецепторами) сопровождается депонированием, транспортом или элиминацией ЛВ.

У млекопитающих клетки имеют тот или иной набор рецепторов, с помощью которых осуществляются обмен информации и коммуникации между ними. Рецепторы — это генетически детерминированные мобильные, пластичные, главным образом белковые структуры, функции которых заключаются в узнавании химического сигнала и последующей его трансформацией в адекватный ответ клетки или популяции клеток.

В состав рецепторов входит полимерная молекула как носитель биологической специфичности и как конформационно подвижная структура, способная за счет изменения конформации преобразовать молекулярный сигнал в биохимическую реакцию. Как правило, в рецепторных системах физиологически активных веществ можно выделить 3 части:

- 1) часть, ответственную за распознавание и связывание низкомолекулярного соединения (лиганда);
- 2) часть, ответственную за передачу молекулярного сигнала на эффекторную систему; ее называют трансдуктор;
- 3) часть, ответственную за возникновение биохимических изменений в клетке (фермент, катализирующий образование вторичного посредника, ионный канал); ее называют эффектор.

Выделяют несколько этапов взаимодействия ЛВ с рецепторами от момента введения ЛВ до фармакологического эффекта.

1-й этап. После введения ЛВ в среде, окружающей рецепторы, т.е. в биофазе, создается его определенная концентрация, что зависит как от свойств фармакологического вещества (растворимость, полярность, способность к диссоциации, пространственная ориентация и др.) и рецептора (количество, расположение, порог активации и др.), так и от свойств биофазы, от путей введения и избранной лекарственной формы.

2-й этап. Собственно взаимодействие молекул ЛВ и рецептора, их взаимоизменение, степень которого зависит от внутренней активности комплекса ЛВ с рецептором. Этот этап завершается формированием так называемого стимула.

3-й этап. Появление стимула является пусковым механизмом в формировании конкретного фармакологического эффекта, который является как бы видимой, внешней стороной стимула. Отношения между стимулом и эффектом могут быть линейными, нелинейными, по закону «все или ничего» и др.

Рецепторы обеспечивают передачу сигнала из внешней среды внутрь клетки и его трансформацию в ответную реакцию нужной клетки в нужное время.

1.4.1. Молекулярная природа рецепторов

Большинство рецепторов — это белки, к которым в процессе посттрансляционных модификаций могут присоединяться углеводы, липиды, фосфаты

Рецепторы узнают и связывают лиганды с высоким сродством и специфичностью, трансформируют полученный сигнал в изменение таких клеточных функций, как метаболизм, секреция, сокращение, ионные токи, рост, экспрессия генов, восприятие света, вкуса и запаха. Кроме того, рецепторы принимают участие в межклеточных взаимоотношениях, взаимодействии патогена с клеткой и транспорте молекул.

Водорастворимые лиганды связываются с рецепторами плазматической мембраны, а внутриклеточные (ядерные) рецепторы связывают лиганды, способные проникать через плазматическую мембрану.

За последние десятилетия благодаря развитию методов препаративной биохимии и молекулярной биологии выделены отдельные рецепторы ЛВ и определены их характеристики: молекулярная масса, химический состав, конформация, локализация, аминокислотная последовательность, гены, кодирующие их биосинтез, и др.

В наибольшей степени изучены рецепторы, представляющие собой регуляторные белки, которые опосредуют действие эндогенных биологически активных веществ — нейромедиаторов, гормонов, а также многих ЛВ.

Другой класс рецепторов — белки со специализированной функцией: ферменты, мембранные переносчики, а также нуклеиновые кислоты.

В любом случае рецептор — это макромолекула, которая кроме белка и нуклеиновой кислоты может включать в свой состав липиды, углеводы, металлы или различные кофакторы.

Клеточные рецепторы различаются по своей локализации и подвижности. Большинство рецепторов локализовано в плазматической мембране. Эти рецепторы имеют различную степень фиксации: они могут быть прочно связанными со структурными белками мембран, а могут свободно передвигаться в латеральном направлении и при связывании с ЛВ образовывать группировки, или кластеры.

Если число ныне известных рецепторов составляет уже несколько сотен, то биохимических сигнальных механизмов их функционирования намного меньше, т.е. рецепторы с различной «узнающей» частью могут иметь одинаковую трансдукторную часть, передающую молекулярный сигнал на эффекторную систему.

1.4.2. Классификация рецепторов

1. Трансмембранные рецепторы. Это рецепторы, которые входят в состав клеточной мембраны. Получая химическую информацию от внеклеточного компартмента, рецептор передает ее внутриклеточному компартменту.

1.1. Рецепторы, обладающие внутренней ферментативной активностью в своей цитозольной части. Эти рецепторы имеют ферментативную активность в цитозольном домене. Они представлены одной трансмембранной макромолекулой.

1.2. Рецепторы, которые формируют ионный канал. Эти рецепторы характеризуются ионной селективностью. Они локализованы в синапсах и характеризуются чувствительностью к нейромедиаторам. Связывание лиганда трансформируется в электрический сигнал. Возбуждающие нейромедиаторы (ацетилхолин, глутамат, серотонин), увеличивая проницаемость для ионов натрия, вызывают деполяризацию постсинаптической мембраны. Ингибирующие нейромедиаторы (ГАМК, глицин), вызывая открытие хлорных каналов, приводят к гиперполяризации.

Рецепторы, взаимодействующие с гуанилатсвязывающими (G) белками, которые являются трансдукторами (передатчиками) сигнала.

2. Внутриклеточные рецепторы. Эти рецепторы связывают липидорастворимые лиганды и регулируют транскрипционную активность хроматина.

1.4.3. Рецепторы ЛВ, локализованные в плазматической мембране

Всего можно выделить 3 трансмембранных сигнальных механизма для рецепторов ЛВ.

1. Механизм регуляции активных мембранных ферментов в случае непосредственного включения рецептора в состав данного фермента. Лигандами таких рецепторов являются инсулин, эпидермальные и тромбоцитарные факторы роста. Такой рецептор обладает тирозинкиназной активностью, и связывание лиганда по аллостерическому механизму приводит к изменению активности фермента. Образование комплекса лиганд–рецептор индуцирует аутофосфорилирование тирозиновых остатков цитоплазматического домена тирозинкиназы, что сопровождается изменением мембранного транспорта ионов и метаболитов. Примером лекарственного средства, действующего на данный механизм, может служить ингибитор тирозинкиназы для лечения хронического миелолейкоза иматиниб.

2. Механизм изменения функционирования мембранного ионного канала, часть которого включает рецептор. Ионные каналы плазматических мембран образуют поры, через которые могут проникать в клетку ионы по электрохимическому градиенту. Природные лиганды, такие как ацетилхолин, ГАМК и возбуждающие аминокислоты (аспартат, глутамат, глицин), через рецепторы ионных каналов регулируют проницаемость ионов через плазматические мембраны. В случае активации этих рецепторов имеет место самый быстрый ответ клетки — через несколько миллисекунд (такая скорость нужна для переноса информации через синапс). Для реализации других

сигнально-рецепторных механизмов необходимы секунды, минуты или даже часы.

Эффекты ЛС, открывающих ионные каналы, опосредованы изменением внутриклеточной концентрации ионов. Некоторые ЛВ, связываясь с ионными каналами по аллостерическому механизму, открывают их или повышают способность эндогенных соединений открывать данные каналы. ЛВ, открывающие каналы для калия, применяемые для стимуляции роста волос (миноксидил). ЛВ, открывающие хлорный канал ГАМК-А-рецепторного комплекса, применяют при повышенной тревожности (алпразолам; мидазолам). Некоторые ЛВ, связываясь с ионными каналами, непосредственно закрывают их просвет или уменьшают проницаемость по аллостерическому механизму. Эффекты ингибиторов ионных каналов опосредованы изменением внутриклеточной концентрации ионов. Блокаторы кальциевых каналов используют для лечения стенокардии и гипертензии (амлодипин [Норваск®], дилтиазем), блокаторы натриевых каналов — для лечения аритмий сердечных сокращений (лидокаин, амиодарон).

3. Механизм изменения уровня вторичного посредника в клетке вследствие активации рецептора. Большинство внеклеточных лигандов действуют посредством изменения концентрации вторичных посредников — циклических нуклеотидов, ионов, фосфоинозитидов.

В реализации этого эффекта, как правило, участвуют 3 компонента.

Первый компонент — это рецептор, расположенный на поверхности клетки. В результате взаимодействия лиганда с рецептором происходит конформационное изменение последнего, что в свою очередь приводит к перестройке расположенного вблизи трансдуктора (2-й компонент) — гуанилатсвязывающего G-белка. G-белок передает полученный сигнал на эффекторную систему (3-й компонент) — фермент или ионный канал.

Функционирование G-белка заключается в высвобождении гуанозиндифосфат (ГДФ) из связи с белком, и в последующем присоединении гуанозинтрифосфат (ГТФ) к нуклеотидсвязывающему участку белка. До тех пор пока не происходит гидролиз ГТФ имеет место действие G-белка на эффекторную систему. После гидролиза ГТФ и превращения его в ГДФ для нового отсоединения ГДФ необходим повторный стимул от узнающей части рецепторной системы. G-белки в зависимости от своей молекулярной природы могут либо активировать (G_s -белок) или ингибировать (G_i -белок) сопряженный с ним фермент. Рецепторы, сопряженные с G-белками, имеют структурное сходство. В частности, рецептор для симпатолитических кате-

холаминов и мускариновых холиномиметиков состоит из полипептидной цепи, пересекающей плазматическую мембрану 7 раз и имеющей N-концевую и C-концевую части вне и внутри клетки соответственно. Внутримембранные области этих рецепторов имеют участки с одинаковой аминокислотной последовательностью, что, возможно, свидетельствует об одинаковых механизмах конформационных изменений, возникающих после связывания лиганда с рецептором. От структуры C-концевой части этих рецепторов зависит характер их взаимодействия с G-белком.

Вторичные посредники. Биологическая роль вторичных посредников рассматриваемых рецепторов заключается в усилении молекулярного сигнала внеклеточного лиганда.

К вторичным посредникам (вторичным мессенджерам) относятся циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), Ca^{2+} , инозитолтрифосфат и диацилглицерин.

Известны многие рецепторы, содержащие и стимулирующие аденилатциклазу, катализирующую образование цАМФ, а также рецепторы, содержащие и приводящие к ингибированию аденилатциклазы.

Циклический аденозинмонофосфат

Наиболее изучен в качестве вторичного посредника цАМФ. Он образуется из АТФ под воздействием аденилатциклазы, а разрушается, превращаясь в 5'АМФ, в присутствии фосфодиэстеразы. Точкой приложения действия цАМФ является цАМФ-зависимая протеинкиназа, которая состоит из регуляторной и каталитической субъединиц. цАМФ, присоединяясь к регуляторной субъединице, индуцирует способность каталитической субъединицы фосфорилировать субстратные белки путем переноса фосфатной группы от АТФ. В разных клетках субстратные белки неодинаковы. В частности, в печени фосфорилирование гликогенсинтетазы регулирует обмен углеводов, в адипоцитах фосфорилирование липазы — высвобождение жирных кислот, в мышцах фосфорилирование L-цепей миозина — расслабление гладких мышц. цАМФ-зависимое фосфорилирование обратимо благодаря действию специфических и неспецифических фосфатаз.

цАМФ является посредником иммобилизирующего действия адреномиметиков на углеводы и липиды, водосберегающего действия вазопрессина, Ca^{2+} -регулирующего действия паратгормона и многих других эндокринных и нейрональных процессов.

Гидролиз цАМФ катализируется некоторыми фосфодиэстеразами, которые могут быть активированы Ca^{2+} вместе с кальмодулином, а также самим цАМФ.

Циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)

цГМФ выполняет роль вторичного посредника гораздо реже, чем цАМФ, хотя механизм образования и деградации у этих нуклеотидов сходные. Образование цГМФ катализируется гуанилатциклазой, а его деградация — фосфорилазой. цГМФ стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, а его действие обращается фосфорилированием субстратов. Увеличение внутриклеточного уровня цГМФ сопровождается расслаблением гладких мышц сосудов вследствие фосфорилирования легких цепей лизина и происходит в результате взаимодействия с рецепторами предсердного натрийуретического фактора.

Окись азота (NO)

С цГМФ тесно связана еще одна система вторичных посредников, которая принимает участие в метаболизме азота. Окись азота представляет собой нейромедиатор нового класса. Она идентична эндотелиальному расслабляющему фактору, который был открыт ранее как соединение, стимулирующее образование цГМФ, и последующее расширение кровеносных сосудов.

Молекула NO существует в течение 6–10 с, после чего превращается в присутствии кислорода и воды в нитраты и нитриты. Образуется NO при участии фермента синтазы окиси азота, зависимой от кальмодулина и кальция. Данный фермент катализирует превращение аргинина в NO и цитрулин.

Кроме эндотелиальных клеток, где NO образуется под воздействием ацетилхолина, система синтеза NO обнаружена в головном мозге и макрофагах, где стимуляторами его образования являются интерферон и глутамат соответственно. В нейрональной ткани мишенью действия NO является атом железа в молекуле фермента гуанилатциклазы, катализирующей образование цГМФ. Связывание NO вызывает изменения пространственной структуры гемовой группы, приводящие к усилению превращения ГТФ в цГМФ. При воздействии клеток иммунной системы на опухолевые клетки образование NO необходимо для их разрушения, так как NO подавляет цикл Кребса, транспорт электронов и синтез ДНК.

Ионы кальция (Ca^{2+})

Ca^{2+} регулирует клеточную активность взаимодействием с несколькими белковыми медиаторами, но самые главные из них — фермент протеинкиназа С и белок кальмодулин. Протеинкиназа С, как и цАМФ-зависимая протеинкиназа, имеет множество субстратов, включая некоторые белки, вовлеченные в другие сигнальные систе-

мы. Активация протеинкиназы С кальцием потенцируется диацилглицерином (ДАГ) — вторым продуктом гидролиза инозитолдифосфата (ИФ2) до инозитотрифосфата (ИФ3), катализируемым фосфолипазой С. Спектр регуляторной активности кальмодулина также довольно широк.

Кальций, поступающий в цитозоль, быстро откачивается из него, в основном за пределы клетки (позже, после удаления стимула, клетка восстанавливает запас кальция).

Инозитолтрифосфат

Молекула ИФ3 гидрофильна и может *легко* перемещаться внутри клетки, связываясь со своими «мишенями». Основная функция ИФ3 — высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} из депо (внутриклеточные органеллы). Полагают, что ИФ3 путем прямого связывания открывает кальцийспецифичные каналы в эндоплазматическом ретикулуле, что приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме в несколько раз (нормальная концентрация свободного Ca^{2+} в цитоплазме составляет 0,1 мкМ). Однако этот подъем концентрации кальция кратковременен, так как часть ИФ3 подвергается быстрому дефосфорилированию специальной фосфатазой, тем самым происходит деактивация ИФ3. Однако некоторое количество ИФ3 под действием специфической киназы превращается в инозитол-1,3,4,5-тетрафосфат (ИФ4), т.е. часть ИФ3 фосфорилируется. Полагают, что ИФ4 вызывает более продолжительный и медленный эффект, нежели ИФ3. Кроме того, часть ИФ3 превращается в другие фосфоинозитиды (частично циклические), некоторые из них имеют физиологическое значение.

Диацилглицерин

Диацилглицерин активирует специфическую протеинкиназу С, фосфорилирующую функционально различные белки (в зависимости от типа клетки).

Протеинкиназа С располагается преимущественно в цитоплазме до момента появления там ДАГ и кальция. Как только ДАГ вместе с фосфолипидом внутреннего слоя плазматической мембраны фосфатидилсеринном присоединяются к протеинкиназе С, резко повышается сродство С-киназы к кальцию. После присоединения к протеинкиназе С кальция она активируется. Однако эта активация кратковременна, так как через несколько секунд ДАГ фосфорилируется до фосфатидной кислоты и расщепляется с образованием арахидоновой кислоты. Активированная протеинкиназа С является серин- и треонинспецифичной протеинкиназой, функция которой заключается в фосфорилировании специфических мишеней и аутофосфорилировании.

На примере основных вторичных посредников можно представить, насколько высоко интегрированы различные «сигнальные пути», инициируемые образованием различных комплексов ЛВ–рецепторы.

1.4.4. Внутриклеточные (ядерные) рецепторы, регулирующие экспрессию гена

Специализированная система передачи сигнальной информации существует для липофильных лигандов, проникающих через клеточные мембраны. Для этих лигандов, включающих стероиды и другие полициклические соединения, обнаружены цитоплазматические, митохондриальные и ядерные рецепторы. В ряде случаев, например при связывании глюкокортикоидов, происходит изменение локализации рецепторов — перемещение их из цитоплазмы в ядро. В ядре активированные стероидом рецепторы стимулируют транскрипцию генов и затем биосинтез белков, которые и ответственны за реализацию биологической активности стероида. Такой механизм действия стероидов обуславливает наличие лаг-периода (~30 мин — несколько часов) развития фармакологического эффекта и его продолжительность в течение часов или дней (время жизни белка).

Ядерные рецепторы находятся внутри клетки и после активации связываются с регуляторными областями ДНК, модулируя экспрессию гена. Ядерные рецепторы предназначены для опосредования влияния внутриклеточных эндогенных лигандов на экспрессию генов. Некоторые агонисты, связываясь с ядерными рецепторами, стимулируют развитие эффекта, а другие агонисты повышают способность эндогенных лигандов активировать рецепторы (агонисты глюкокортикоидных рецепторов для лечения воспалений: гидрокортизон и дексаметазон; агонисты эстрогенных рецепторов для заместительной гормональной терапии у постменопаузальных женщин: эстрадиола валерат).

Антагонисты, связываясь с ядерными рецепторами, не активируют их, но предотвращают транслокацию рецепторов в ядро, их связывание с ДНК и изменение экспрессии генов. При связывании антагонистов с ядерными рецепторами эндогенные лиганды не связываются с рецепторами и не могут изменить экспрессию генов. Многие антагонисты связываются с участком рецептора для эндогенных агонистов и стерически предотвращают связывание агониста. В ряде случаев антагонисты могут связываться с аллостерическим участком рецептора, вызывая вытеснение эндогенного агониста из активного участка рецептора.

Таблица 1.1
Основные фармакологически значимые типы клеточных рецепторов человека

Типы рецепторов	Типичная морфология рецепторной молекулы	Механизм передачи сигнала от рецептора	Примеры рецепторов
I тип Рецепторы, входящие состав ионных каналов	Трансмембранный рецептор состоит из субъединиц, формирующих ионный канал, проницаемость которого регулируется лигандом, взаимодействующим с какой-либо субъединицей на поверхности клетки	Изменение проницаемости для ионов (обычно натрия или хлора) приводит к изменению мембранного потенциала	Н-холинорецептор. NMDA-рецептор. Каиновый рецептор. Квасквалатный рецептор. Рецептор аспартата. ГАМК-А-рецептор. Глициновый рецептор
II тип Рецепторы, сопряженные с G-белками	Одноцепочечный полипептид, несколько раз пронизывающий цитоплазматическую мембрану. Гликозилированный N-конец находится на поверхности мембраны, а C-конец – в цитоплазме (в его состав входит сериновый остаток – мишень для фосфорилирования). C-концевая часть сопряжена с G-белком, состоящим из субъединиц α (связывают GDP, обладают GTP-азной активностью), β и γ (в виде пары взаимодействуют с аденилатциклазой или фосфолипазой)	1. Регуляция активности аденилатциклазы при участии стимулирующего Gs-белка или ингибирующего Gi-белка Изменение уровня цАМФ приводит к изменению активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и последующему фосфорилированию определенных внутриклеточных киназ и других белков, опосредующих клеточный ответ	Рецепторы, опосредующие активацию аденилатциклазы: β_1 , β_2 , β_3 -адренорецепторы. Рецепторы ТТГ, АКТГ, ЛГ. Рецептор паратормона (в кости). Рецептор вазопрессина (в почках). Рецептор глюкогона (в жировой ткани). Н ₂ -гистаминовый рецептор. D ₁ , D ₂ , D ₄ – рецепторы дофамина. 5-HT _{1A} – серотониновые рецепторы. Рецепторы, опосредующие ингибирование аденилатциклазы: α_2 -адренорецептор (в β -клетках поджелудочной железы). M ₂ -холинорецептор. D ₂ , D ₃ , D ₄ – рецепторы дофамина. Мю и Дельта – опиоидные рецепторы. 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} – серотониновые рецепторы. α_1 -адренорецептор

Окончание табл. 1.1

Типы рецепторов	Типичная морфология рецепторной молекулы	Механизм передачи сигнала от рецептора	Примеры рецепторов
	То же	2. Регуляция активности фосфолипазы при участии Gp-белка. В результате активации фосфолипазы C происходит гидролиз инозитолдифосфата (ИФ2) до инозитолтрифосфата (ИФ3) и диацилглицерина (ДАГ). ИФ3, внутриклеточный, открывая Ca-специфичные каналы, регулирует уровень Ca. ДАГ, катализируя высвобождение арахидоновой кислоты, стимулирует образование простагландинов и лейкотриенов, либо активирует протеинкиназу C, фосфорилирующую ионные каналы	Мускариновые M_1 и M_3 -холинорецепторы; 5-HT _{1C} , 5-HT ₂ — серотониновые рецепторы. Антигипертензивный рецептор. Вазопрессинный рецептор (печень). Рецептор тиреотропин – релизинг – гормона; Каппа-опиоидный рецептор (?)
III тип Рецепторы с каталитической тирозин-киназной активностью	Одноцепочечные трансмембранные полипептиды. Их C-цитоплазматический конец имеет каталитическую тирозинкиназную активность	Связывание рецептора с лигандом приводит к активации тирозиновой протеинкиназы и аутофосфорилированию	Инсулиновый рецептор. Рецептор соматомедина-С (IGF-1). Рецептор фактора роста эпидермиса (EGF). Рецептор фактора роста производных тромбоцитов (PDGF). Рецептор колоний-стимулирующего фактора-1 (CSF-1). Рецепторы неизвестных гормонов/онкогенов: cNeu, cRos, cKit, cMet, cTrk

Типы рецепторов	Типичная морфология рецепторной молекулы	Механизм передачи сигнала от рецептора	Примеры рецепторов
IV тип Внутриклеточные рецепторы стероидных, тиреоидных гормонов, ретиноидов и витамина D	Молекула состоит из трех доменов: гормонсвязывающего (ближе к С-концу); центрального (ДНК-связывающего); N-терминального (домен у N-конца, активирует транскрипцию). Молекула рецептора в неактивном состоянии связана с ингибиторным белком, блокирующим ДНК-связывающий домен рецептора	Присоединение гормона к рецептору изменяет транскрипцию соответствующего гена, т.е. первичный ответ , а продукты функционирования гена (белки, ферменты) опосредуют вторичный ответ гормона	Рецепторы стероидных гормонов. Рецепторы тиреоидных гормонов. Рецепторы ретиноидов. Рецептор витамина D

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов применяют для уменьшения отеков при циррозе печени и сердечной недостаточности (спиронолактон [Альдактон®]). Антагонисты эстрогенных рецепторов применяют для профилактики и лечения рака молочной железы (тамоксифен).

Следует отметить, что для стероидов имеются не только внутриклеточные, но и плазмомембранные рецепторы, которые сопряжены с системами образования вторичных посредников, регулирующих процессы фосфорилирования внутриклеточных структур, в том числе и самих цитозольных рецепторов (после этого у них появляется способность проникать в ядро).

Таким образом, во всех сигнальных механизмах происходят процессы обратимого фосфорилирования — как универсальный этап регуляции биохимических реакций при участии рецепторов ЛВ.

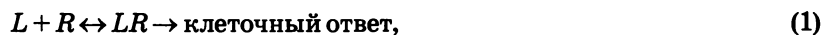
Заканчивая рассмотрение молекулярных механизмов действия ЛВ, подчеркнем, что их изучение важно как для правильного использования клиницистами существующей номенклатуры ЛВ, так и для поиска ЛВ, взаимодействующих не только с «узнающими» частями рецепторов, но и с отдельными структурами, обеспечивающими этапы рецепторных механизмов. К последним относятся специфические G-белки, киназы, ионные каналы, фосфатазы или ферменты, катализирующие деградацию вторичных посредников.

В соответствии с рецепторными механизмами действия ЛВ все рецепторы можно разделить на 4 типа (табл. 1.1).

1.5. Механизмы формирования различных зависимостей

«Доза–эффект» для лекарственных веществ

Одна из актуальных задач современной биохимической фармакологии — выявление параметров зависимости между величиной воздействия (дозой ЛВ) и ответом биологической системы (эффектом). Для ее решения было предложено большое число теорий: Кларка (1926), Стеферсона (1956), Карлина (1957), Патона (1961), Ариенса (1979), Сергеева П.В., Шимановского Н.Л. (1999) и др. Эти теории позволяют описывать кинетику взаимодействия лиганда с рецептором, т.е. первичную реакцию в процессе формирования клеточного ответа:



где L — лиганд; R — рецептор; LR — лиганд-рецепторный комплекс.

Рис. 1.1 описывает формирование так называемой монофазной зависимости «доза–эффект», для которой характерно стимуляции (угнетение) клеточного ответа до тех пор, пока не достигнет максимума (минимума) определенная физиологическая функция.

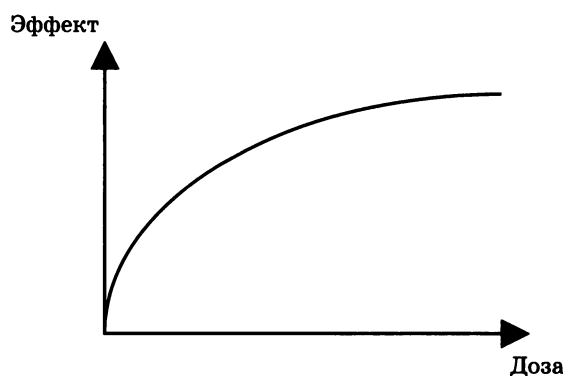


Рис. 1.1. Монофазная зависимость «доза–эффект»

Действительно, для многих биологически активных веществ характерны такие зависимости. Достаточно иллюстративны эти зависимости для эстрогенов. Для них описаны монофазные зависимости «доза–эффект» в случае регуляции экспрессии гена галанина в клетках передней части гипофиза крысы (Porchon C. et al., 2000), регуляции синтеза аполипопротеинов AI, CII, B и E в клетках гепатомы человека (Tam S. et al., 1986), внутриклеточной концентрации ионов кальция для клеток, содержащих только один тип эстрогенных рецепторов: сперматозоидов (Luconi M. et al., 1999), клетках глиомы (Dorr E. et al., 1999) и др.

Однако в ряде экспериментов были обнаружены и более сложные зависимости «доза–эффект», для которых характерна начальная стимуляция клеточного ответа низкими дозами и последующее угнетение большими дозами (так называемые бифазные зависимости) (рис. 1.2).

В частности, зависимости такого рода описаны для случая регуляции аффинности внутриклеточных инозитол-1,4,5-трифосфатных рецепторов (Botman M., Lipp P., 1999), биосинтеза цАМФ в лимфоцитах человека под влиянием опиоидных пептидов (Зайцев С.В. и соавт., 1993), пролиферации спленоцитов мыши под

влиянием простагландина E_2 (Sergeeva M.G. et al., 1997), а также и для эстрогенов (ссылки на источники приведены ниже). Упомянутые нами теории не позволяют объяснять механизмы формирования сложных зависимостей «доза–эффект», достаточно часто встречающихся в эксперименте. Поэтому важно учитывать существование возможных механизмов формирования сложных зависимостей «доза–эффект», которые можно проиллюстрировать на примере эстрогенов.

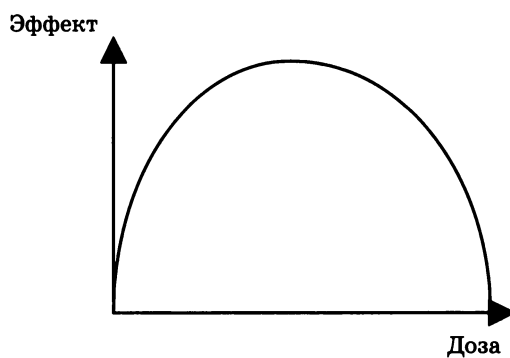


Рис. 1.2. Бифазная зависимость «доза–эффект»

1.6. Бифазные зависимости «доза–эффект»

Бифазные зависимости «доза–эффект» описаны в работе Hayashi T. и соавт. (1994), в которой показано, что в концентрации 10^{-10} – 10^{-7} М эстрогены стимулируют, а в концентрации 10^{-6} – 10^{-5} М угнетают активность синтазы оксида азота в клетках нейронального происхождения. Данный эффект опосредуется через Ca^{++} -зависимый кальмодулин, активность которого изменяется так же, как и активность синтазы оксида азота. β -Эстрадиол в концентрации 10^{-11} М стимулировал рост культуры gh-клеток опухоли гипофиза, а в концентрации 10^{-9} М угнетал его (Amara J., Dannaies P., 1983). У овариоэктомированных овец высокие концентрации эстрогенов угнетают синтез лютеинизирующего гормона, а низкие — стимулируют его (Caraty A. et al., 1989).

Для формирования бифазных зависимостей «доза–эффект» могут иметь значение следующие механизмы.

1. Наличие гетерогенных рецепторов, одни из которых стимулируют клеточный ответ, другие — угнетают его. Формально-кинетическая схема в этом случае записывается так:

$$L + R \leftrightarrow LR \rightarrow \text{«положительный» клеточный ответ};$$

$$L + R' \leftrightarrow LR' \rightarrow \text{«отрицательный» клеточный ответ}, \quad (2)$$

где L — эстроген; R — эстрогенные рецепторы первого типа; R' — эстрогенные рецепторы второго типа; LR, LR' — лиганд-рецепторные комплексы с рецепторами первого и второго типа.

Механизм, описываемый схемой (2) имеет место при регуляции активности синтазы оксида азота в аорте крыс (Binko J. et al., 1998); стимулирующий эффект опосредовался через α -тип эстрогенных рецепторов, угнетающий — через β -тип. Аналогичный характер дозовой зависимости наблюдался при экспрессии белка pS2 в гормонозависимых опухолях молочной железы (Marsiglio et al., 1999) и др., но идентификация типов эстрогенных рецепторов не проводилась.

Известно, что существует тканевая и индивидуальная вариабельность распределения эстрогенных рецепторов типа α и β (Сергеев П.В. и соавт., 1999). Так как эффекты, опосредуемые этими типами рецепторов различны (Saji S. et al., 2000), то следует ожидать, что одни и те же дозы эстрогенов у разных людей, в разных состояниях, в разных органах и тканях могут оказывать диаметрально противоположные эффекты: стимулирующие или угнетающие. Частично такая вариабельность эффектов может быть связана со вторым механизмом формирования бифазных зависимостей «доза–эффект»: down-регуляцией, наблюдающейся при длительном нахождении эстрогенов в высоких концентрациях в микроокружении рецепторов (Сергеев П.В. и соавт., 1999).

2. Down-регуляция. Формально процесс описывается схемой:

$$L + R \leftrightarrow LR \rightarrow \text{клеточный ответ};$$

$$LR \rightarrow \text{уменьшение числа «активных»}. \quad (3)$$

Данный процесс рассматривать как приспособительный, предотвращающий поступление в клетку избытка афферентной информации. Следует считать, что механизм (3) лежит в основе феномена привыкания и развития толерантности (нечувствительности, не-восприимчивости) к действию многих лекарственных веществ. В частности, для эстрогенных рецепторов этот процесс был подробно изучен при стимуляции клеток уретры ягненка 17- β -эстрадиолом. Было показано, что до назначения 17- β -эстрадиола концентрация эстрогенных рецепторов и экспрессия их мРНК в клетках была существенно выше, чем после 12-дневной терапии (Meikle et al., 2000).

Бимодальные зависимости «доза–эффект»

В последние годы появились данные о том, что могут быть более сложные зависимости «доза–эффект», чем бифазные. К ним относятся бимодальные зависимости «доза–эффект» (рис. 1.3).

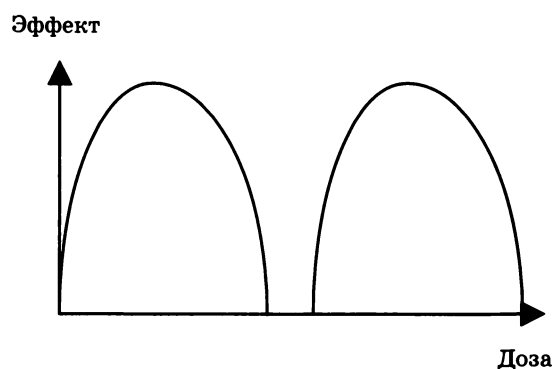


Рис. 1.3. Бимодальная зависимость «доза–эффект»

Для них характерна начальная стимуляция малыми дозами, угнетение эффекта при их возрастании, повторная стимуляция эффекта при дальнейшем увеличении дозы и, наконец, супрессия биологического ответа на чрезмерно большие дозы. Таким образом, на зависимости «доза–эффект» наблюдаются два максимума (моды), из-за чего эти зависимости и получили свое название. Для эстрогенов бимодальные зависимости «доза–эффект» описаны в работе (Watson et al., 1999). Было показано, что 17-β-эстрадиол обладает бимодальным стимулирующим действием на высвобождение пролактина GH₃/V6-клетками (опухоль гипоталамуса) с максимумами эффекта при пикомолярных и наномолярных концентрациях.

С нашей точки зрения, наиболее вероятно в случае эстрогенов следующее предположение о механизме формирования бимодальной зависимости «доза–эффект». Известно, эстрогены имеют как геномные, так и негеномные эффекты. При этом негеномные эффекты, как правило, связаны с регуляцией концентрации свободных внутриклеточных ионов Ca^{2+} и наблюдаются в области более низких концентраций эстрогенов, чем геномные (Сергеев и соавт., 1999). Кроме того, известно, что внутриклеточное накопление Ca^{2+} может стимулировать выделение ранее синтезированных гормонов из секреторных гранул клеток (Альбертс и соавт., 1994). Можно предположить, что в малых

дозах 17- β -эстрадиол влияет на концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , вначале через α -тип эстрогенных рецепторов, увеличивая ее, а затем через β -тип, — уменьшая. В тот момент, когда концентрация Ca^{2+} внутри клеток окажется максимальной, будет наблюдаться первый максимум активации высвобождения пролактина. Дальнейшее увеличение концентрации 17- β -эстрадиола может привести к влиянию на геномные процессы регуляции синтеза белков, ответственных за биосинтез пролактина. Можно предположить, что это влияние также окажется бифазным, при этом второму максимуму активации выделения пролактина под влиянием 17- β -эстрадиола будет соответствовать максимум биосинтеза предшественника пролактина.

Временные зависимости эффектов эстрогенов

Многоэтапность действия эстрогенов может изменять направленность их действия на разных промежутках времени после их введения. При исследовании влияния эстрадиола (подкожно, 10 мг/кг) на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в дерме и эпидермисе кожи крыс в зависимости от времени (5, 30 мин, 1, 2, 3, 6, 12 и 24 ч) после его введения оказалось, что влияние эстрадиола на интенсивность ПОЛ (оценивали по величине амплитуды «медленной вспышки» железоиндуцированной хемилюминесценции и содержанию конечных продуктов липопероксидации, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) характеризуется статистически достоверным двухфазным действием. Через 1 ч после введения эстрадиола наблюдалось максимальное снижение уровня окисления липидов (наиболее выражено оно было в эпидермисе — около 45% от контроля), а через 3 ч после его введения имело место максимальное увеличение ПОЛ (в наибольшей степени оно было выражено в дерме — около 39% от контроля). Возможно это связано с тем, что сразу после введения эстрадиола как «истинный» антиоксидант уменьшает количество в ткани перекисных радикалов, а через 2 ч могут начинать проявляться его другие механизмы, в частности, стимуляция фосфоинозитольного цикла, сопровождающаяся активацией НАДФ-оксидазы с последующим ростом образования активных форм кислорода, а также «включение» арахидонового каскада, сопряженного с накоплением кислородных и липидных радикалов.

Таким образом, рассмотрение различных вариантов формирования интегрального клеточного ответа при действии физиологически активных веществ свидетельствует о возможности существования нескольких типов зависимостей «доза–эффект»: монофазных, бифазных, бимодальных (не исключено в ряде слу-

чаев существование полимодальных). Чем сложнее механизм действия физиологически активного вещества, тем сложнее будет форма таких зависимостей. В особенности это относится к веществам, имеющим рецепторы на плазматической мембране и внутри клеток, в частности к стероидным гормонам. На примере эстрогенов показано, что зависимости «доза–эффект» имеют более сложный характер, чем простая стимуляция (угнетение) — выход на плато: для отдельных эффектов 17- β -эстрадиола описаны монофазные, бифазные и бимодальные зависимости. Следовательно, для получения полной информации о характере действия того или иного физиологически активного вещества необходимо определение зависимостей «доза–эффект» в максимально возможно широком диапазоне концентраций и времен.

1.7. Гетерогенность рецепторов лекарственных веществ

С каждым годом количество рецепторов для физиологически активных веществ, как и само число известных нам лигандов, возрастает. Причем появляются сведения не только о новых типах рецепторов, но и их новых подтипах (степень разделения рецепторов все более увеличиваются), что подтверждает принцип рецепторной гетерогенности.

Иллюстрацией прикладного значения развития учения о рецепторах для физиологически активных веществ могут быть работы Дж. Блэка, в результате которых были внедрены в клиническую практику β -адреноблокатор пропранолол для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов буримаид и цинетидин, как эффективные противоязвенные средства. Другим примером фармакопрепаратов с избирательной рецепторной активностью может служить блокатор постсинаптических α -адренорецепторов празозин, который может быть использован для лечения заболеваний, связанных с избыточной активностью адренергической системы.

Для перечисленных рецепторов получено большое количество избирательных агонистов и антагонистов, часть из которых нашла широкое применение в последние годы. Причем не для всех рецепторов известны эндогенные лиганды (бензодиазепиновые рецепторы являются мишенью действия транквилизаторов; имипраминовые рецепторы трициклических антидепрессантов).

Очевидно, что клиническим фармакологам, применяющим те или иные лекарственные средства, следует всегда помнить о динамической

природе рецепторных образований. Число рецепторов одного типа, соотношение между типами и подтипами, сопряжение рецепторов с определяющими их функциональную активность ферментами, ионными каналами и другими регуляторными структурами в клетках могут меняться в процессе дифференцировки ткани, а также при изменении гормонального фона и воздействии различных физиологических и патологических факторов.

Избирательность эффектов ЛВ обеспечивается специфичностью рецепторов, которые в основном локализованы на плазматической мембране, а также специфичностью отдельных этапов реализации активирования рецепторов и, в частности, особенностями протеинкиназ, имеющих узкую субстратную специфичность. Вторичные посредники, активируя различные протеинкиназы, обеспечивают формирование селективного эффекта в определенных типах клеток.

Одна клетка может одновременно содержать множество рецепторов и несколько сигнальных систем вторичных посредников, которые могут при одновременном функционировании действовать в одном или противоположном направлении.

Рассмотрение рецепторных механизмов действия ЛВ будет неполным, если не сказать о том, что они подвержены регуляторным воздействиям. К наиболее важным из них относятся даун-регуляция (снижение количества рецепторов на поверхности клетки при повышенной концентрации лиганда) и десенситизация (изменение конформации или структуры рецептора вследствие фосфорилирования, индуцируемого лигандом). Десенситизация обычно исчезает в течение миллисекунд или секунд после диссоциации комплекса лиганд-рецептор, а даун-регуляция может длиться дольше.

В настоящее время создана база данных по рецепторам для ЛВ. Все белки, выполняющие в организме человека функцию рецепторов, описаны и специальным образом пронумерованы. Название каждого рецептора начинается с букв «RC», за которыми следует буквенно-цифровой код. Первая цифра, например, обозначает принадлежность рецептора к одному из 4 классов: рецепторы, связанные с G-белками; рецепторы, входящие в состав ионных каналов; рецепторы, содержащие фрагмент с тирозинкиназной активностью; рецепторы, регулирующие транскрипцию (ядерные рецепторы). Перед учеными стоит задача выявить и описать все рецепторы, кодируемые человеческим геномом. Согласно данным международного общества фармакологов, к первому классу относится около 700 рецепторов, а к четвертому — 48 (есть мнения, что число ядерных рецепторов может достигать 200).

Современный этап развития рецепторной теории на практике привел к созданию использования молекулярных мишеней для направленного транспорта ЛС с помощью антител или гормонов как векторов для других активных молекул. Новые технологии на основе генной инженерии позволяют включать в геном клетки гены необходимых рецепторов и таким образом в нужном направлении изменять чувствительность клеток.

Становление и развитие молекулярной фармакологии в последние десятилетия привели к реализации возможности направленного поиска новых ЛС на основании данных о пространственной структуре активных центров рецепторов и синтеза комплементарных химических соединений, в том числе с помощью компьютерного моделирования.

Развитие геномики и протеомики привело к систематизации всех возможных рецепторных макромолекул и выявлению огромного количества мишеней для регуляторного воздействия ЛВ. Однако наличие у любой активной субстанции особенностей фармакокинетики (в частности, биотрансформации, приводящей к усилению фармакологической активности или, наоборот, к появлению высокотоксичных метаболитов), а также возможности побочного действия (менее специфичного взаимодействия с иными биоструктурами, а не только со специфичными рецепторами) или наличия у нее неспецифических свойств (например, антиоксидантных или прооксидантных, значительно меняющих общую фармакологическую активность) делает необходимым, как и прежде, проведение всего комплекса доклинических и клинических испытаний новых соединений — потенциальных лекарственных средств.

Рассматривая теоретические вопросы будущего развития рецепторологии, следует указать на нерешенные проблемы выяснения молекулярных и субмолекулярных механизмов функционирования рецепторных образований с обязательным участием молекул воды и синглетного кислорода, на необходимость исследования характера конформационных изменений в макромолекулах как основы передачи химического сигнала, а также роли в этих процессах слабых и сверхслабых взаимодействий и электромагнитных излучений, свойственных живой природе.

1.8. Рецепторы — ферменты

Мишенями действия ЛВ могут быть не только ферменты плазматических мембран, выполняющие трансдукторную функцию, но и любые другие энзимы. Поскольку ферменты катализируют биосинтез продук-

тов (метаболитов) из субстратов, фармакологические эффекты активаторов ферментов опосредованы увеличением синтеза продуктов реакции.

Некоторые ЛВ, связываясь с ферментами, увеличивают их ферментативную активность. Примером могут служить активаторы гуанилатциклазы для лечения стенокардии (нитроглицерин, динитрата изосорбид) или реактиваторы холинэстеразы, применяющиеся при отравлении нервными газами или фосфорорганическими инсектицидами (пралидоксим). Если количество ЛВ, активирующих ферменты, не так велико, то ингибиторов ферментов, применяемых в качестве ЛВ, достаточно много. Такие ЛВ, связываясь с ферментами, ингибируют их. Их эффекты опосредованы отсутствием образования продукта реакции (метаболита). Ингибиторы циклооксигеназы применяют для уменьшения боли, в частности при артритах (аспирин, ибупрофен). Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы применяют при гиперхолестеринемии (аторвастатин, правастатин). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) применяют при повышенном артериальном давлении, сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности (каптоприл, рамиприл). Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 для лечения эректильной дисфункции (варденафил).

1.9. Рецепторы — мембранные транспортеры

Специальными мишенями ЛВ являются мембранные транспортеры, которые связывают и переносят через мембрану молекулу. Некоторые ЛВ, связываясь с транспортером, вызывают по аллостерическому механизму изменение функционирования транспортера. Эффекты ингибиторов транспортеров опосредованы изменением внутриклеточной или внеклеточной концентрации специфических молекул.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина применяют для лечения депрессии (флуоксетин [Прозак[®]], флувоксамин). Ингибиторы Na-2Cl-K транспортера эпителиальных клеток почек применяют для увеличения выделения мочи и натрия при лечении отеков (фуросемид [Лазикс[®]], буметадин).

1.10. Классификация взаимодействий лекарственное вещество — рецептор

В зависимости от того, активируют или блокируют ЛВ рецепторы, выделяют 3 класса ЛВ.

1. Агонисты ЛВ, вызывающие характерный фармакомиметический ответ при связывании с рецептором и по своему действию сходные с действием эндогенных медиаторов. Большинство агонистов ЛВ присоединяются к связывающему агонистическому участку, стимулируя развитие эффекта. Некоторые агонисты ЛВ могут связываться с аллостерическим участком рецептора, увеличивая способность эндогенного агониста связываться с рецептором и стимулировать его. Примером агонистов могут быть лиганды α_1 -адренорецепторов для лечения ринита (оксиметазолин, фенилэфрин) или лиганды опиатных рецепторов для анальгезии (морфин, меперидин).

2. Антагонисты ЛВ, ингибирующие действие эндогенных медиаторов благодаря блокированию их связывания с рецепторами. Наиболее изучены антагонисты, которые взаимодействуют с рецепторами вегетативной нервной системы. Большинство антагонистов присоединяется к связывающему участку рецептора и стерически предотвращает связывание эндогенного агониста. Однако антагонисты могут связываться с аллостерическими участками, что также может приводить к вытеснению эндогенного агониста из его связи с рецептором. При связывании молекул антагонистов с рецепторами эндогенные лиганды не могут связаться с рецептором и вызвать физиологический эффект.

Многие антагонисты рецепторов представляют собой ЛВ, имеющие важное клиническое значение. К блокаторам ангиотензиновых рецепторов, эффективных при лечении повышенного артериального давления, сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, относятся лозартан и валзартан. Блокаторы β -адренорецепторов применяют при лечении стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, повышенного артериального давления, при профилактике мигрени (пропранолол, атенолол).

3. Частичные агонисты ЛВ, имеющие более низкую эффективность, чем агонисты, т.е. вызывающие меньший эффект при связывании с рецепторами.

1.11. Кинетика взаимодействия лекарственное вещество — рецептор

Используя математическое описание взаимодействия ЛВ с рецепторами, можно графически показать существующие различия в данных взаимодействиях. Обычно в интактных биологических системах постепенное увеличение концентрации ЛВ приводит к уменьшению приращения величины эффекта. В идеальном слу-

чае описание зависимости между эффектом и концентрацией ЛВ аналогично описанию ферментативной кинетики и подчиняется закону действия масс:

$$E = E_{\max} \times C / (C + EC_{50}),$$

где E — эффект ЛВ, наблюдаемый при его концентрации C ; $E_{\max}$ — максимальный эффект, который может быть вызван ЛВ, а EC_{50} — концентрация ЛВ, при которой наблюдается половина (50%) эффекта от максимального.

С помощью радиоактивных лигандов можно найти величину сродства ЛВ к рецептору, т.е. равновесную константу диссоциации — K_d , согласно уравнению:

$$B = B_{\max} \times C / (C + K_d),$$

где $B_{\max}$ — общая концентрация рецепторов. Если K_d мала, то сродство ЛВ к рецептору велико и наоборот.

Если откладывать по оси абсцисс логарифм концентрации ЛВ, а по оси ординат величину эффекта ЛВ или процент от величины максимального эффекта, то зависимость эффекта ЛВ и его концентрации имеет вид гиперболы (см. рис. 1.1) или сигмовидной кривой соответственно.

Проведение такого количественного и графического анализа позволяет сравнить действие между различными агонистами и антагонистами. Два агониста могут вызывать одинаковый максимальный эффект, т.е. быть равноэффективными, но отличаться по силе действия; агонист А, вызывающий максимальный эффект в более низкой концентрации, является более сложным ЛВ по сравнению с агонистом В, который такой же эффект может вызвать только в более высокой концентрации.

Антагонист S, действующий по обратимому конкурентному механизму, сдвигает кривую «концентрация–эффект» вправо.

Частичный агонист Р снижает величину максимального эффекта, а антагонист R, действующий по необратимому или неконкурентному механизму, сдвигает кривую вправо и уменьшает величину максимального эффекта ЛВ.

Величина и продолжительность фармакологического эффекта обратимых антагонистов зависит от их концентрации, а необратимых антагонистов не только от концентрации, но и от времени жизни модифицированных рецепторов.

Описанные зависимости «концентрация–эффект» свидетельствуют о важнейшей роли количества ЛВ в месте его действия для формирования фармакологического ответа организма. Поэтому процессы, определяющие уровень ЛВ в организме, всегда находятся в поле зрения фармаколога и относятся к специальной части фармакологии — фармакокинетике.

1.12. Комбинированное действие лекарственных веществ

Для лечения многих заболеваний одновременно применяют несколько лекарственных средств, которые могут усиливать терапевтический эффект друг друга, действуя на различные звенья патологического процесса. Например, при лечении гипертонической болезни используют средства, влияющие на кору головного мозга, подкорковые структуры, сосудодвигательный центр, периферические ганглии, определенные рецепторы сосудов, ренин-ангиотензиновую систему, сократительную деятельность сердца, а также препараты, уменьшающие объем внеклеточной жидкости (диуретики). Рациональные сочетания препаратов этих групп позволяют врачу быстрее добиться снижения артериального давления, длительно поддерживать его стабильность, избежать токсических эффектов.

В некоторых случаях комбинирование ЛВ используют для предупреждения или уменьшения нежелательных эффектов самой фармакотерапии. Так, при длительном применении тиазидовых мочегонных средств с целью восполнения потери калия назначают соответствующие препараты (например, панангин) или комбинируют их с так называемыми калийсберегающими диуретиками.

При совместном применении препаратов основные их эффекты, как правило, изменяются. Взаимодействие этих средств может осуществляться на уровне фармакокинетических процессов (всасывание, распределение, превращение и выделение) либо в сочетании действия одного вещества с действием другого, т.е. на уровень фармакодинамических реакций.

Выделяют несколько вариантов комбинирования лекарственных веществ. Если два вещества действуют в одном направлении, то такое явление называется синергизм (греч. *synergos* — вместе действующий). При этом конечный эффект их сочетания может быть равен сумме эффектов каждого вещества в отдельности. В таком случае говорят о суммировании, или аддитивном (лат. *additio* — прибавление) действии.

Если комбинируемые вещества обозначить буквами А и Б, а их действие условно как 1, то суммарный эффект можно выразить следующим образом:

$$(A + B) = (A) + (B) \text{ или } A + B = 1.$$

Аддитивное действие происходит обычно при прямом синергизме, когда фармакологические вещества действуют на одни и те же рецепторы. Например, эффект суммирования может быть при одновременном использовании 2 адреномиметиков (адреналина и норадреналина) или при сочетанном применении ингаляционных анестетиков.

Если конечный результат комбинирования 2 фармакологических средств больше суммы эффектов каждого вещества в отдельности, то говорят о потенцировании (англ. *potentiate* — усиливать), или о супераддитивном действии. Это можно представить в следующем виде:

$$(A + B) > (A) + (B), \text{ или } A + B > 1.$$

Обычно это характерно для косвенного синергизма, когда вещества имеют неодинаковый характер действия, оказывают влияние на различные рецепторы. Эффект потенцирования используют, например, при проведении некоторых видов обезболиваний (нейролептанальгезии).

Синергизм, особенно супераддитивное действие, очень часто используется в практической медицине, давая возможность получить выраженный лечебный эффект от применения меньших доз фармакологических средств. Вместе с тем он может быть причиной и токсических эффектов. Например, совместное назначение сердечных гликозидов и препаратов кальция может резко повысить токсичность первых. Поэтому врач должен быть очень осторожным при выборе лекарственных средств для комбинирования лечения, все его назначения должны быть научно обоснованными.

Если при взаимодействии двух веществ уменьшается или полностью исчезает эффект одного из них или обоих, то такое явление называют антагонизмом (греч. *anti* — против, *agon* — борьба, противостояние), которое можно выразить следующим образом: $(A + B) < 1$.

Различают несколько видов антагонизма: физический, химический, физиологический (функциональный).

Физический антагонизм наблюдается при адсорбции различных ядов активированным углем в полости кишечника. Этот же принцип

лежит в основе некоторых методов очистки крови — гемосорбции, плазмафереза и др.

О химическом антагонизме говорят, когда вещества вступают в химическую реакцию друг с другом прямо или косвенно с образованием неактивного продукта. Химические антагонисты иначе называются антидотами (греч. *antidotos* — против чего-либо). Первостепенное значение они имеют в токсикологии, в лечении острых отравлений. Например, при отравлении цианидами используется тиосульфат натрия, при отравлении солями тяжелых металлов — унитиол, комплексоны (ЭДТА или трилон Б).

Важен в практическом отношении физиологический (функциональный) антагонизм. Он реализуется исключительно через функциональные системы организма, т.е. опосредуется биосубстратом. В зависимости от биохимического субстрата, с которым происходит взаимодействие, различают прямой и косвенный (непрямой) антагонизм.

Прямой физиологический антагонизм наступает в том случае, когда лекарственные вещества действуют на одни и те же клеточные элементы (рецепторы), но прямо противоположно.

Антагонистические отношения между соединениями, обладающими сходной структурой (прежде всего пространственной конфигурацией), носят название «конкурентный прямой антагонизм». Такие вещества способны конкурировать между собой за те или иные рецепторы. Например, принцип конкурентного антагонизма между витамином К и непрямыми антикоагулянтами используется при лечении состояний, при которых повышено свертывание крови.

Неконкурентный прямой антагонизм возможен между веществами, которые воздействуют на различные участки рецептора, т.е. антагонист действует вне активного центра — аллостерически (греч. *allos* — другой, иной; *stereos* — пространственный). При этом изменяется взаимодействие антагониста с рецептором и уменьшается его эффект.

Косвенным (непрямым) физиологическим антагонизмом называется однотипное действие нескольких веществ на различные рецепторные структуры, выполняющие противоположные функции. Например, спазм гладкой мускулатуры бронхов при приступе бронхиальной астмы, вызванный стимулирующим действием некоторых биологически активных веществ (гистамин, серотонин и др.) на соответствующие рецепторы, можно снять применением адrenomиметических препаратов, возбуждающих преимущественно

β_2 -адренергические рецепторы. В некоторых случаях используют термины «синергоантагонизм» или «антагонизмосинергизм», которыми обозначают появление соответственно одних или других признаков в зависимости от дозы взаимодействующих веществ. Возможны ситуации, когда применение нескольких препаратов дает совершенно новый эффект, не характерный для каждого вещества в отдельности.

Чем больше ЛВ входит в комбинацию, тем более сложны их взаимодействие и конечный эффект. Поэтому, если врач принимает решение комбинировать какие-либо вещества, он должен иметь ясное представление о конечном результате данного лечения. При этом необходимо избегать избыточного назначения (комбинирования) лекарственных средств.

1.13. Нерепцепторные механизмы действия ЛВ

Эффекты ряда ЛВ — неспецифический результат их физических или химических свойств.

В некоторых случаях ЛВ могут разрушать структурные белки (например, алкалоиды барвинка для лечения рака: винкристин, винбластин). В других случаях ЛВ, ковалентно связываясь с макромолекулами, например алкилируя ДНК, также оказывают цитотоксическое действие, полезное при онкологических заболеваниях (циклофосфамид, хлорамбуцил).

Некоторые ЛВ могут вступать в химические реакции с малыми молекулами. Антациды, нейтрализующие кислотность желудочного сока (различные препараты, содержащие $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ или CaCO_3), широко применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Некоторые ЛВ взаимодействуют химическим путем с молекулами или ионами, например хелатные соединения. Динатриевая соль ЭДТА комплексно связывает ионы Ca^{2+} в крови и тканях организма и облегчает их выведение из организма. Для других ЛВ оказалась полезной способность связывать свободные молекулы или атомы (секверстанты желчных кислот для лечения гиперхолестеринемии: холестирамин, хелаторы для лечения отравлений тяжелыми металлами: димеркапрол, пеницилламин); белки, связывающие провоспалительный цитокин — фактор некроза опухолей- α , применяемые для лечения ревматоидного артрита: инфликсимаб, этанерсепт. ЛВ с *антисмысловым* механизмом действия (дезоксиполионуклеотиды, комплементарные к определенным нуклеотидным последовательностям нуклеиновых кислот) оказа-

лись эффективными для лечения цитомегаловирусного ретинита у пациентов со СПИДом (фомивирсен).

Действие определенных ЛВ обусловлено их физическими свойствами. Например, объемные лаксативы (псиллиум, поликарбофил) можно использовать для лечения запоров, а осмотические диуретики (маннитол) для лечения отеков. После поступления в кровь осмотические диуретики фильтруются через почечные клубочки и увеличивают осмотическое давление тубулярной мочи. Следовательно, вода должна реабсорбироваться против более высокого, чем обычно, осмотического градиента, ввиду чего реабсорбция протекает медленнее и ведет к диуретическому эффекту. Такой же принцип лежит в основе действия кровезаменителей, осмотически активные макромолекулы которых, оставаясь в сосудистом русле, задерживают в кровеносной системе воду. Дезинфицирующие и антисептические средства оказывают неспецифический деструктивный эффект на живые клетки, нарушая целостность мембран, денатурируя белки и т.д. Средства для ингаляционного наркоза растворяются в липопротеинах мембран нейронов, оказывая стабилизирующее действие.

Некоторые ЛВ представляют собой ферменты. Пример — фермент альтеплаза для тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда.

Таким образом, знание фармакодинамики, объективный и всесторонний анализ явлений, происходящих в организме больного под влиянием ЛВ, позволяет врачу осуществить адекватный выбор наиболее эффективного и безопасного препарата или их комбинации, научно обосновать индивидуальный режим дозирования и способа введения лекарственного средства в конкретной клинической обстановке, прогнозировать и выявлять на ранних этапах побочные эффекты и своевременно проводить их коррекцию.

1.14. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ: закономерности и возможные механизмы

Впервые врачевание малыми дозами было предложено в 1790 г. Самуилом Ганеманом. Он же предложил принцип *similia similibus curantur* — «подобное лечится подобным», благодаря которому его метод получил названия *гомеопатии* (гр.: *homoios* — подобный, *pathos* — страдание). В начале XX в. немецкий писатель Якоб Вассерман так пишет об этом методе:

*Разумный врач с природою святой
Подобное подобным исцеляет:*

*Жар жаром, а кислотность кислотой
И малой дозой много достигает*.*

С развитием медицины и фармакологии в XX в., казалось бы, канула в прошлое гомеопатическая школа. Невоспроизводимость результатов, нестабильность эффектов лечения, невозможность их объяснения с научной точки зрения, — вот основные недостатки гомеопатии. Однако в последние годы стал наблюдаться возрастающий интерес исследователей к действию сверхмалых доз биологически активных веществ. Данные эффекты описаны для разнообразных групп биологически активных веществ: гормонов, эндогенных регуляторных пептидов, антител, некоторых других веществ.

При этом следует отметить, что общепринятого определения сверхмалых доз нет — и различные авторы указывают разные цифры. Зачастую никаких обоснований авторами не приводится; кроме того, многие авторы путают понятия «доза» и «концентрация». В частности, в работе Сергеева М.Г. и соавт. (1996) под сверхмалыми дозами понимаются концентрации брүфена, более низкие, чем описанные ранее в литературе (10^{-10} – 10^{-14} М). Согласно Е.Б. Бурлаковой и соавт. (1990), под сверхмалыми дозами понимаются концентрации биологически активных веществ ниже 10^{-12} М, при этом никаких обоснований для такого определения сверхмалых доз не приводится. По определению Л.А. Сазанова и С.В. Зайцева. (1992) сверхмалыми дозами считаются концентрации в диапазоне 10^{-18} – 10^{-14} М, так как при этом наблюдается связывание единичных молекул лиганда с рецепторами.

С нашей точки зрения, правильнее понимать под *сверхмалыми дозами* дозы, которые обеспечивают концентрацию ЛВ в месте действия на несколько порядков ниже константы диссоциации ЛВ с рецептором: менее 10^{-11} – 10^{-14} М [обычно константа диссоциации составляет порядка 10^{-9} – 10^{-12} М]. Однако необходимо оговориться, что при концентрациях ниже 10^{-20} М вероятность нахождения хотя бы одной молекулы ЛВ в 1 мл жидкости близка к нулю, поэтому для объяснения подобных эффектов авторы используют такие понятия, как «активированная вода», «память молекул», «биоактивация», которые пока трудно объяснить с помощью современного уровня знаний в области физико-химической биологии. Мы считаем, что этому может помочь создание теории информационного поля.

Если сверхмалые дозы оказывают достоверное воздействие на биологический объект, то они являются действующими дозами. Если

* Перевод Н. Ман.

сверхмалые дозы на биологические объекты не влияют, то их изучение не имеет смысла. Поэтому выделение сверхмалых доз необходимо только по отношению к взаимодействию лигандов с рецепторами: если взаимодействуют единичные молекулы лиганда с рецепторами, то лиганд-рецепторное взаимодействие носит вероятностный характер, и наблюдаются случайные флуктуации количеств связанного с рецепторами лиганда (данный вопрос подробнее рассматривается ниже). Важная проблема здесь — использование адекватного метода, позволяющего зарегистрировать наличие биологического эффекта на уровне одного атома или молекулы. Используемые методы в физиологической фармакологии позволяют оценивать эффекты физиологически активных веществ лишь на уровне клеток, а для этого в клетках необходимо наличие специальных систем усиления и времени, достаточного для проявления полученного молекулярного сигнала.

Действительно, доказано, что биологические эффекты могут вызываться единичными молекулами. В частности, в работе Gilles. R. et al. (1984) показано сохранение биологических эффектов феромона при разбавлении до 36 молекул в 1 мкл.

Поэтому исследование действия сверхмалых доз веществ представляет значительный интерес, так как может привести к созданию новых ЛВ или к описанию новых, существенно важных, свойств уже известных ЛВ. Кроме того, изучение действия сверхмалых доз биологически активных веществ может помочь объяснить эффекты ряда гомеопатических препаратов.

1.14.1. Закономерности действия сверхмалых доз

При анализе данных литературы, посвященных действию сверхмалых доз, обращает на себя внимание во многих случаях отсутствие эффектов в области концентраций 10^{-12} – 10^{-8} М (так называемая мертвая зона). Традиционно, изучая действие различных ЛВ, фармакологи не находили их эффектов при достаточно низких концентрациях и считали, что при еще более низких концентрациях их эффектов заведомо не будет. Однако, используя правильные методические подходы при проведении исследований, удалось показать обратное: при действии сверхмалых доз могут наблюдаться достоверные эффекты в биологических объектах; при этом данные эффекты могут отличаться от обнаруженных при действии более больших доз, а могут совпадать с ними. Такие результаты были получены благодаря тому, что эффекты ЛВ изучали во всем диапазоне концентраций: от атомарных до молярных. Отсутствие эффекта при достижении достаточно больших (или

достаточно низких) концентрациях не означает его отсутствия при действии еще более больших (более низких) концентрациях.

Бруфен в концентрации от 10^{-14} до 10^{-10} М оказывает стимулирующее воздействие на высвобождение метаболитов арахидоновой кислоты перитонеальными макрофагами мыши, в диапазоне от 10^{-10} до 10^{-7} М не влияет на их высвобождение и в диапазоне 10^{-7} – 10^{-4} М угнетает его (рис. 1.4). Можно предположить, что стимуляция высвобождения метаболитов арахидоновой кислоты при действии сверхмалых доз бруфена наблюдается из-за того, что данный препарат взаимодействует с липидами клеточных мембран, изменяя их конформацию. При увеличении концентрации бруфена он проникает в клетку и взаимодействует с циклооксигеназой, ключевым ферментом метаболизма арахидоновой кислоты. Известно, что бруфен — быстрый обратимый ингибитор этого фермента.

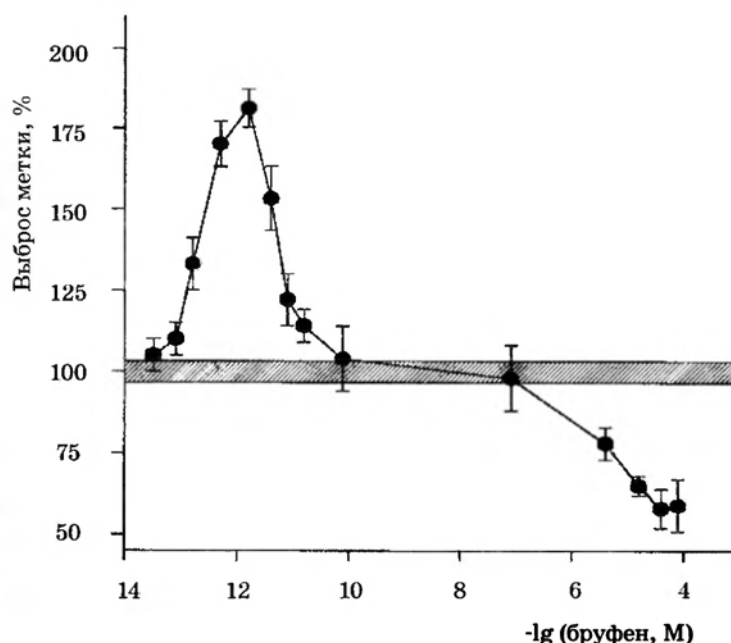


Рис. 1.4. Влияние бруфена в широком диапазоне концентраций на высвобождение [3H]-метаболитов арахидоновой кислоты перитонеальными макрофагами мыши (Сергеева М.Г. и соавт., 1997).
За 100% принят выброс метки в отсутствие бруфена

Для других веществ было показано, что эффекты сверхмалых доз примерно совпадают по силе и величине с наблюдаемыми при действии более больших. При этом кривая «доза–эффект» будет иметь бимодальный характер.

Основной трудностью при изучении эффектов сверхмалых доз является их нестабильность. Некоторые эксперименты оказываются невоспроизводимыми, и в одних и тех же условиях эффекты сверхмалых доз могут различаться не только по силе, но и по знаку (рис. 1.5). Это дает основание многим авторам сомневаться в достоверности эффектов сверхмалых доз биологически активных веществ.

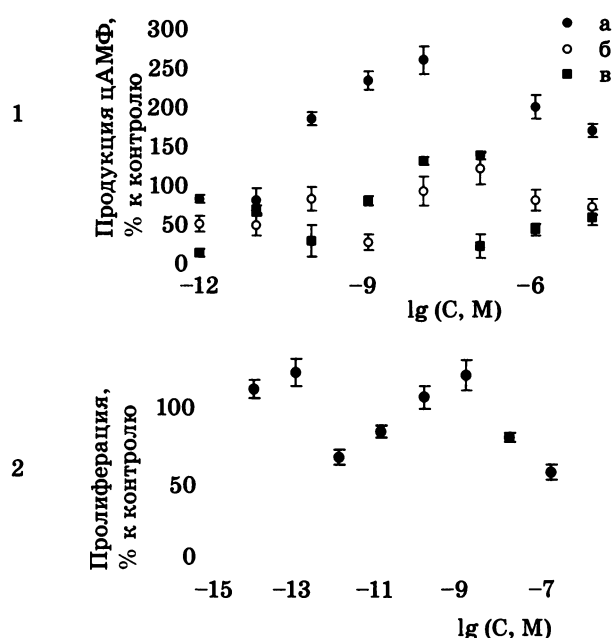


Рис. 1.5. Бимодальные зависимости «доза–эффект»:

1 — влияние простагландина E_2 на пролиферацию лимфоцитов селезенки мыши (Сергеева М.Г. и соавт., 1997); 2 — влияние лигандов опиоидных рецепторов на продукцию цАМФ лимфоцитами крови человека (экспериментальные данные Кост Н.В.);
а — DADLE; б — даларгин; в — метэнкефалин

В доступной литературе до сих пор нет теории, которая бы полностью объясняла все эффекты действия сверхмалых доз биологически

активных веществ. Наблюдаемые эффекты пытаются объяснить при помощи следующих гипотез: концентрирование ЛВ, наличие высокоэффективных систем проведения и усиления рецепторного сигнала, «адаптации» рецепторов к действию сверхмалых доз, существование супервысокоаффинных рецепторов. Не исключена также возможность рефлекторного действия ЛВ с места его аппликации (например, в результате возбуждения определенных рецепторов желудочно-кишечного тракта).

1.14.2. Молекулярные механизмы действия сверхмалых доз лекарственных веществ

С нашей точки зрения, имеющиеся современные данные о рецепторных механизмах действия ЛВ позволяют считать, что наиболее вероятным объяснением эффектов сверхмалых доз биологически активных веществ представляется существование высокоэффективных систем проведения и усиления рецепторного сигнала. Действительно, один G-белок сопряженный рецептор, находясь в активном состоянии, может взаимодействовать с 10–100 G-белками. G-белок способен проактивировать 10–100 аденилатциклаз. Одна активная аденилатциклаза способна катализировать образование до 1000 молекул цАМФ. Тем самым рецепторный сигнал может быть усилен в 10^6 – 10^{10} раз. Отметим, что еще более мощные системы усиления сигнала наблюдаются для другого внутриклеточного мессенджера, ионов кальция. Существование столь мощных систем проведения и усиления рецепторного сигнала способно объяснить действие сверхмалых доз биологически активных веществ.

Таким образом, биологический ответ может быть получен при оккупации незначительной части рецепторов. Данное предположение перекликается с «классической» теорией «свободных рецепторов» Стефенсона (Stephenson R.B., 1956), согласно которой максимальный эффект агонистов наблюдается при оккупации части рецепторов. Тем самым рассуждения, приведенные выше, дают обоснование теории Стефенсона исходя из современных представлений о молекулярных механизмах проведения и усиления рецепторного сигнала.

1.14.3. Объяснение нестабильности эффектов сверхмалых доз

Основная проблема, возникающая при изучении закономерностей действия сверхмалых доз биологически активных веществ и требу-

ющей своего объяснения, — нестабильность эффектов, невозпроизводимость результатов экспериментов со сверхмалыми дозами. С нашей точки зрения, их можно объяснить, исходя из следующих представлений.

Эффекты сверхмалых доз индуцируются связыванием единичных молекул лигандов с клеточными рецепторами. В этих условиях понятие «концентрация» лишено физического смысла, так как речь идет о случайном распределении единичных молекул в некотором объеме.

Кроме того, в условиях связывания единичных молекул лиганда с рецепторами лиганд-рецепторное взаимодействие описывается законом редких событий (Пуассона) с математическим ожиданием N (число лиганд-рецепторных комплексов) и среднеквадратичным отклонением $\sqrt{N}$. Это означает, что наблюдаются случайные флуктуации числа связанных с рецепторами лигандов порядка $1/\sqrt{N}$.

Аналогичные флуктуации числа лиганд-рецепторных комплексов при действии сверхмалых доз были получены во многих экспериментах и суммированы в обзорах. При увеличении числа лиганд-рецепторных комплексов величина $1/\sqrt{N}$ убывает, и при $N \geq 10\,000$ лиганд-рецепторное взаимодействие может быть описано исходя из закона действующих масс (так как дисперсия числа лиганд-рецепторных комплексов становится мала по сравнению с их математическим ожиданием).

По всей видимости, случайные флуктуации порядка $1/\sqrt{N}$ наблюдаются не только для системы «лиганд-рецептор», но и для систем проведения и усиления рецепторного сигнала, что приводит к увеличению величины случайных флуктуаций. Например, если предположить, что в среднем связывается 10 лигандов с клеточными рецепторами, то число лиганд-рецепторных комплексов будет флуктуировать от 7 до 13. Если при этом каждый лиганд-рецепторный комплекс взаимодействует в среднем с 10 G-белками, то число активных G-белков будет флуктуировать от 49 до 169. Если каждый G-белок активирует в среднем 10 аденилатциклаз, то число аденилатциклаз будет флуктуировать от 343 до 2197. Если каждая аденилатциклаза синтезирует в среднем 100 молекул цАМФ, то число синтезированных молекул цАМФ будет флуктуировать от 30,9 тыс. до 241,7 тыс., т.е. измеряемая в одном и том же эксперименте концентрация цАМФ может отличаться примерно в 6 раз за счет случайных флуктуаций.

Таким образом, приведенные рассуждения свидетельствуют о том, что в области сверхмалых концентраций ЛВ значительно увеличивается вероятность большого разброса получаемых результатов, который можно объяснить с помощью вероятностных представлений о механизмах лиганд-рецепторного взаимодействия.

1.14.4. Механизм формирования «мертвой зоны»

Одна из необъясненных закономерностей эффектов действия сверхмалых доз — отсутствие биологического ответа в области 10^{-12} – 10^{-8} М (Сазанов Л.А., Зайцев С.В., 1992), наблюдаемое практически во всех экспериментальных работах. При этом чаще всего кривые «доза–эффект» имеют полимодальный характер (рис. 1.6). С нашей точки зрения, объяснение этому феномену может быть дано исходя из предположения о существовании систем с отрицательной обратной связью, например, с субстратным торможением. На кривых «доза–эффект» для таких систем наблюдается максимум. К примеру, на кривой «доза–эффект» для схемы (1) наблюдается максимум (рис. 1.6, а) с максимальным синтезом субстрата $S_{\max}$. Субстрат S может вступать в процесс ферментативных превращений.

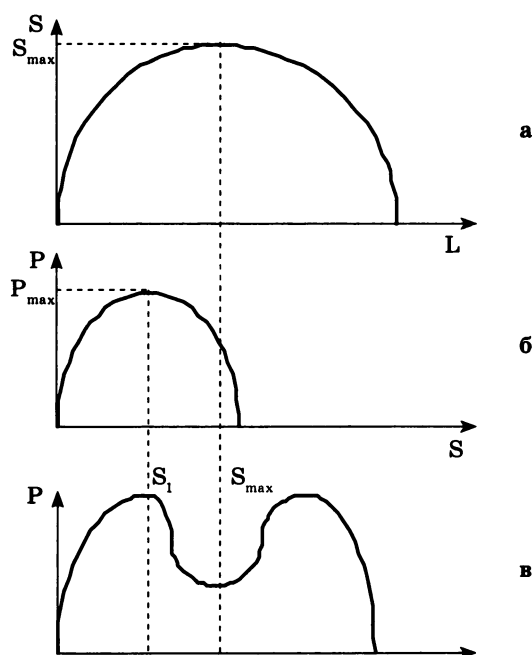


Рис. 1.6. Возможное объяснение формирования полимодальной зависимости «доза–эффект» (комментарии в тексте)

При этом, если кинетическая схема ферментативного превращения описывается следующим образом (субстратное угнетение):



то на кривой «доза–эффект» для схемы (2) будет максимум (рис. 1.6, б).

При этом на схеме (2): E — фермент, ES , ES_2 — активные и неактивные фермент-субстратные комплексы, P — продукт.

Пусть максимальный синтез продукта, P_{max} , наблюдается при концентрации субстрата S_1 . Если точка максимума кривой «доза–эффект» схемы (2) приходится на возрастающий участок схемы (1) ($S_1 < S_{max}$), то суммарная кривая «доза–эффект» будет иметь полимодальный характер (рис. 1.6, в).

Если синтез субстрата S подчиняется схеме (1), то, исходя из уравнений кинетики лиганд-рецепторного взаимодействия (Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г., 1999) в условиях равновесия, количество субстрата определяется по формуле:

$$[S] = \alpha \frac{[R_{01}] [L]}{[L] + Kd_1} - \beta \frac{[R_{02}] [L]}{[L] + Kd_2}, \quad (3)$$

где $[R_{01}]$ — начальные концентрации рецепторов; $[L]$ — концентрация лиганда ($[L] > [R_{01}]$); Kd_1 — константы диссоциации лигандов с рецепторами; α , β — коэффициенты, учитывающие вклад каждого из рецепторов в активацию или угнетение синтеза субстрата.

«Мертвой зоне» на суммарной кривой «доза–эффект» (рис. 1.6, в) соответствует точка максимума на кривой «доза–эффект» для уравнения (3) (рис. 1.6, а), которая наблюдается при концентрации лиганда, удовлетворяющей тождеству:

$$\alpha [R_{01}] Kd_1 ([L] + Kd_2)^2 = \beta [R_{02}] Kd_2 ([L] + Kd_1)^2. \quad (4)$$

Если $\alpha \approx \beta$, $[R_{01}] \approx [R_{02}]$, $Kd_1 \approx Kd_2$, то при концентрации лиганда

$$[L] \approx \sqrt{Kd_1 Kd_2} \quad (5)$$

наблюдается максимальный синтез субстрата S_{max} .

Так как «мертвая зона» находится в диапазоне концентраций 10^{-8} – 10^{-12} М, то, как следует из проведенных рассуждений и условия (5), константы диссоциации лигандов с рецепторами должны иметь порядок 10^{-8} – 10^{-12} М, что действительно наблюдается для реальных рецепторных систем (Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г., 1999).

1.14.5. Развитие эффектов сверхмалых доз во времени

Системы с обратной связью могут позволить получить еще одно очень интересное следствие. Пусть синтез субстрата S определяется схемой (1) и формулой (3) при $a = b$, а концентрация лиганда изменяется в соответствии с кинетикой однокамерной фармакокинетической модели (Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г., 1999):

$$[L] = \frac{m_{eff}}{V} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_1t}), \quad (6)$$

где m_{eff} — эффективная доза ЛВ (поступающая в камеру); V — объем камеры; k_{el} — константа элиминации; k_1 — константа скорости поступления лекарственного вещества в камеру*.

Исходя из изложенных предположений могут наблюдаться моно- или бимодальные зависимости «доза–эффект» (рис. 1.7), причем число мод (максимумов на кривой) определяется эффективной дозой введенного ЛВ. Характерно, что наблюдается смещение по времени максимума синтеза субстрата на бифазной кривой «доза–эффект», которое зависит от эффективной дозы. Поэтому в фармакологическом эксперименте необходима регистрация биологических эффектов в максимально возможном временном диапазоне: отсутствие снижения эффекта к моменту времени t_1 и его отсутствие в момент времени $t_1 + \delta$ ($\delta > 0$) не означает отсутствие эффекта в момент времени t_2 , $t_2 > t_1 + \delta$.

В настоящее время следует считать доказанным, что ЛВ могут быть активными в сверхнизких дозах, причем эти эффекты по своей направленности могут отличаться от тех, которые обычно имеют место при действии ЛВ в терапевтических дозах. Для объяснения эффек-

* Если часть лиганда связывается с белком-переносчиком, то $[L]_{eff} = \delta \frac{m_{eff}}{V} (e^{-\gamma k_{el}t} - e^{-k_1t})$, где $[L]_{eff}$ — взаимодействующая с рецепторами часть лиганда (эффективная концентрация лиганда); δ — доля свободного лиганда, γ — коэффициент, учитывающий элиминацию только свободного или только связанного с белком-переносчиком лиганда.

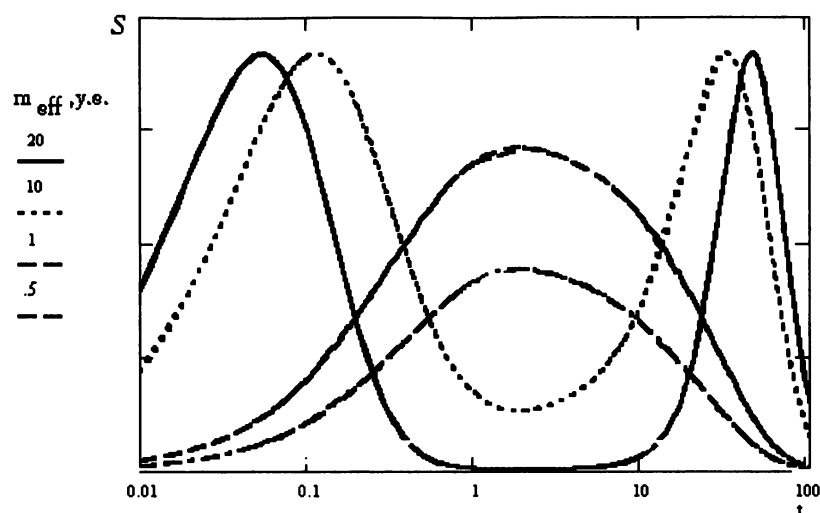


Рис. 1.7. Развитие дозозависимых эффектов с течением времени: $k_{el} = 1$, $k_1 = 2$

тов сверхмалых доз нет необходимости вводить понятия супервысокоаффинных рецепторов (Бурлаковой Е.Б. и соавт., 1990) или «адаптации» рецепторов (Сазанов Л.А., Зайцев С.В., 1992), тем более что наличие супервысокоаффинных рецепторов и процессов рецепторной «адаптации» не доказано. Эффекты сверхмалых доз, в том числе полимодальные, могут быть объяснены исходя из представлений о существовании высокоэффективных систем проведения и усиления рецепторного сигнала с отрицательной обратной связью в одной или нескольких каскадных реакциях. В дальнейшем мы ожидаем появления новых экспериментальных данных, которые помогут лучше понять теоретические аспекты действия ЛВ в диапазоне концентраций, которые находятся ниже значений равновесных констант ассоциации ЛВ с рецепторами. Для этого следует стремиться получить наиболее полную информацию о всех эффектах ЛВ в максимально возможном диапазоне концентраций и времен.

Глава 2

Биохимические вопросы фармакокинетики

Фармакокинетика (от греч. *pharmakon* — лекарство, *kineo* — двигать) изучает поступление, всасывание (адсорбцию), транспорт системой крови, распределение, превращение (биотрансформацию) лекарственных веществ (ЛВ), их выделение (экскрецию, элиминацию) из организма и зависимость от этих процессов эффективности и переносимости препаратов. Другими словами, предметом ее изучения являются закономерности изменения концентрации лекарственных веществ и их метаболитов в средах организма с течением времени. Фармакокинетика относится к одному из основополагающих разделов современной фармакологии.

Основная цель фармакокинетики заключается в оптимизации дозирования ЛВ с целью улучшения терапевтического эффекта и уменьшения токсического. *Прикладная задача фармакокинетики* состоит в выявлении связей между концентрациями лекарственного вещества и его метаболитов в различных средах организма и фармакологическим эффектом. *Основной экспериментальный метод фармакокинетики* — изучение индивидуальных особенностей изменения концентрации ЛВ с течением времени, которые в первую очередь зависят от скорости поступления ЛВ из места введения в кровь, характера биотранспорта и эффективности систем элиминации (выведения и метаболизма) ЛВ.

2.1. Основные понятия фармакокинетики

Фармакокинетика использует ряд понятий и терминов, определение которых необходимо для понимания излагаемого материала.

Доза — количество ЛВ, введенного в организм. Выделяют разовую, суточную и курсовые дозы. Разовой дозой (*dosis pro disi*) называют

количество вещества на один прием. Из однократных разовых доз складывается суточная доза (*dosis pro die*). В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения — курсовая доза (*dosis pro cursu*). Это особенно важно при применении антимикробных средств.

В разовых дозах обычно назначают препараты для экстренного вмешательства в жизнедеятельность организма, действие таких лекарственных веществ обычно развивается достаточно быстро. В суточных дозах обычно назначают препараты, которые обладают *кумулятивным* (накопительным) эффектом. При этом суточная доза может быть разделена на несколько приемов. В курсовых дозах обычно назначают препараты с отсроченным терапевтическим эффектом. Для некоторых препаратов такого типа эмпирически подобраны *схемы введения*, определяющие то количество ЛВ, которое необходимо ввести в тот или иной день проводимой терапии.

Для определения доз ЛВ, которые необходимо ввести в организм, обычно используют экспериментальный метод, определяя на подопытных животных эффекты, вызванные введением широкого диапазона доз. Определяют эффективную, токсическую и летальную дозы.

Под *эффективной* понимают дозу, вызывающую желаемый эффект. Под *токсической* понимают дозу, приводящую к развитию токсических осложнений. Под *летальной* понимают дозу, приводящую к гибели подопытных животных. Эти дозы принято обозначать как ED (*effective dose*), TD (*toxic dose*) и LD (*lethal dose*). Чаще всего определяют ED₁, ED₅₀, ED₉₉, TD₁, TD₅₀, TD₉₉, LD₁, LD₅₀ и LD₉₉, т.е. дозы, вызвавшие эффект (например гибель) у 1%, 50% и 99% исследуемых животных. Так, ED₁ характеризует минимальную дозу, способную оказывать терапевтический эффект, ED₅₀ — дозу, вызывающую эффект у половины исследованных животных, ED₉₉ характеризует дозу, вызывающую эффект практически у всех животных.

Следует заметить, что для одного и того же препарата эффективная доза может отличаться в зависимости от того, какой эффект является желаемым. Так, эффективная доза ацетилсалициловой кислоты в качестве антикоагулянта составляет 0,5–1 г в день (для взрослого человека). Эффективная доза этого же препарата как противоревматического средства составляет 5 г в день.

Отметим, что LD определяется только на животных. Для человека определены значения ED, и для ряда препаратов — значения TD. Чем больше интервал между ED₅₀ и TD₅₀, тем более безопасным является применение данного препарата. Если ED₉₉ < TD₁, то в терапевтических дозах препарат токсических эффектов не вызывает. Если ED₁ ≤ TD₁, то даже в минимальной дозе применение данного препарата сопряжено

с развитием токсических осложнений. Так, относительно безопасным считается применение нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, сердечных гликозидов и ряда других. Применение противоопухолевых препаратов, нейролептиков и других практически всегда сопряжено с риском развития токсических осложнений.

Эксперименты на животных не позволяют выявить все возможные терапевтические и побочные эффекты. Особенно это касается кумулятивных эффектов и эффектов пролонгированного применения препаратов. Также на животных трудно определить тератогенное (вызывающее аномалии развития плода) и мутагенное действия. Поэтому после испытания новых лекарственных препаратов на животных, их испытывают на людях и лишь затем разрешают для повсеместного применения.

К примеру, антипирин и бутадиион выводятся из организма животных в 10–100 раз быстрее, чем из организма человека. Поэтому их анальгетический эффект на животных достигается лишь в токсических дозах. Следовательно, в настоящее время данные препараты не могли бы успешно пройти доклинические испытания на животных. Также хочется отметить, что, по данным профессора В.А. Горькова, из всех препаратов, успешно прошедших доклинические испытания на животных, лишь 2% обнаруживают клиническую эффективность на людях.

В медицинской практике, как сказано выше, принято различать разовые, суточные, курсовые дозы. В свою очередь разовые терапевтические дозы подразделяются на *минимальные (пороговые), средние и высшие*. Кроме того, для характеристики безопасности ЛВ используют понятие токсической дозы: *минимальная, средняя смертельная* (вызывающая гибель 50% экспериментальных животных), *абсолютно смертельная* (вызывающая гибель 100% экспериментальных животных) и др.

Дозы чаще всего выражают в граммах или долях грамма (высокоактивные ЛВ, например стероиды, дозируют в мг или мкг), а также в единицах действия (ЕД) — для ЛВ, активность которых не всегда точно зависит от их количества (например, препаратов белковой природы). Для более точной дозировки препаратов рассчитывают их количество на 1 кг массы тела (например, 1 мг/кг, 1 мкг/кг). В отдельных случаях предпочитают дозировать вещества исходя из площади поверхности тела (на 1 кв. м) либо из расчета на каждый год жизни (в детской практике). Для веществ, вводимых ингаляционно (например газообразных или летучих наркозных средств), основное значение имеет их концентрация во вдыхаемой воздушной смеси (обозначается в об. %).

При изучении действия лекарственных препаратов на людей определяют минимальную терапевтическую и минимальную токсическую

дозы. *Минимальная терапевтическая доза* (аналог ED_1) определяется минимальным количеством лекарственного препарата, которое необходимо ввести для получения терапевтического эффекта. *Минимальная токсическая доза* (аналог TD_1) определяется минимальным количеством ЛВ, при котором начинается развитие нежелательных, побочных или токсических явлений. Разница между минимальной токсической и минимальной терапевтической дозами называется *терапевтическим диапазоном* (*широтой терапевтического действия лекарственного вещества*). Чем шире терапевтический диапазон, тем меньше вероятность возникновения осложнений при применении данного ЛВ.

Чаще всего в практической медицине используют средние терапевтические дозы (*dosis therapeutica media*), в которых препараты оказывают оптимальное фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект недостаточно выражен, дозу повышают до высшей терапевтической (*dosis therapeutica maxima*), которая является разовой предельно допустимой (*dosis pro dosi maxima*). Кроме этого выделяется высшая суточная доза (*dosis pro die maxima*). Для ядовитых (*Venena*, группа А) и сильнодействующих (*Heroica*, группа В) препаратов высшие разовые и суточные дозы приведены в Государственной фармакопее и превышать их запрещено (за исключением особых случаев). В клинике высшие дозы используют сравнительно редко, так как при этом у некоторых больных возможны побочные и токсические явления. В тех случаях, когда рациональная фармакотерапия требует быстрого создания высокой концентрации ЛВ в организме, первая доза (ударная) превышает последующие (поддерживающие).

2.2. Пути введения лекарственных веществ

Минимальная терапевтическая и минимальная токсическая дозы ЛВ во многом определяются *путем введения* ЛВ в организм. Основные пути введения представлены на рис. 2.1.

Путь введения ЛВ во многом определяет его биотрансформацию и биодоступность. *Биотрансформация* — совокупность процессов превращения ЛВ и образования его метаболитов. *Степень биодоступности* определяется той частью введенного ЛВ, которая достигла эффекторных органов и тканей:

$$\nu = \frac{m_{эфф}}{m_{введ}} \times 100\%, \quad (1)$$

где ν — биодоступность; $m_{введ}$ — масса введенного ЛВ; $m_{эфф}$ — масса ЛВ, достигшего эффекторной ткани.



Рис. 2.1. Основные пути введения лекарственных веществ

Энтеральные пути введения. При сублингвальном и суббуккальном путях введения всасывание начинается довольно быстро, препараты оказывают общее действие, минуя печеночный барьер и не контактируя с ферментами и соляной кислотой пищеварительного тракта. Сублингвально назначают быстродействующие вещества с высокой активностью (нитроглицерин), доза которых невелика, а также те ЛВ, которые плохо всасываются или разрушаются в желудочно-кишечном тракте. Препарат следует держать под языком до полного рассасывания. Проглатывание его части со слюной снижает преимущества этого пути введения. При частом регулярном применении ЛВ сублингвально может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

Пероральный путь введения представляет собой проглатывание ЛВ и дальнейшее его продвижение по пищевому каналу. Этот путь наиболее прост и удобен для больного, не требует стерильности. Однако лишь незначительная часть ЛВ начинает всасываться уже в желудке. Для большинства лекарств самой благоприятной для всасывания

является слабощелочная среда тонкого кишечника, поэтому при пероральном введении фармакологический эффект проявляется только через 35–45 мин. Принятое внутрь ЛВ подвергается воздействию пищеварительных соков и может потерять свою активность (например, разрушение протеолитическими ферментами инсулина и других препаратов белковой природы). Для некоторых веществ небезразличными оказываются соляная кислота и щелочная среда кишечника. Кроме того, вещества, всосавшиеся из желудка и кишечника, попадают через систему воротной вены в печень, где начинают инактивироваться ферментами. Этот процесс получил название «эффект первичного прохождения». Именно поэтому, а не вследствие плохой адсорбции дозы некоторых препаратов (аминазин, наркотические анальгетики) при приеме внутрь должны быть значительно больше, чем при внутривенном введении. Биотрансформацию вещества при «первичном прохождении» через печень называют *пресистемным метаболизмом*. Интенсивность его зависит от скорости тока крови в печени. Для оценки пресистемного метаболизма используют формулу:

$$f = 1 - Cl_{\text{общ}}/V,$$

где f — часть принятой внутрь дозы, которая достигает общего кровотока; $Cl_{\text{общ}}$ — общий клиренс* (условный объем плазмы крови (л/мин, мл/мин), освобождающийся от ЛВ за единицу времени препарата); V — скорость печеночного кровотока.

Таким образом, при пероральном введении лекарственный эффект замедлен и ослаблен.

Для предотвращения влияния пищи и желудочных соков на процессы всасывания ЛВ его следует принимать внутрь натощак, т.е. за 30 мин до еды. В это время в желудке и верхнем отделе кишечника не содержится пищи, и поэтому не выделяются пищеварительные соки. Внутрь вводятся ЛВ в форме растворов, порошков, таблеток, капсул, пилюль. Для того чтобы предотвратить разрушение некоторых ЛВ в кислой среде желудка, используют таблетки, покрытые пленками, устойчивыми к действию желудочного сока, не распадающимися в щелочной среде кишечника. Имеются лекарственные формы (таблетки с многослойным покрытием и спаназлы др.), обеспечивающие постепенное всасывание действующего начала, что позволяет пролонгировать терапевтическое действие препарата.

При приеме препарата внутрь для получения эффекта в желудочно-кишечном тракте активная субстанция должна высвободиться

из лекарственной формы. Для препаратов, плохо адсорбирующихся, имеется возможность создания высокой концентрации их в кишечнике без попадания в общий кровоток, что наряду с высокой эффективностью обеспечивает отсутствие системных побочных эффектов. Однако при этом пути введения может иметь место неравномерное распределение лекарственного средства в разных отделах кишечника.

Введение лекарственных средств через рот невозможно или затруднено при рвоте, судорогах и бессознательном состоянии больного.

Иногда ЛВ вводят дуоденально, т.е. через зонд в двенадцатиперстную кишку (например, магнезии сульфат в качестве желчегонного средства с диагностической целью), что дает возможность быстро создать высокую концентрацию вещества в кишечнике.

Ректально, т.е. в прямую кишку, ЛВ вводятся в виде суппозитивов (свечей) или лекарственных клизм объемом не более 50–100 мл для взрослого. Ректальное введение препаратов позволяет избежать раздражающего действия веществ на слизистую желудка, а также дает возможность применения ЛВ в тех случаях, когда затруднено или неосуществимо их применение перорально (тошнота, рвота, спазм или непроходимость пищевода). Всасываясь из ампулы прямой кишки, ЛВ попадают в кровь не через воротную вену, а по системе нижней поллой вены, минуя, таким образом, печень. Поэтому сила фармакологического действия ЛВ и точность дозировки при ректальном способе применения выше, чем при введении через рот, что позволяет вводить не только средства, рассчитанные преимущественно на местное действие (местноанестезирующие, противовоспалительные, дезинфицирующие), но и вещества общего действия (снотворные, анальгетики, антибиотики, сердечные гликозиды и др.).

При пероральном введении ЛВ скорость его всасывания обычно небольшая, биодоступность ЛВ, как правило, невелика, так как всасывается только часть введенного препарата; кроме того, многие препараты разрушаются в желудочно-кишечном тракте, а всосавшиеся вещества проходят через печень, где многие из них подвергаются биологической трансформации, что приводит к уменьшению биодоступности. Поэтому перорально обычно назначают вещества в суточных и курсовых дозах. Следует заметить, что при пероральном введении доза ЛВ выше соответствующих доз для инъекционного введения, так как при пероральном введении биодоступность препаратов ниже.

При пероральном введении ЛВ может наблюдаться их взаимодействие с пищей, молоком, соками и другими жидкостями. Поэтому фармакокинетические эксперименты проводят в условиях стандартизации пищевого и питьевого режимов. В экспериментах на живот-

ных значение имеет степень измельчения ЛВ. В тех случаях, когда это позволяют условия эксперимента, ЛВ в виде стандартного измельченного порошка вводят непосредственно в органы желудочно-кишечного тракта натошак с помощью специальных внутрижелудочных или дуоденальных зондов.

Парентеральные пути введения. Все виды парентерального введения (пути введения, минуя желудочно-кишечный тракт) преследуют одну и ту же цель — скорее и без потерь доставить ЛВ во внутренние среды организма или непосредственно в патологический очаг.

При инъекционном внутривенном введении ЛВ быстро поступают в кровоток, их биодоступность велика. Экспериментальным животным внутривенное введение проводят следующим образом: крысам и мышам — в хвостовую, собакам, кошкам, обезьянам — в бедренную вену. При необходимости хронического внутривенного введения ЛВ, допускается использование внутрибрюшинного введения вместо внутривенного. Однако при определении параметров фармакокинетики ЛВ препарат должен вводиться внутривенно.

Ингаляционный путь — наиболее физиологичный из естественных путей введения. Препараты в виде аэрозолей используют преимущественно для получения местного эффекта (при бронхиальной астме, воспалительных процессах дыхательных путей), однако многие вещества, введенные таким способом, всасываются и проявляют резорбтивное (общее) действие (адреналин, изадрин, дикаин, амидопирин, большинство антибиотиков и др.). Вдыхание газообразных или мелкодиспергированных твердых и жидких лекарственных препаратов (аэрозолей) обеспечивает почти столь же быстрое попадание веществ в кровь, как и при внутривенном введении, не сопровождаясь травмой от инъекционной иглы, особенно ощутимой для детей, лиц старческого возраста и истощенных больных. Эффектом действия легко управлять, изменяя концентрацию вещества во вдыхаемом воздухе. Скорость всасывания зависит также от объема дыхания, активной поверхности альвеол и их проницаемости, растворимости веществ в липидах, ионизации молекул ЛВ, скорости тока крови и др.

Чтобы облегчить ингаляционное применение нелетучих растворов, используют специальные распылители (ингаляторы), а для введения и дозирования газообразных веществ (закись азота) и летучих жидкостей (эфир, фторотан) служат наркозные аппараты искусственной вентиляции легких.

Наркозный способ применения ЛВ широко используют в дерматологии для непосредственного воздействия на патологический процесс.

Некоторые вещества, обладающие высокой липофильностью, могут частично проникать через кожу, всасываться в кровь и оказывать системное действие. Втирание в кожу мазей и линиментов, содержащих ЛВ, способствует более глубокому их проникновению и всасыванию в кровь. Из мазевых основ ланолин, спермацет и свиной жир обеспечивают наиболее глубокое проникновение ЛВ в кожу, поскольку эти мазевые основы ближе по составу к липидам человека, чем вазелин. В последнее время разработаны специальные «терапевтические системы» для чрескожного поступления ЛВ (например нитроглицерина) в системный кровоток. Такие системы представляют собой особые лекарственные формы, которые фиксируются клейким веществом на коже и обеспечивают медленное и длительное всасывание лекарственного средства, за счет чего пролонгируются его эффекты.

Введение ЛВ в конъюнктивальный мешок глаза, наружный слуховой проход, интраназально и на слизистую ротовой полости преследует чаще всего воздействие на течение воспалительных процессов в соответствующих органах (конъюнктивиты, отиты, риниты, стоматиты). В некоторых случаях, проникая во внутренние среды, вводимые местно вещества способны оказывать резорбтивный эффект (например, холиномиметические и антихолинэстеразные препараты при глаукоме). Интраназально с целью получения резорбтивного антидиуретического эффекта при несахарном диабете назначают гормональный препарат, содержащий вазопрессин.

Внутриполостное введение лекарственных препаратов применяют сравнительно редко. Внутрибрюшинно (например антибиотики) вводят, как правило, во время брюшнополостных операций.

Внутрисуставной и внутрисуставный способы введения целесообразны для лечения воспалительных процессов (артритов, плевритов) различной этиологии.

Наиболее часто из парентеральных путей введения используют инъекционные, включающие внутрикожный, подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, субарахноидальный, субдуральный, субокципитальный, внутрикостный и др.

Внутрикожный путь введения служит преимущественно диагностическим целям (например проба на повышенную индивидуальную чувствительность к антибиотикам и местным анестетикам, диагностика туберкулеза), а также для профилактической вакцинации.

Внутривенный способ введения ЛВ дает возможность быстро создать в крови максимальную их концентрацию и получить выраженный лечебный эффект, что особенно важно при оказании неотложной помощи. Для внутривенного введения используются исключительно

водные стерильные растворы лекарственных препаратов; категорически запрещается введение в вену суспензий и масляных растворов вследствие возможной опасной для жизни эмболии (закупорки) сосудов жизненно важных органов, а также веществ, вызывающих интенсивное свертывание крови и гемолиз. Различают однократное внутривенное вливание, дробное и капельное введение.

Чаще ЛВ в вену вводят (особенно детям) медленно, так как многие из них способны вызвать эффект слишком быстро, что не всегда желательно и может быть опасным для жизни (строфантин, ганглиоблокаторы, плазмозамещающие жидкости и др.); в таких случаях удобно использовать капельное вливание растворов. Начинают обычно с 10–15 капель в минуту, постепенно увеличивая скорость; максимальная скорость введения может достигать 80–100 капель в минуту.

Вводимое внутривенно вещество необходимо растворять в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы. Разведение ЛВ в гипертонических растворах (например, в 20–40% растворах глюкозы), за исключением отдельных случаев, менее целесообразно ввиду возможного повреждения эндотелия сосудов.

Внутриартериальное введение позволяет создать в области, которая кровоснабжается данной артерией, высокие концентрации вещества. Таким путем иногда вводят противоопухолевые средства. Для уменьшения их общего токсического действия отток крови может быть искусственно затруднен (путем пережатия вен). Внутриартериально иногда вводят также рентгеноконтрастные препараты при проведении ангиографии с целью точной локализации опухоли, тромба, аневризмы и др.

Из инъекционных способов введения широко распространены подкожный и внутримышечный. Ими пользуются при невозможности перорального или внутривенного введения препарата, а также с целью пролонгирования фармакотерапевтического эффекта.

Медленное всасывание ЛВ (особенно масляных растворов) позволяет создать в подкожной клетчатке или мышцах депо, из которого оно постепенно поступает в кровь и находится в ней в необходимой концентрации. Подкожно и внутримышечно не следует вводить вещества, обладающие выраженным местнораздражающим действием, так как это может быть причиной воспалительных реакций, инфильтратов и даже некроза.

При инъекционном подкожном введении скорость поступления лекарственных веществ уменьшается. Однако из-за отсутствия процессов разрушения ЛВ в месте введения их биодоступность так же велика, как и при внутривенных инъекциях. Так, инсулин при инсулинзави-

симой форме сахарного диабета вводят подкожно для постепенного, медленного и достаточно равномерного поступления препарата. При этом энтеральное введение данного препарата невозможно, из-за того, что в желудочно-кишечном тракте инсулин подвергается практически 100% разрушению. Экспериментальным животным ЛВ подкожно обычно вводят в лапку или под кожу спины, около позвоночника.

Внутримышечное введение по влиянию на фармакокинетику ЛВ в целом сходно с подкожным, однако при этом обычно наблюдается более быстрое поступление ЛВ в кровь. Экспериментальным животным ЛВ внутримышечно вводят в бедренную или ягодичную мышцы.

ЛВ, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут быть введены под оболочки мозга — субарахноидально, субдурально, субокципитально. Например так применяют некоторые антибиотики при инфекционном поражении тканей и оболочек мозга или рентгеноконтрастные средства при миелографии.

Внутрикостные инъекции используют при технической невозможности внутривенного введения детям, лицам старческого возраста (интратернально — в грудину), а также иногда для введения больших объемов плазмозамещающих средств (в губчатое вещество пяточной кости).

Электрофорез образно называют бескровной инъекцией. Анионы и катионы ионизированных ЛВ способны под воздействием электрического поля проникать в организм через неповрежденную кожу (по протокам потовых и сальных желез) и слизистые оболочки. Частично они задерживаются в тканях, связываясь с белками клеток и межклеточной жидкости, а частично всасываются, поступая в общий кровоток.

2.3. Всасывание лекарственных веществ в организме

Процесс всасывания ЛВ представляет собой способ проникновения (транспорта) их из места введения во внутренние среды организма, отграниченные барьерными мембранами. Эти мембраны могут состоять из нескольких слоев клеток (кожа, плацента), одного слоя клеток (кишечный эпителий) или чаще всего являться клеточными оболочками и мембранами субклеточных культур, состоящими из слоев липидных и белковых молекул.

Несмотря на разнообразие этих биологических структур, принцип проникновения ЛВ через них сходен. В основе его лежат следующие механизмы: пассивная диффузия, облегченная диффузия, фильтрация, активный транспорт (рис. 2.2).

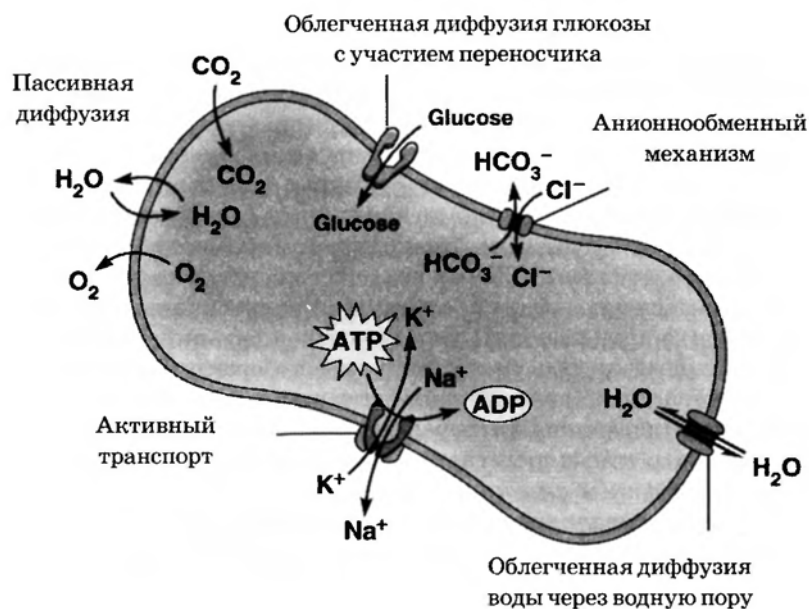


Рис. 2.2. Пути миграции веществ через плазматическую мембрану

Пассивная диффузия. Процесс пассивной диффузии веществ протекает без затрат энергии и возможен в обоих направлениях, т.е. как внутрь клетки, так и из нее. Направление и скорость пассивной диффузии определяются разностью концентраций транспортируемого вещества по обе стороны мембраны с помощью уравнения Фика:

$$dC/dt = -D \times A \times C,$$

где dC/dt — скорость диффузии; D — коэффициент диффузии (Фика); A — площадь мембраны; C — градиент концентраций вещества по обе стороны мембраны.

Как следует из уравнения Фика, пассивная диффузия происходит в направлении от более высокой к более низкой концентрации ЛВ (по градиенту концентрации) и продолжается до полного выравнивания концентраций по обе стороны мембраны, т.е. достижения термодинамического равновесия. Таким путем всасы-

ваются липофильные (главным образом, неполярные) вещества. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Однако значительное количество ЛВ является либо слабыми щелочами, либо слабыми кислотами, склонными к ионизации.

Пассивная диффузия в этом случае зависит от pH среды и pK^* вещества. Нейтральные молекулы вследствие большей липофильности легче диффундируют через мембрану, чем ионы и полярные молекулы.

Соотношение между ионизированной и неионизированной формами молекул ЛВ (слабой кислоты) легко определяется при помощи уравнения Хендерсона—Хассельбаха:

$$\begin{aligned} \text{HA} &\rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^- \\ p\text{H} &= pK_a + \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \end{aligned}$$

где HA — недиссоциированная форма молекулы лекарственного вещества; A^- — диссоциированная форма (анион); pK_a — константа ионизации, равная значению pH среды, при которой 50% молекул кислоты или основания диссоциированы (ионизированные, заряженные, полярные), а остальные 50% — недиссоциированы (не ионизированные, незаряженные, неполярные).

Изменение pH среды на 1 (единицу) приводит, таким образом, к сдвигу степени диссоциации растворенных в ней молекул на десятичный порядок. Снижение pH (подкисление) среды, если ЛВ — слабая кислота, ведет к повышению концентрации неионизированной формы HA и усиливает процесс транспорта. И наоборот, повышение pH желудочного сока (подщелачивание) при приеме натрия гидрокарбоната препятствует всасыванию, например ацетилсалициловой кислоты из желудка. С другой стороны, лекарственные средства — слабые основания (например амидопирин и др.) в кислой среде почти полностью диссоциированы и не могут всасываться из желудка на высоте пищеварения.

Меньшая степень кислотности желудочного сока у детей раннего возраста (pH около 5,0) также оказывает существенное влияние на всасывание лекарственных средств, способных к диссоциации в желудке, ускоряя, по сравнению со взрослыми, всасывание органических оснований и замедляя всасывание органических кислот.

* Значение pH, при котором половина молекул диссоциирована.

Облегченная диффузия. Представляет собой транспорт ЛВ через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков. В этом случае, как и при пассивной диффузии, перенос веществ происходит по градиенту концентрации и не связан с затратой энергии, но скорость его значительно выше. Примерами поступления веществ с помощью облегченной диффузии может служить транспорт в клетку пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, некоторых биологически активных веществ и ЛВ (глюкозы, глицерина, аминокислот, витаминов и др.). Классический пример облегченной диффузии — абсорбция на поверхности эпителиальных клеток тонкой кишки цианокобаламина (витамина В₁₂) при участии специального транспортного белка гастромукопротеида («внутреннего фактора Кастла»).

Фильтрация. Вещества, нерастворимые в липидах, плохо диффундируют через биологические мембраны и могут частично проникать внутрь клетки путем фильтрации через поры клеточных стенок. Диаметр пор в мембранах эпителия кишечника не превышает 0,4 нм — 4–5 Å, поэтому через них проникает только вода, некоторые ионы (Cl и др.), а также мелкие гидрофильные молекулы (например, мочевины). Зависит интенсивность фильтрации от гидростатического и осмотического давления.

Активный транспорт — это перенос молекул ЛВ через биомембраны против градиентов их химических концентраций (т.е. транспорт «вверх») с помощью специальных транспортных систем (молекул-носителей), сопряженный с затратой энергии.

В биологических мембранах существуют специальные ферменты-переносчики, обеспечивающие активный транспорт. Приблизившаяся к мембране полярная молекула (или ион) ЛВ вступает в обратимый комплекс с переносчиком. Интенсивность комплексообразования зависит от структуры молекул вещества. Для активного транспорта характерны структурная специфичность (т.е. структурное или конформационное соответствие между молекулами переносимого вещества и осуществляющими их транспорт молекулами), насыщенность системы транспорта, а также возможность конкурентного ее торможения. Так, для парааминобензойной кислоты сродство к переносчикам в 1600 раз больше, чем у ее структурного аналога стрептоцида. Поэтому ЛВ, эффект которых основан на принципе конкурентного антагонизма, назначаются в высоких, постоянно поддерживаемых дозах. Однако возможности переносящей системы ограничены количеством молекул-переносчиков. Именно поэтому повышение дозы не всегда приводит к увеличению терапевтического эффекта. В та-

ких случаях избыток ЛВ выводится из организма в неизмененном виде.

Сущность активного транспорта — циклическое превращение переносчика: высокое сродство с ЛВ на наружной поверхности мембраны и низкое — на внутренней, где образовавшийся комплекс вновь распадается. ЛВ попадает в клетку, а переносчик возвращается к наружной поверхности мембраны и т.д. Этот механизм получил название «биологического насоса».

Активный транспорт против градиента концентрации создает в тканях неравномерное распределение веществ: при переносе, например йода в фолликулы щитовидной железы из плазмы крови градиент концентрации составляет от 50 до 500. Столь значительное увеличение химического потенциала транспортируемых веществ осуществляется за счет энергии окислительного фосфорилирования или гидролиза АТФ специальными транспортными АТФазами. Угнетение АТФаз при различных патологических состояниях, а также под влиянием метаболических ядов может существенно нарушать абсорбцию и внутриклеточное распределение лекарственного вещества.

С помощью активного транспорта осуществляется абсорбция в пищеварительном тракте низкомолекулярных катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , глюкозы, аминокислот, сильных органических кислот и оснований, сердечных гликозидов, пиримидиновых оснований, тиамина и других витаминов группы В, кортикостероидных гормонов и др.

Кроме того, низкомолекулярные вещества могут проникать в клетку в процессе пиноцитоза и фагоцитоза. *Пиноцитоз* (от греч. *pino* — пить, *kytos* — вместилище) — это корпускулярная абсорбция, или пересорбция, осуществляемая путем впячивания (инвагинации) поверхности биомембраны с последующим образованием везикулы (вакуоли) вокруг транспортируемого вещества, как и при фагоцитозе. Везикула мигрирует сквозь толщу мембраны и, наконец, наступает эстрокиция (высвобождение) содержимого пузырька в плазму или во внутриклеточное пространство. Путем пиноцитоза клетки могут захватывать макромолекулы (белки и нуклеиновые кислоты с диаметром частиц не более 750 нм), а также, по-видимому, жирные кислоты и жирорастворимые витамины. Представляет интерес возможность поступления внутрь клеток липосом — новой перспективной лекарственной формы в виде фосфолипидных пузырьков с включенными в их полость ЛВ. Липосомы предохраняют эти вещества от разрушения ферментными системами организма и быстрой почечной экскреции, значительно пролонгируя их действие.

2.4. Распределение лекарственных веществ в органах и тканях

В результате абсорбции вещества попадают в кровь, а затем в разные органы и ткани. Фракция свободного (несвязанного) вещества в плазме крови через определенный промежуток времени после его введения относительно исходной дозы представляет собой биодоступность препарата. При внутривенном введении ЛВ его биодоступность равна 1. После перорального введения ЛВ его биодоступность может быть меньше 1 вследствие ряда причин: неполного всасывания; метаболизма в желудочно-кишечном тракте; метаболизма в печени при первичном попадании с портальной кровью.

Параметры фармакокинетики и режим дозирования определяют:

- уровень ЛВ в организме в любой момент времени;
- сколько времени необходимо для достижения постоянного уровня ЛВ в организме при повторных введениях;
- сколько времени потребуется для полного выведения ЛВ из организма.

Концепция объема распределения (V_d) лекарственного вещества. В первом приближении организм — это хорошо перемешиваемый сосуд.

Поэтому:

$$V_d = A/[D]_p,$$

где A — количество ЛВ в организме; $[D]_p$ — концентрация ЛВ в плазме; V_d — это и расчетная, и воспроизводимая, и клинически значимая величина.

V_d представляет не действительный, а кажущийся объем. Термин «объем» используется в метафорическом смысле. Кажущийся объем распределения — это гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного растворения всей введенной дозы препарата в концентрации, равной его концентрации в плазме крови. Кажущийся объем распределения показывает, насколько активно ЛВ распределяется в органах и тканях. При высоком V_d препарат активно проникает в органы и ткани, накапливается в жировой ткани, а в крови остается в незначительном количестве.

При массе тела 70 кг обычно наблюдаются следующие величины V_d :

- 3 л — ЛВ находится только в плазме крови;
- 15 л — ЛВ находится в плазме крови (3 л) и межклеточной жидкости (12 л);
- 40 л — ЛВ распределено во внеклеточной и внутриклеточной жидкости;

- 400–1000 л — ЛВ депонируется в тканях и его концентрация в крови низкая.

Значения V_D обычно легко определить. Для этого нужно ввести болюс ЛВ, определить уровни ЛВ в плазме в разные моменты времени и затем путем экстраполяции определить концентрацию в момент времени 0.

При начале лечения ЛВ нет в организме и с помощью первоначальной дозы, называемой нагрузочной дозой («*Loading Dose*»), достигается необходимая концентрация (A_{target}) ЛВ в месте действия. Поскольку нагрузочная доза (LD) не всегда соответствует A_{target} — количеству ЛВ в организме и поскольку не все количество введенного ЛВ может всосаться, в уравнение вводится дополнительный параметр — биодоступность (B):

$$LD \times B = A_{target} \text{ или } LD = A_{target}/B \text{ или } (V_D \times [D]P_{(target)})/B,$$

где B — это биодоступность (bioavailability), т.е. фракция введенной дозы (от 0 до 1), которая попала в кровоток

$$LD = (V_D \times [D]P_{(target)})/B.$$

Параметры V_D , $[D]P_{(target)}$ и B определяют величину нагрузочной дозы (LD)!

Другими словами, необходимая доза для достижения таргетной концентрации ЛВ в плазме $P_{(target)}$ определяется величинами V_D , B и $[D]P_{(target)}$. Отсюда понятно, что фармакокинетические параметры имеют не абстрактное, а большое клиническое значение, позволяя определять индивидуальную дозу ЛВ.

Используя другой параметр — клиренс ЛВ (объем крови или плазмы, из которого исчезает определенное количество ЛВ в единицу времени), отражающий процесс элиминации — удаления ЛВ из организма с помощью систем очищения (метаболизма и экскреции), можно определить величину поддерживающей дозы (M_D) — количество ЛВ, принимаемое с регулярными интервалами, и интервал между дозами (D_I). В равновесном состоянии концентрация ЛВ в плазме в основном определяется его клиренсом. В этом случае скорость введения ЛВ должна равняться скорости элиминации ЛВ:

$$M_D/D_I = \frac{[D]P_{(target)} \times Cl}{B}.$$

2.4.1. Фармакокинетические кривые

Обычно в эксперименте и клинике изучают кинетические кривые, характеризующие изменение концентрации ЛВ в крови, реже — в ткани и еще реже — в клетке и ее компартментах. Это связано с тем, что кровь является наиболее доступной для исследования интерстициальной жидкостью. Кроме того, системное действие ЛВ обусловлено их присутствием в крови.

В экспериментах для построения фармакокинетических кривых используют или меченые ЛВ (радиоактивная или другая метка), или же специфические методы определения данных препаратов (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.). Наиболее чувствительным современным методом считается высокоэффективная жидкостная хроматография. Необходимо отметить, что методы определения ЛВ также должны позволять детектировать его активные метаболиты. Кроме того, чувствительность методов должна позволять измерять концентрации ЛВ и его метаболитов существенно меньшие, чем ED_{50} .

Изменение концентрации ЛВ во времени называется *фармакокинетическими кривыми*. Обычно в эксперименте определяется несколько точек зависимости $C(t)$ непрерывной гладкой функцией и является фармакокинетической кривой. Несмотря на кажущуюся сложность и разнообразие фармакокинетических кривых, представленных на рис. 2.3, все они имеют характерные участки.

Стадия индукции реакции. На ней не происходит существенных изменений концентрации ЛВ.

Стадия уменьшения концентрации ЛВ.

Стадия прекращения изменения концентрации ЛВ в связи с уменьшением его концентрации практически до нуля.

Стадия практически постоянной концентрации.

Стадия увеличения концентрации ЛВ.

Стадия выхода на плато.

АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ КРИВЫХ

Проведем анализ типичной фармакокинетической кривой, представленной на рис. 2.4. Наиболее важные характеристики данной фармакокинетической кривой.

1. Максимально достигаемая концентрация ЛВ — $C_{\max}$.
2. Время достижения максимальной концентрации ЛВ — $\tau_{\max}$.
3. Время полувыведения ЛВ от максимальной концентрации (время полужизни, полужизни концентрации ЛВ) — $\tau_{1/2}$.

4. Площадь под фармакокинетической кривой, или интегральная фармакокинетическая кривая.

5. Значение производной в каждой точке фармакокинетической кривой, или дифференциальная фармакокинетическая кривая.

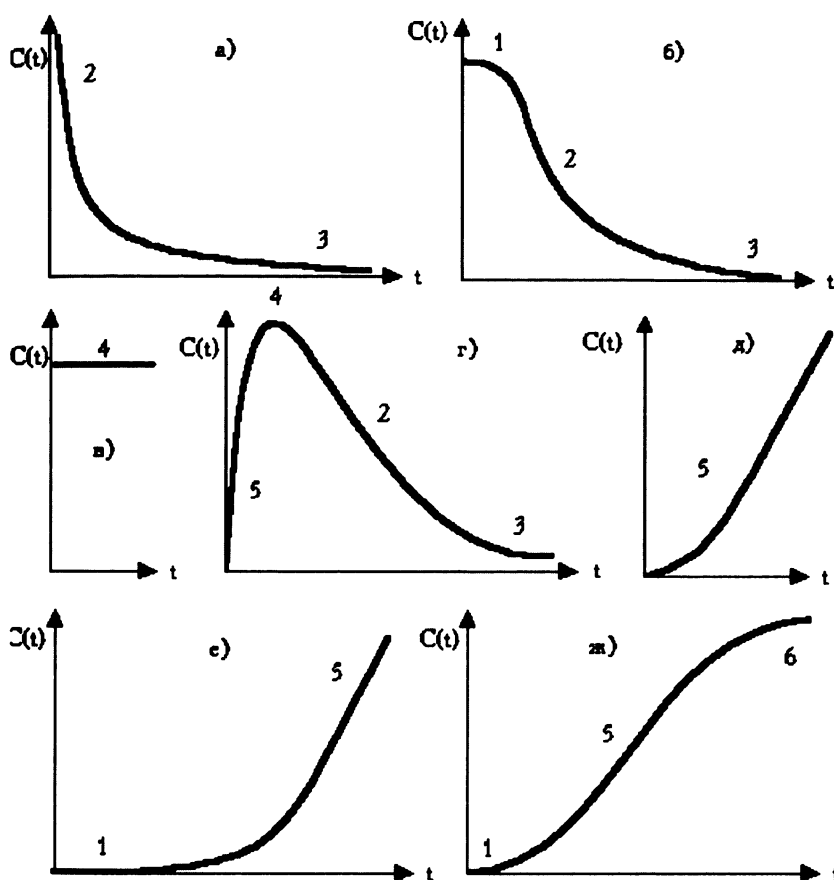


Рис. 2.3. Различные виды фармакокинетических кривых:
1–6 — участки кинетических кривых (комментарии в тексте);
а — внутривенное одномоментное введение; б — внутривенное капельное введение; в — постоянная внутривенная инфузия;
г — внутримышечная или подкожная инъекция;
д, е, ж — поступление ЛВ в организм при пероральном введении

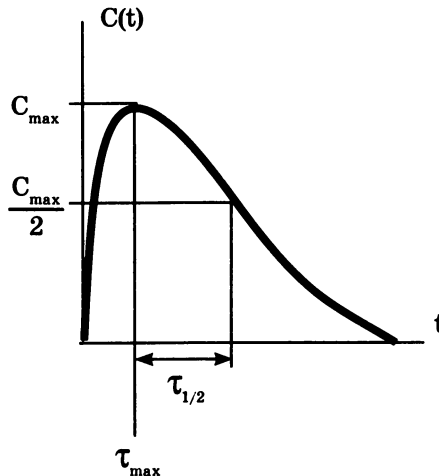


Рис. 2.4. Основные параметры фармакокинетической кривой

Заметим, что максимально достигаемая концентрация ЛВ и время ее достижения определяются в первую очередь способом введения и дозой ЛВ (см. рис. 2.3.). Так, если ЛВ вводится внутрисосудисто, то в момент введения концентрация ЛВ в крови максимальна, т.е. $\tau_{\max} = 0$. Время полувыведения зависит в основном от химической структуры ЛВ, что определяет его биотрансформацию и выведение из организма, а также наличия сопутствующей патологии, прежде всего, заболеваний печени, почек, эндокринных желез и др. Параметры интегральной и дифференциальной фармакокинетических кривых определяются всеми указанными факторами.

Обычно ЛВ вводят в определенной дозе, которую можно охарактеризовать массой ЛВ (m). Между тем в фармакокинетике чаще определяют концентрацию ЛВ в органах или тканях организма. Для того чтобы связать массу ЛВ и его концентрацию, используют следующую формулу:

$$C = m/V, \quad (2)$$

где V — объем распределения ЛВ.

Объем распределения ЛВ — важнейшая фармакокинетическая характеристика, а его определение — одна из первейших задач фармакокинетики. Если V до 5% массы организма, то ЛВ распределяется только в крови. Если V от 5 до 100%, то происходит распределение

лекарственного вещества по органам и тканям. Если V более 100%, то происходит накопление (кумуляция) ЛВ.

Заметим, что параметры в формуле (2) могут быть и постоянными, и переменными величинами. Практические методы определения объема распределения ЛВ рассматриваются ниже.

Интегральная и дифференциальная фармакокинетические кривые

Для количественного анализа фармакокинетических кривых используют их интегральные и дифференциальные отображения. *Интегральная фармакокинетическая кривая описывает изменение площади под фармакокинетической кривой с течением времени* (рис. 2.5).

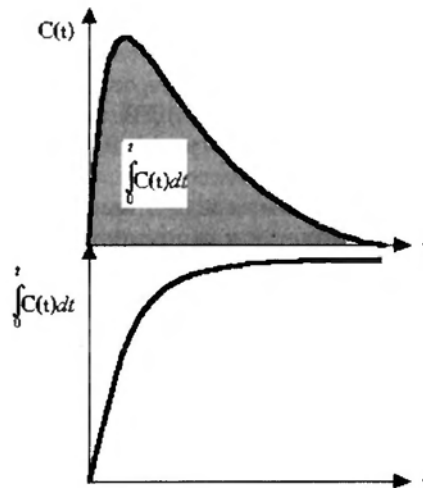


Рис. 2.5. Интегральная фармакокинетическая кривая

Простейший алгоритм получения интегральной фармакокинетической кривой следующий.

Построить фармакокинетическую кривую на миллиметровой бумаге, вырезать ее и определить ее массу, m_c .

Вырезать из той же бумаги квадрат со стороной 1 см (1 см^2) и определить его массу m_0 .

Рассчитать площадь AUC по формуле:

$$AUC = m_c / m_0.$$

Современные компьютерные программы для расчета площади под фармакокинетической кривой используют различные алгоритмы, в частности метод трапеций. Тогда площадь под фармакокинетической кривой определяется как:

$$AUC = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{C(t_i) + C(t_{i+1})}{2} (t_{i+1} - t_i),$$

где n — число точек на экспериментальной или аппроксимирующей ее кривой; t_i — время определения концентрации ЛВ.

После определения AUC (*area under curve*) рассчитывают величину клиренса:

$$Cl = \frac{m}{AUC}, \quad (3)$$

где m — масса введенного ЛВ.

Размерность клиренса определяется соотношением: объем/время, например: мл/мин, л/ч. Клиренс характеризует суммарную эффективность систем выведения (элиминации) ЛВ из организма легкими, кожей, печенью, почками и др. Физический смысл клиренса: величина клиренса характеризует объем тест-ткани, освобождающейся от ЛВ за единицу времени. Уменьшение величины клиренса свидетельствует о серьезных изменениях в функционировании систем организма и о накоплении в организме токсичных продуктов метаболизма.

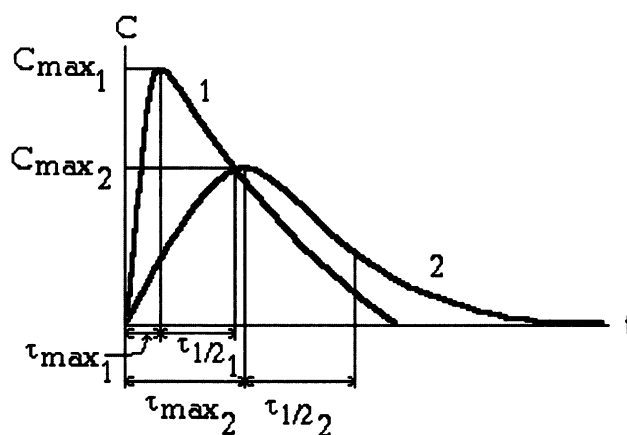


Рис. 2.6. Различные фармакокинетические кривые с одинаковой площадью под ними

Следует отметить, что под совершенно различными фармакокинетическими кривыми может быть заключена одна и та же площадь (рис. 2.6). Основное различие между приводимыми на рисунке кривыми заключается в количественных значениях фармакокинетических параметров: максимальная концентрация ЛВ для кривой 1 больше, а время достижения максимальной концентрации и время полувыведения меньше, чем для кривой 2. Соответственно для ЛВ, описываемого кривой 1, характерны более быстрое поступление (всасывание) и более быстрое выведение, чем для ЛВ, описываемого кривой 2.

Следует иметь в виду, что так как площади под кривыми 1 и 2 равны, то терапевтический эффект от введения ферментативных препаратов, кофакторов и ингибиторов ферментов, витаминов и ряда других лекарственных средств одинаков, независимо от того, какой кинетической кривой описывается изменение их концентрации. Между тем быстрое достижение больших значений максимума кривой 1 опасно возможностью развития токсических осложнений из-за высокой вероятности того, что $C_{\max 2}$ превысит индивидуальный терапевтический диапазон. Кроме того, высокая скорость элиминации подразумевает повышенную нагрузку на экскреторные системы организма. Поэтому обычно время полувыведения таких препаратов существенно возрастает при нарушении функции печени или почек. В связи с этим у пациентов с нарушенной функцией экскреторных органов и систем при прочих равных условиях следует предпочитать препараты, описываемые кинетической кривой 2, т.е. следует предпочитать препараты с медленной скоростью поступления и большими значениями времени полувыведения. Построение интегральных кинетических кривых важно для ЛВ с алкилирующим механизмом действия.

Простейший способ получения дифференциальных фармакокинетических кривых — определение тангенсов углов наклона касательных (α) в каждой точке исходной фармакокинетической кривой (рис. 2.7). Это связано со справедливостью следующего соотношения:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{dC}{dt}.$$

Как будет показано ниже, определение основных фармакокинетических параметров необходимо для планирования экспериментальных фармакологических исследований, а также оптимизации фармакологической терапии с тем, чтобы повысить ее эффективность и снизить вероятность возникновения побочных эффектов.

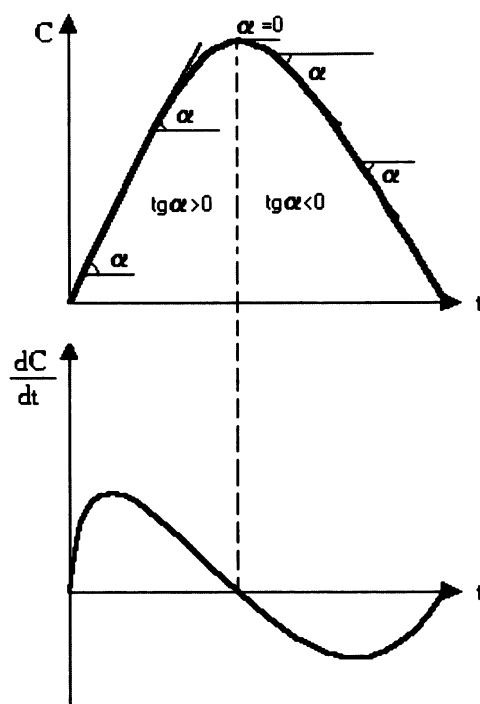


Рис. 2.7. Дифференциальная кинетическая кривая

2.4.2. Модельные представления фармакокинетики

В организме ЛВ испытывают ряд сложных трансформаций: поступают из места введения в кровь, из крови в эфферентные органы и ткани. В тканях, печени, почках, легких и других органах ЛВ подвергаются биотрансформации. В конечном итоге ЛВ или их метаболиты выводятся из организма, чаще всего с мочой или желчью. В большинстве случаев учет всех процессов невозможен из-за их чрезвычайной сложности. Кроме того, многие из приведенных процессов практически невозможно изучать экспериментально. Между тем существует необходимость количественно описывать изменение концентрации ЛВ в организме. Для того чтобы решить данную задачу, в фармакокинетике используются модельные представления об организме.

Центральным понятием модельного представления фармакокинетики об организме является камера (*compartment*). Камера представ-

ляет собой ограниченный в пространстве объем жидкости (ткани), при этом концентрация ЛВ во всех пространственных точках данной камеры предполагается одинаковой. Объем камеры также предполагается практически постоянным и неменяющимся с течением времени.

Камерное представление об организме модельное, упрощенное. В качестве камер могут выступать кровь, лимфа, межтканевая жидкость и жидкость естественных анатомических областей. Камерные модели позволяют описывать реальное изменение концентрации ЛВ в организме в том случае, если выполняются следующие условия:

1. Время элиминации ЛВ из камеры существенно больше времени, необходимого для установления одинаковой концентрации ЛВ в камере. Тогда концентрацию ЛВ во всех точках камеры можно считать одинаковой.
2. ЛВ не обладает диуритическим или осмотическим действием, приводящим к изменению объема камеры. В противном случае необходимо учесть изменения объема камеры, зависящие от концентрации ЛВ.

Как показывает практика, для большинства ЛВ приведенные условия выполняются, что позволяет описывать изменение их концентрации в организме с помощью камерных моделей.

В зависимости от числа камер, использованных при составлении модели, различают одно-, двух- и многокамерные модели.

2.4.3. Однокамерные фармакокинетические модели

В простейшем случае предполагают наличие только одной камеры. Такие фармакокинетические модели называются *однокамерными*.

Схема простейшей однокамерной модели приведена на рисунке 2.8. При этом предполагается, что ЛВ введено в камеру одномоментно, а скорость его выведения пропорциональна количеству ЛВ, находящегося в данный момент в камере. Фактически однокамерной фармакокинетической модели соответствует случай одномоментного введения ЛВ в кровь, при этом неметаболизированное ЛВ с постоянной скоростью выводится из организма.

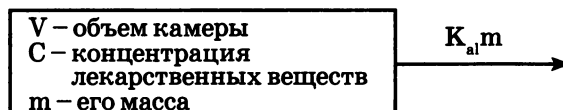


Рис. 2.8. Схема простейшей однокамерной фармакокинетической модели

Согласно закону действующих масс

$$\frac{dm}{dt} = -k_{el} m, \quad (4)$$

где m — масса ЛВ; k_{el} — константа элиминации (выведения) ЛВ.

Чем больше константа скорости элиминации, тем быстрее ЛВ выводится из организма, тем меньше время его действия.

Достаточно очевидно, что решение уравнения (4) запишется как

$$m = m_0 \exp(-k_{el} t),$$

где m_0 — начальная масса ЛВ.

Следует заметить, что в реальных фармакокинетических исследованиях достаточно часто измеряют не массу ЛВ, а его концентрацию. Чаще всего концентрацию ЛВ определяют в крови. Забор крови у экспериментальных животных осуществляют из ушной вены (кролики), хвостовой вены (крысы), подкожной вены (собаки) и др. Концентрацию ЛВ определяют в цельной крови или в сыворотке.

Предполагая условный (кажущийся) объем камеры V постоянным, связь между массой и концентрацией ЛВ C запишется следующим образом:

$$m(t) = VC(t).$$

Тогда уравнение (4) перепишется как:

$$\frac{dVC}{dt} = V \frac{dC}{dt} = -k_{el} VC;$$

$$\frac{dC}{dt} = -k_{el} C;$$

$$\text{т.е. } C = C_0 \exp(-k_{el} t), \quad (5)$$

где C_0 — начальная концентрация ЛВ.

Заметим, что ЛВ не может быть одномоментно введено в одинаковой концентрации во все точки камеры, поэтому после введения ЛВ начинается процесс диффузии ЛВ из места введения во все другие точки камеры. Уравнение (5) справедливо только в том случае, если константа скорости диффузии ЛВ на несколько порядков превышает константу скорости элиминации ЛВ.

Прологарифмировав уравнение (5), получаем:

$$\ln C = \ln C_0 - k_{el} t. \quad (6)$$

Таким образом, в случае простейшей однокамерной модели зависимость концентрации ЛВ от времени в полулогарифмических координатах является линейной. При этом тангенс угла наклона с точностью до знака равен константе скорости элиминации, а ордината точки пересечения прямой с осью абсцисс — логарифму начальной концентрации ЛВ (рис. 2.9). Поэтому параметры однокамерной фармакокинетической модели определяются исходя из уравнения линейной регрессии. Параметры регрессии легко могут быть подобраны с помощью любого стандартного пакета статистических программ или вручную при помощи логарифмической бумаги.

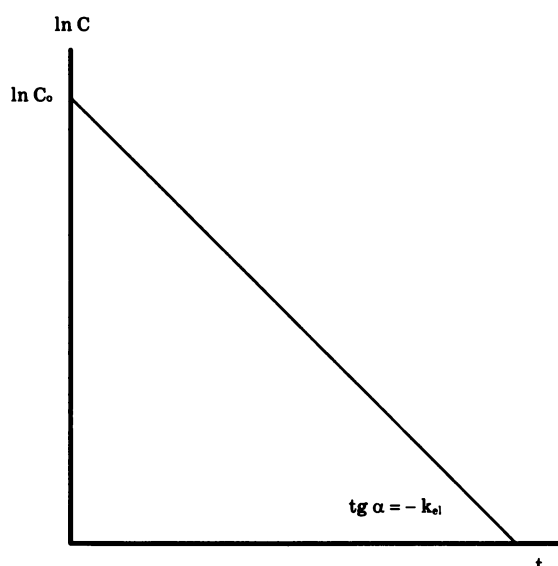


Рис. 2.9. Определение параметров простейшей однокамерной фармакокинетической модели

При экспериментальном изучении фармакокинетики рекомендуется брать не менее 6–8 животных для получения каждой экспериментальной точки. При этом для того чтобы вычислить параметры однокамерной фармакокинетической модели, необходимо определение не менее 3 точек зависимости концентрация — время. Временные промежутки между точками могут быть выбраны равными или как геометрическая прогрессия, например: 0,5 ч (30 мин), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч.

Пример 1. В работе изучали фармакокинетику диазоксида, вводимого внутривенно детям в дозе 12 мг. Результаты представлены в табл. 2.1. Определить параметры фармакокинетической модели.

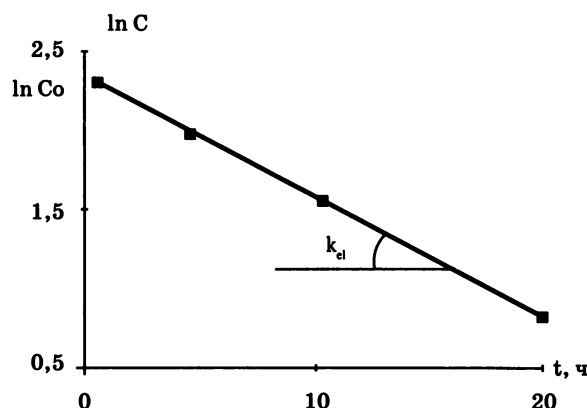


Рис. 2.10. Фармакокинетика диазоксида при внутривенном введении

Графически эти экспериментальные данные приведены на рис. 2.10. По точке пересечения с осью ординат определяем $\ln C_0 = 2,3$; $m_0 = \exp [2,3] = 10$ мкг/мл. По тангенсу угла наклона находим $k_{el} = 1,6 \text{ ч}^{-1}$. $V = C_0 / m = 2000 \text{ (мкг)}/10 \text{ (мкг/мл)} = 200$ мл. Таким образом, кажущийся объем камеры составляет менее 5% объема тела. Следовательно, диазоксид находится только в крови.

Таблица 2.1

Фармакокинетика диазоксида после внутривенного введения

Время, ч	Концентрация, мкг/мл ($\ln$)
1	2,2
5	1,9
10	1,5
20	1,0

2.4.4. Площадь под фармакокинетической кривой и клиренс

Определив C_0 и V , рассчитаем площадь под фармакокинетической кривой и клиренс для однокамерной фармакокинетической модели:

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t)dt = \frac{m_0}{V} \int_0^{\infty} e^{-k_{el}t} dt = \frac{m_0}{Vk_{el}}.$$

Аналогично по формуле (3) рассчитаем величину клиренса:

$$Cl = \frac{m_0}{AUC} = k_{el}V.$$

Таким образом, для линейной однокамерной фармакокинетической модели площадь под фармакокинетической кривой и величина клиренса зависят от константы скорости элиминации ЛВ, кажущегося объема распределения и дозы ЛВ.

2.4.5. Время полувыведения лекарственного вещества

Важное свойство однокамерных моделей можно вывести непосредственно из уравнения (6). Обозначим как $C_0/2$ концентрацию, вдвое меньше начальной, а как $t_{1/2}$ — время достижения этой концентрации (*время полувыведения ЛВ*). Тогда:

$$\ln(C_0/2) = \ln C_0 - k_{el} t_{1/2}$$

или

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \approx \frac{0,693}{k_{el}}.$$

Таким образом, для однокамерных моделей время полувыведения ЛВ не зависит от его начальной концентрации. С другой стороны, независимость времени полувыведения ЛВ от его начальной концентрации является необходимым, но недостаточным условием того, что кинетика изменения концентрации ЛВ описывается однокамерной фармакокинетической моделью.

2.4.6. Однокамерные фармакокинетические модели со всасыванием

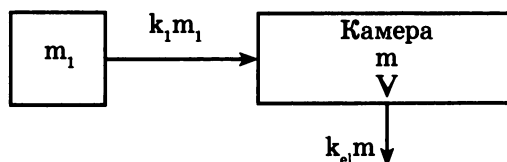


Рис. 2.11. Схема однокамерной фармакокинетической модели со всасыванием

Только в простейшем случае ЛВ вводится одномоментно в кровь. В более общем случае ЛВ вначале попадает в депо (мышцу, подкожно-жировую клетчатку, желудочно-кишечный тракт и др.), откуда постепенно поступает в кровь. Эта ситуация описывается *однокамерной моделью со всасыванием* (рис. 2.11). Обычно предполагается, что введенный лекарственный препарат может всасываться в камеру пропорционально своей массе*. Тогда дифференциальные уравнения закона действующих масс для данной модели запишутся следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= -k_1 m_1; \\ \frac{dm}{dt} &= k_1 m_1 - k_{el} m,\end{aligned}\tag{7}$$

где m_1 — масса вещества в месте введения; k_1 — константа скорости поступления препарата в камеру (константа скорости всасывания).

Предполагается, что начальная масса введенного ЛВ равна M при этом в начальный момент времени в самой камере ЛВ нет. Тогда достаточно очевидно, что:

$$m = \frac{Mk_1}{k_1 - k_{el}} (\exp(-k_1 t) - \exp(-k_{el} t)).\tag{8}$$

Или, переходя к концентрациям:

$$C = \frac{Mk_1}{V(k_1 - k_{el})} (\exp(-k_{el} t) - \exp(-k_1 t)),$$

или:

$$[C = C_0 (\exp(-k_{el} t) - \exp(-k_1 t))],\tag{9}$$

где $C_0 = \frac{Mk_1}{V(k_1 - k_{el})}$,

т.е. величина C_0 характеризует кажущуюся величину начальной концентрации ЛВ в начальный момент времени (так как в реальных условиях в начальный момент времени ЛВ в камере нет).

*Если предположить, что скорость поступления ЛВ постоянна, то данная модель будет описывать капельное введение ЛВ в кровь.

Как правило, константа скорости всасывания много больше константы скорости элиминации ЛВ. Поэтому при малых временах протекания фармакокинетического процесса наиболее существенным является поступление ЛВ в камеру, тогда как элиминацией можно пренебречь. Напротив, при больших временах протекания процесса поступление ЛВ в камеру отсутствует — и концентрация ЛВ в камере изменяется за счет элиминации. Таким образом, при малых временах протекания процесса уравнение (9) запишется следующим образом:

$$C(t)_{t \rightarrow 0} = C_0 (1 - \exp(-k_1 t)),$$

а при больших временах:

$$C(t)_{t \rightarrow \infty} = C_0 (1 - \exp(-k_e t)).$$

При малых временах наблюдения за процессом можно разложить экспоненту в ряд Тейлора:

$$\exp(-k_1 t) = 1 - k_1 t + 0(t).$$

Тогда:

$$C(t)_{t \rightarrow 0} = C_0 (1 - (1 - k_1 t)) = C_0 k_1 t.$$

Тогда константы k_1 , k_e поступления ЛВ в камеру и элиминации можно найти по тангенсам углов наклона асимптот, проведенных к начальным и конечным участкам графика в координатах C / C_0 , t при этом параметр C_0 находится как пересечение оси ординат с асимптотой к конечному участку графика в координатах $(\ln C_0, t)$ (рис. 2.12).

Следует заметить, что для правильного определения показателей экспонент на каждую из них должно приходиться не менее 3–4 точек.

При проведении экспериментов с изучением фармакокинетики ЛВ при пероральном введении особое внимание следует уделять стандартизации пищевого и питьевого режима.

Наиболее оптимальным является введение натошакоев измельченного ЛВ экспериментальным животным через желудочный зонд. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте может изменять изучаемые фармакокинетические параметры. Лучше, если весь период изучения фармакокинетики ЛВ животные будут получать стандартный сухой корм и воду в режиме *ad libitum*. Следует помнить о том, что введение в рацион животных зеленых растений может привести к изменению фармакокинетики ЛВ из-за взаимодействия ЛВ с растительными компонентами.

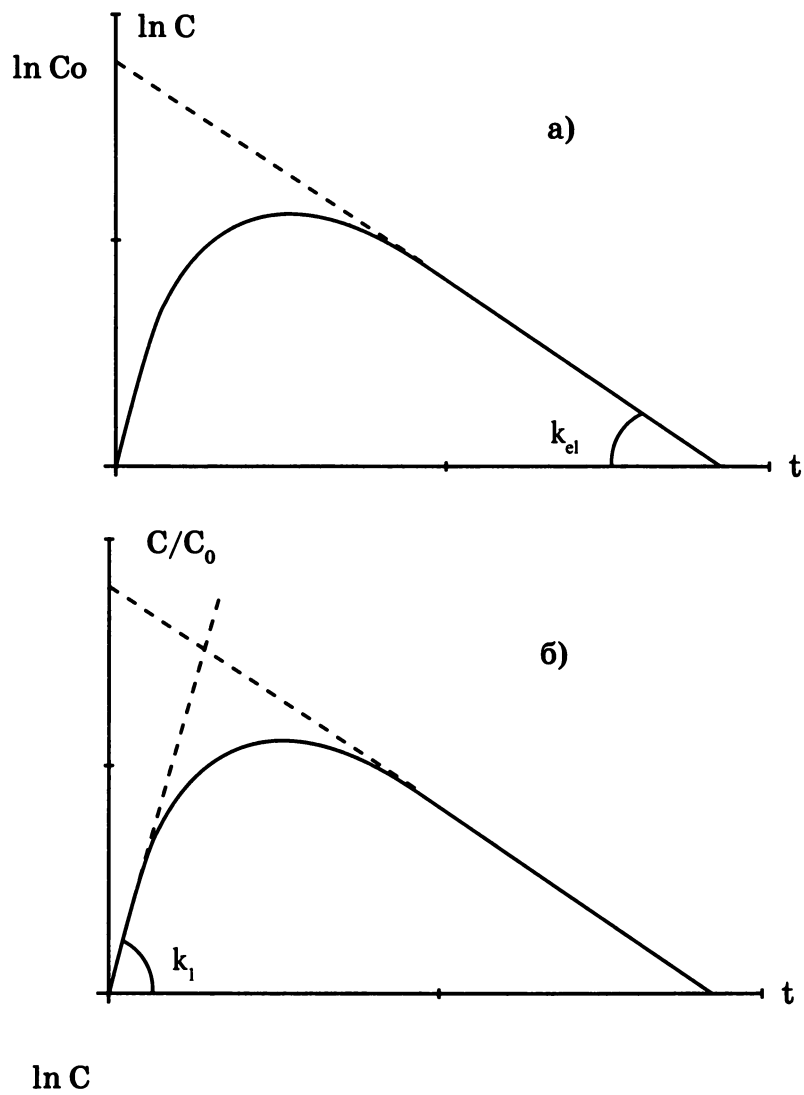


Рис. 2.12. Определение параметров однокамерной фармакокинетической модели со всасыванием:
 а — определение параметра C_0 ; б — определение константы всасывания и константы элиминации

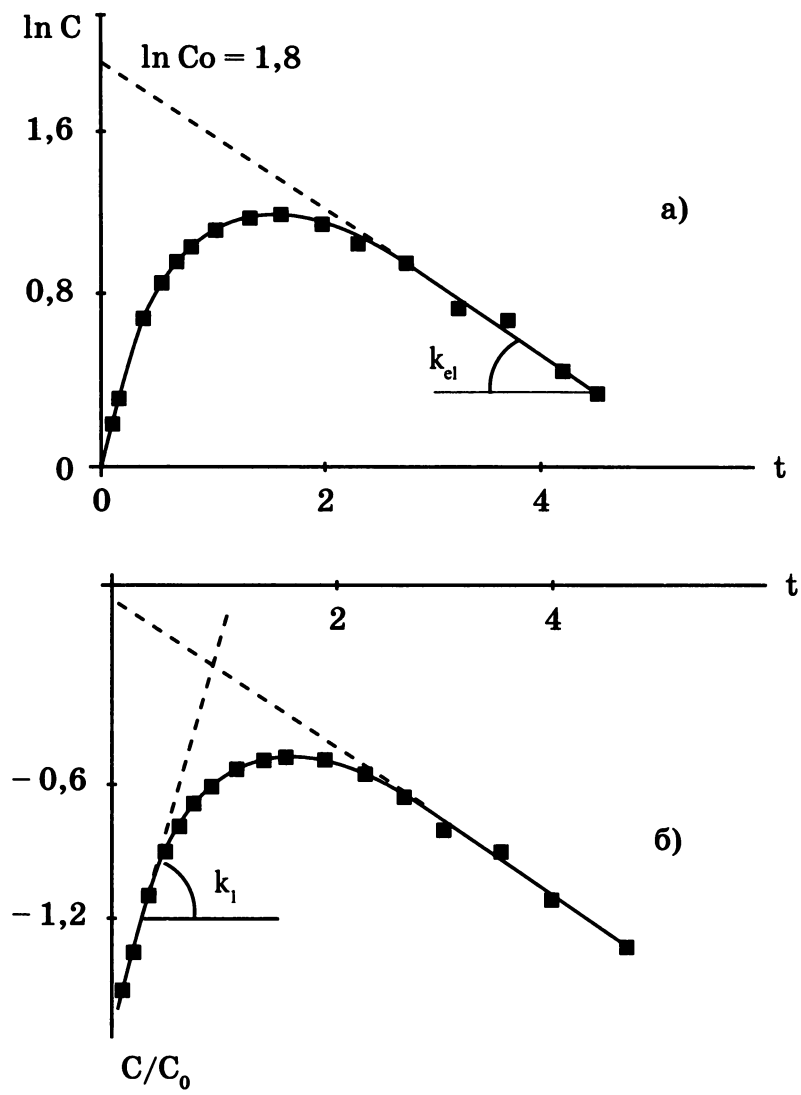


Рис. 2.13. Фармакокинетика цефалексина после перорального введения

Пример 2. В работе приведены данные по фармакокинетике цефалексина в крови мышей, получивших этот препарат перорально в дозе 40 мг/кг. На основании данных табл. 2.2 можно определить параметры фармакокинетической модели.

Графически эти экспериментальные данные представлены на рис. 2.13. В полулогарифмических координатах определяем $\ln C_0 = 1,8$, $C_0 = 6,05$ мкг/мл (см. рис. 2.13, а); по тангенсу угла наклона конечных участков кривой $-k_{el} = 0,2$ ч⁻¹. В координатах $C / C_0, t$ (рис. 2.13, б) по тангенсу угла наклона начальных участков кривой определяем $k_1 = 0,9$ ч⁻¹. Кажущийся объем камеры равен: $[V = M \times k_1 / (m_0 \times (k_1 k_{el}))] = 80$ мл/кг. Таким образом, кажущийся объем камеры составляет менее 5% массы тела. Следовательно, цефалексин распределяется только в одной камере (крови).

Таблица 2.2

**Фармакокинетика цефалексина
после перорального введения**

Время, ч	ln концентрации, мкг/мл	Время, ч	ln концентра- ции, мкг/мл	Время, ч	ln концентрации, мкг/мл
0,03	0,45	0,7	1,2	2,5	0,99
0,1	0,2	0,8	1,3	3	0,96
0,2	0,35	1	1,39	3,5	0,69
0,4	0,67	1,2	1,38	4	0,6
0,5	1	1,5	1,29	4,5	0,48
0,6	1,1	2	1,21	5	0,31

2.4.7. Двухкамерные фармакокинетические модели

Анализ фармакокинетики многих ЛВ показал, что в ряде случаев экспериментальные данные не удается «спрямить» в полулогарифмических координатах даже при условии непосредственного введения препарата в исследуемую ткань. Это означает, что предположение о нахождении ЛВ только в одной камере — неправильное. Следовательно, для описания экспериментальных данных необходимо использовать более сложные, многокамерные модели.

Следует заметить, что применение чрезмерно большого числа камер для описания фармакокинетике ЛВ зачастую не является оправдан-

ным, так как при этом не удастся определить изменение концентрации вещества в каждой из камер. Поэтому на практике редко используют более чем двух- или трехкамерные модели.

Схема простейшей двухкамерной модели приведена на рис. 2.14. При этом предполагается, что ЛВ массой M одномоментно вводится в камеру 1. Из камеры 1 в камеру 2 ЛВ поступает за счет массопереноса, скорость которого пропорциональна количеству вещества в камере 1. Кроме того, ЛВ элиминируется из камеры 1. Скорость элиминации меньше, чем скорость массопереноса. Из камеры 2 ЛВ поступает в камеру 1 также при помощи массопереноса.

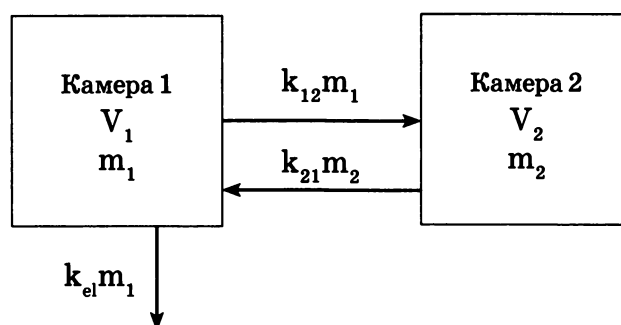


Рис. 2.14. Схема простейшей двухкамерной фармакокинетической модели

Заметим, что ЛВ может оказывать терапевтическое воздействие как в камере 1, так и в камере 2. В случае, если ЛВ оказывает физиологическое воздействие в камере 1, камера 2 является «резервуаром» («депо») для ЛВ. В качестве такого «депо» могут выступать печень, альбумины крови и др. Однако наиболее часто ЛВ вводится в камеру 1, а действует в камере 2. В этом случае в качестве камеры 1 может выступать кровь, в качестве камеры 2 — интерстициальная жидкость.

Запишем закон действующих масс для двухкамерной модели, представленной на рис. 2.14:

$$\begin{aligned}\frac{dm_1}{dt} &= -(k_{el} + k_{12})m_1 + k_{21}m_2; \\ \frac{dm_2}{dt} &= k_{12}m_1 - k_{21}m_2; \\ m_1(0) &= M, m_2(0) = 0.\end{aligned}\tag{10}$$

Можно показать, что решение (10) записывается следующим образом:

$$\begin{aligned} C_1(t) &= \frac{m_1}{V_1} = A_1 \exp(-\alpha t) + A_2 \exp(-\beta t); \\ [C_2(t) &= \frac{m_2}{V_2} = B(\exp(-\beta t) - \exp(-\alpha t))]. \end{aligned} \quad (11)$$

Константы равны:

$$A_1 = \frac{\alpha - k_{21}}{V_1(\alpha - \beta)} M;$$

$$A_2 = \frac{k_{21} - \beta}{V_1(\alpha - \beta)} M;$$

$$B = \frac{k_{21}}{V_1(\alpha - \beta)} M;$$

при $(\alpha > \beta)$:

$$\alpha + \beta = k_{el} + k_{12} + k_{21};$$

$$\alpha \beta = k_{el} k_{21}.$$

Как следует из формулы (11), концентрация вещества в камере 2 изменяется аналогично случаю однокамерной модели со всасыванием ЛВ. Поэтому, если в эксперименте измеряют концентрацию ЛВ в камере 2, то параметры фармакокинетической модели определяются методами, рассмотренными выше.

В случае, если концентрация ЛВ в камере 2 определяется по результатам изменения концентрации вещества в камере 1, то, как следует из формулы (11), вычисляемая в этом случае концентрация C_2 является «фиктивной» (кажущейся), которая связана с истинным значением концентрации $C_{ист}$ следующим соотношением:

$$C_2 = \frac{V_2}{V_1} C_{ист}.$$

Поэтому величину V_2 по результатам измерения концентрации вещества в камере 1 определить невозможно.

В случае если концентрацию ЛВ определяют в камере 1, она складывается из 2 экспонент: быстрой (с показателем α) и медленной

с показателем β . Вначале определяют параметры медленной экспоненты. Для этого в полулогарифмических координатах проводят абсциссу к конечным участкам графика вплоть до точки пересечения с осью ординат, равной $\ln A_2$ (рис. 2.15, а). Величину β определяют по тангенсу угла наклона касательной к конечным участкам графика (см. рис. 2.15, а). После этого из всех значений концентраций вычитают величину $A_2 \exp(-\beta t)$ для каждого из времен, для которого производилось измерение (рис. 2.15, б). Вычисленные величины содержат информацию только об одной экспоненте, $A_1 \exp(-\alpha t)$. Ее параметры находятся аналогично тому, как это было описано для простейших однокамерных фармакокинетических моделей без всасывания.

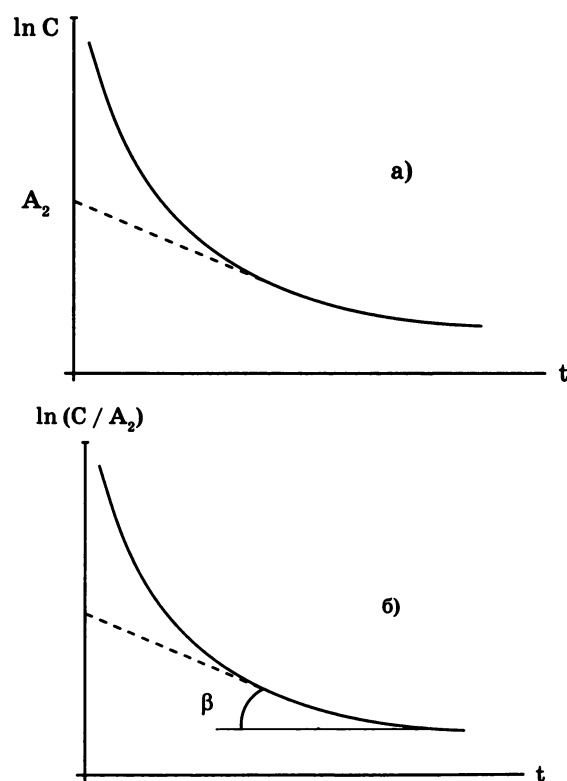


Рис. 2.15. Определение параметров медленной экспоненты для двухкамерной фармакокинетической модели

Следует заметить, что для правильного определения параметров экспонент необходимо не менее 4–5 экспериментальных точек на каждую экспоненту.

Пример 3. В работе изучали фармакокинетику гентамицина в сыворотке крови кошки после внутривенного введения препарата. Результаты эксперимента приведены в табл. 2.3. Определить параметры фармакокинетической модели.

Таблица 2.3

Фармакокинетика гентамицина после внутривенного введения

Время, мин	ln (измеренная концентрация, мкг/мл)	ln (вычисленная концентрация, мкг/мл)
10	1,7	1,2
20	1,4	0,7
30	1,1	0,1
40	0,7	–1,7
50	0,5	#
60	0,45	#
80	0,35	#
100	0,25	#
120	0,15	#
150	0,05	#

Значения не вычислялись.

Вначале определим параметры медленной экспоненты. Для этого в полулогарифмических координатах проведем асимптоту к конечным участкам графика. Точка пересечения этой асимптоты с осью ординат даст значение $\ln A_2 = 0,8$ (рис. 2.16, а). Следовательно, $A_2 = 2,2$. По тангенсу угла наклона асимптоты, полученной при больших t , определим значение $\beta = 0,0046 \text{ мин}^{-1}$ (рис. 2.16, а). Вычитаем из измеренной концентрации величины $A_2 \exp(-\beta t)$ (столбец «вычисленная концентрация», табл. 2.3). Невычисленные значения соответствуют медленной экспоненте. Для вычисленной концентрации C_p строим график в полулогарифмических координатах (рис. 2.16, б). По точке пересечения асимптоты с осью ординат находим $A_2 = 12,2$. В координатах $(\ln(C_p/A_2), t)$ находим $\alpha = 0,094 \text{ мин}^{-1}$ по тангенсу угла наклона касательной к графику (рис. 2.16, в).

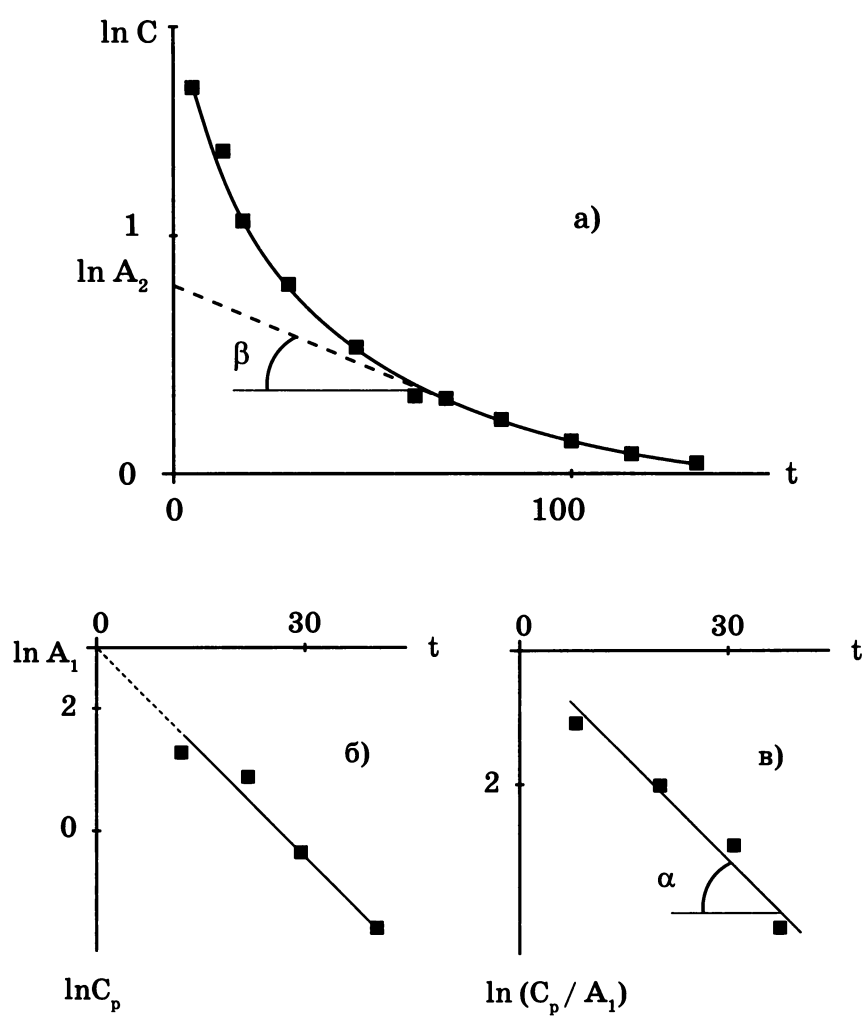


Рис. 2.16. Определение параметров двухкамерной фармакокинетической модели без всасывания

Наиболее сложным представляется случай двухкамерной модели со всасыванием (рис. 2.17). При этом предполагается, что ЛВ одноментно поступает в резервуар (место введения), в качестве которого может выступать желудочно-кишечный тракт при пероральном введении, мышца или подкожно-жировая клетчатка при внутримышечном или подкожном введении и т.п.

Двухкамерные фармакокинетические модели со всасыванием

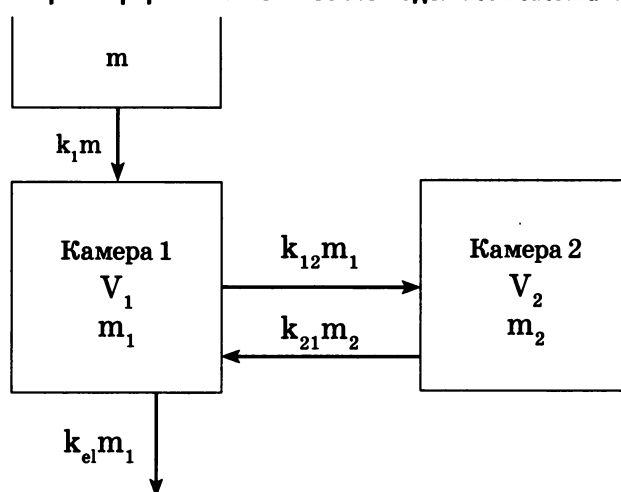


Рис. 2.17. Схема двухкамерной фармакокинетической модели со всасыванием

Закон действующих масс для рис. 2.17 запишется следующим образом:

$$\begin{aligned}
 \frac{dm}{dt} &= -k_1 m, m(0) = M; \\
 \frac{dm_1}{dt} &= k_1 m - (k_{el} + k_{12}) m_1 + k_{21} m_2, m_1(0) = 0; \\
 \frac{dm_2}{dt} &= k_{12} m_1 - k_{21} m_2, m_2(0) = 0.
 \end{aligned}
 \tag{12}$$

Можно показать, что решение для данной системы записывается так:

$$\begin{aligned} C_1 &= A_1 \exp(-\alpha t) + A_2 \exp(-\beta t) - (A_1 + A_2) \exp(-k_1 t); \\ C_2 &= (B_1 + B_2) \exp(-k_1 t) + B_1 \exp(-\alpha t) + B_2 \exp(-\beta t). \end{aligned} \quad (13)$$

При этом параметры α и β связаны с константами скоростей следующими соотношениями:

$$\alpha + \beta = k_{el} + k_{12} + k_{21};$$

$$\alpha \beta = k_{el} k_{21}$$

при этом потребуем, чтобы $\alpha > \beta$.

Коэффициенты уравнения (13) определяют по формулам:

$$A_1 = \frac{k_1(\alpha - k_{21})}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M;$$

$$A_2 = \frac{k_1(k_{21} - \beta)}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M;$$

$$B_1 = \frac{k_1 k_{12}}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M;$$

$$B_2 = \frac{k_1 k_{12}}{V_1(k_1 - \alpha)(\alpha - \beta)} M.$$

Параметры зависимости (13) вычисляют графическим методом. Начинают с медленной экспоненты, описывающей процесс элиминации ЛВ. Затем рассчитывают параметры быстрой экспоненты, описывающей элиминацию. После этого определяют параметры экспоненты, описывающей поступление ЛВ. При этом для определения параметров каждой экспоненты используют не менее 4–5 точек. Типичный вид зависимости концентрации лекарственного вещества от времени для двухкамерной модели со всасыванием приведен на рис. 2.18.

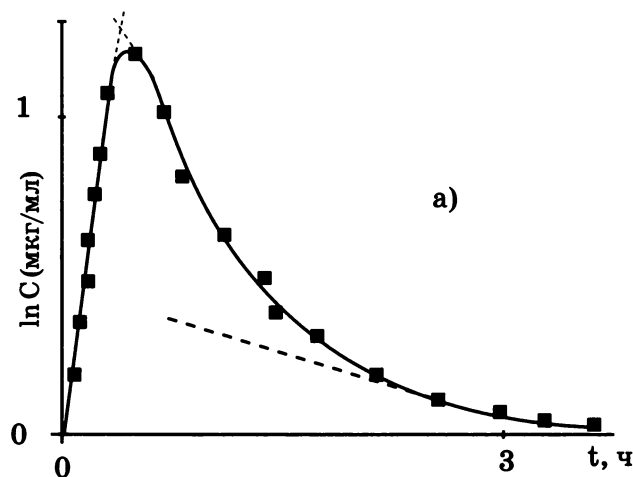


Рис. 2.18. Фармакокинетика метилатропина при подкожном введении

2.4.8. Биологический смысл многокамерных моделей

С биологической точки зрения поступление ЛВ из одной камеры в другую есть процесс преодоления им гистогематического или иного тканевого и/или клеточного барьера.

Основные гистогематические барьеры:

- гематоэнцефалический;
- гематоофтальмический;
- капсулы предстательной железы и яичек.

Наиболее изучен гематоэнцефалический барьер, он же является основным (с точки зрения фармакокинетики), так как проницаемость ЛВ через гематоэнцефалический барьер означает наличие у них центральных эффектов. Если гематоэнцефалический барьер непроницаем для ЛВ, то у него отсутствуют центральные эффекты.

Гематоэнцефалический барьер осуществляет контроль поступления молекул из кровотока в центральную нервную систему (ЦНС) и цереброспинальную жидкость.

Он образован:

- эндотелиальными клетками сосудов головного мозга. Эти клетки соединены плотными контактами, которые огра-

ничивают межклеточный транспорт. Характерная особенность этих клеток — четкая специализация базальной и латеральной мембраны, что делает их сходными с клетками эпителия;

- базальной мембраной;
- астроцитами;
- перицитами.

Таким образом, при поступлении из крови в ЦНС молекулам ЛВ приходится преодолевать не один, а несколько барьеров.

Через эти барьеры могут проникать:

- липофильные соединения;
- низкомолекулярные вещества (преимущественно неорганические ионы);
- ЛВ, имеющие специальные переносчики (транспортные системы).

Следует иметь в виду, что проницаемость гематоэнцефалического (как и любого другого гистогематического) барьера возрастает при его повреждении, например при травме, воспалении. Кроме того, отметим, что в ЦНС есть участки, лишенные гематоэнцефалического барьера, или участки, в которых имеется повышенная проницаемость барьера. Это — обонятельные нервы*, дно желудочков мозга. Через эти участки осуществляется ограниченный транспорт части ЛВ, для которых гематоэнцефалический барьер непроницаем.

Однако основное значение для транспорта ЛВ в ЦНС имеют астроциты и клетки микроглии. Вероятно, они не только участвуют в специфическом переносе лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер, но и участвуют в регуляции его проницаемости, что позволяет увеличивать или уменьшать поступление ЛВ в ЦНС путем диффузии.

Выделяют следующие основные виды транспортеров, осуществляющих перенос ЛВ через гематоэнцефалический барьер:

- для монооксисильных аминокислот;
- для органических ионов;
- резистентные для большинства ЛВ.

Эти транспортеры являются насыщаемыми. Поэтому неограниченное повышение концентрации ЛВ в плазме крови приводит лишь к лимитированному увеличению его содержания в ЦНС.

* Отсутствие гематоэнцефалического барьера в области обонятельных нервов используется при интраназальном введении ряда ЛВ.

2.4.9. Внутриклеточный транспорт лекарственных веществ

Большая часть ЛВ изменяет функционирование эфферентных клеток за счет связывания со специфическими молекулами, рецепторами, расположенными на поверхности клеточной мембраны. После взаимодействия ЛВ с рецептором изменяется конформация последнего, что служит сигналом для активации целого ряда внутриклеточных молекул (так называемых вторичных мессенджеров), которые влияют на интенсивность различных внутриклеточных процессов.

Однако некоторые ЛВ сами могут транспортироваться в клетку и сами непосредственно изменять функции клетки. Так, например эстрогены, поступая в клеточное ядро, могут взаимодействовать с ДНК, влияя тем самым на интенсивность процессов считывания РНК.

С формально-кинетической точки зрения поступление ЛВ в клетки может описываться дополнительной камерой в фармакокинетической модели. Например, на рис. 2.14 камерой 1 может быть кровь, а камерой 2 — клетка или ее компартменты.

Существует несколько основных путей транспорта ЛВ в клетке.

1. Свободная диффузия — характерна для липофильных ЛВ, идет по градиенту концентрации без затрат энергии.

2. Облегченная диффузия — наблюдается преимущественно у моносахаридов. Идет по градиенту концентрации, однако перенос ЛВ через клеточную мембрану потенцируется клеточными макроэргическими соединениями (преимущественно АТФ).

3. Сопряженный транспорт. Используется для обмена ЛВ, являющиеся сахарами или аминокислотами, на внутриклеточные ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). В процессе переноса участвуют АТФ-зависимые белки (пермиазы).

4. Транспорт через ионные каналы. Таким образом, в клетку через ионные каналы поступают ЛВ, являющиеся неорганическими ионами. Так, через натриевые и калиевые каналы поступают ионы лития, через кальциевые каналы — ионы магния.

5. Адсорбционный эндоцитоз. Наблюдается для ряда высокомолекулярных ЛВ, при этом молекулы ЛВ предварительно адсорбируются на поверхности клетки за счет связывания с рецепторами или гликокаликсом клетки. После адсорбции ЛВ наблюдаются впячивание клеточной мембраны, образование пиноцитарного пузырька и транспорт адсорбированного ЛВ в составе этого пузырька в клетку.

После поступления ЛВ в клетку наблюдается его распределение по клеточным компартментам. К сожалению, данный процесс практически не изучен.

2.5. Биохимическая трансформация лекарственных веществ в организме

Выше мы рассмотрели принципы перехода от линейных фармакокинетических моделей к нелинейным, учитывающим ферментативную деградацию ЛВ в организме. Доказано, что ЛВ, способствуя восстановлению нормального течения и ритма физиологических функций, являются, так же как и любые другие ксенобиотики, чужеродными веществами для обычных метаболических путей живой клетки. Попадая в организм, ЛВ преодолевает ряд физиологических тканевых барьеров и подвергается определенным метаболическим превращениям, в результате чего биологическая активность фармакологических препаратов может снижаться или полностью исчезать, а в некоторых случаях, наоборот, увеличиваться (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Примеры биотрансформации лекарственных веществ в активные метаболиты

Исходное ЛВ	Активный метаболит
Аллопуринол	Аллоксантин
Амитриптилин	Нортриптилин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Бутадион	Оксифенбутазон
Дезогестрел	3-кетодезогестрел
Диазепам	Дезметилдiazепам
Дигитоксин	Дигоксин
Кодеин	Морфин
Кортизон	Гидрокортизон
Метилдопа	Метилнорадреналин
Преднизон	Преднизолон
Новокаионамид	N-ацетилновокаионамид
Пропанолол	N-оксипропанолол
Спинолактон	Канренон
Феницетин	Ацетаминофен
Хлордiazепоксид	Дезметилхлордiazепоксид

Под биотрансформацией, или метаболизмом, понимают комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛВ, в процессе

которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма.

Установлено, что основные метаболические превращения ЛВ протекают в печени, хотя биотрансформация ксенобиотиков параллельно происходит в легких, плаценте, слизистой кишечника и в других органах. Как правило, чужеродные вещества или эндогенные субстраты превращаются в более полярные водорастворимые молекулы ферментами различных органелл клетки. Например, попадая в организм, толуол окисляется ферментами эндоплазматического ретикулума до бензилового спирта, который в цитоплазме окисляется до бензойной кислоты. Последняя, в свою очередь, соединяется с глицином. Образующийся бензоилглицин (гиппуровая кислота) хорошо растворим в воде и поэтому легко выводится с мочой.

Однако основная роль в биотрансформации лекарственных средств отводится ферментам эндоплазматического ретикулума клеток печени.

Развитие электронной микроскопии позволило исследователям в 1945 г. обнаружить в эндоплазме клеток вакуолярную систему, которая имеет вид ограниченных мембранных структур. В 1953 г. К.Р. Портер назвал эту структуру клетки *эндоплазматической сетью*, или *ретикулумом*. Это название осталось доминирующим в современной литературе, хотя существует множество синонимов. Эндоплазматическая сеть тесно связана с выпячиванием клеточной оболочки в цитоплазму. Эргастоплазма сообщается с аппаратами Гольджи, окружает митохондрии. Из этого следует, что эндоплазматическая сеть представляет собой общую внутриклеточную систему, объединяющую все клеточные органеллы в единое целое, являясь динамическим скелетом клетки.

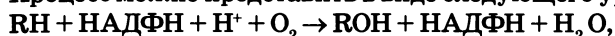
Установлено, что метаболические превращения лекарственных, канцерогенных, токсических веществ, а также эндогенных субстратов (гормонов) осуществляются ферментативными системами, локализованными в эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток. Одна из этих систем специфична к никотинамидадениндинуклеотид-фосфату (НАДФН), а другая — к никотинамидадениндинуклеотиду (НАДН).

Суть реакций окисления, которые участвуют в детоксикации ядов и метаболизма некоторых эндогенных субстратов, состоит в гидроксилировании, т.е. во введении гидроксильной группы в структуру фармакологического препарата, что делает последний более полярным и облегчает выведение его почками. Гидроксильная группа мо-

жет быть введена в молекулу в результате окисления, восстановления или гидролиза.

При помощи меченого кислорода было показано, что, во-первых, в реакциях гидроксилирования участвует молекулярный кислород воздуха, во-вторых, один атом кислорода восстанавливается до воды, а другой инкорпорируется в составе гидроксильной группы в молекулу метаболизируемого субстрата.

Процесс можно представить в виде следующего уравнения:



где RH — фармакологический препарат.

Система микросомального гидроксилирования состоит по меньшей мере из 2 каталитических компонентов: цитохрома Р-450 и флавопротеида. Последний катализирует восстановление этого цитохрома посредством НДФН_2 и называется НАДФН-цитохром-Р-450-редуктазой. Некоторые авторы предполагают, что данный флавопротеид, помимо своей основной функции (переноса электронов в гидроксилирующей системе), может катализировать и некоторые оксигеназные и редуктазные реакции.

Цитохром Р-450 представляет собой фосфолипидпротегемсульфидпротеиновый комплекс, который в восстановленной форме имеет сродство к оксиду углерода. Свое название этот цитохром получил ввиду того, что в восстановленном состоянии он образует довольно прочный комплекс с СО, имеющий максимум поглощения при 450 нм.

По современным представлениям, роль цитохрома Р-450 заключается в связывании с субстратом, что ведет, по-видимому, к изменению электронной структуры как самого цитохрома, так и субстрата. С другой стороны, цитохрому Р-450 отводится большая роль в активации молекулярного кислорода.

Механизм гидроксилирования включает пять основных стадий процесса. На первой стадии метаболизируемый субстрат связывается с окисленной формой цитохрома Р-450. Образующийся цитохром-субстратный комплекс обладает спектром поглощения, причем в зависимости от субстратов обнаруживаются спектральные изменения двух типов. Гексобарбитал, амидопирин, амобарбитал, фенобарбитал и др. вызывают спектральные изменения первого типа — максимум поглощения при 395–390 нм, минимум при 420–425 нм. Анилин, метапирин дают при связывании с цитохромом Р-450 второй тип спектральных изменений, похожий на зеркальное изображение первого, — с максимумом поглощения при 425–435 нм и минимумом при 390–400 нм.

Вторая стадия гидроксилирования заключается в восстановлении фермент-субстратного комплекса. Затем идет образование тройного комплекса: восстановленный цитохром Р-450 — субстрат — кислород. Четвертая стадия включает в себя активирование молекулярного кислорода в этом комплексе путем его восстановления. Завершается этот цикл распадом образовавшегося комплекса на окисленный цитохром Р-450, гидроксилированный продукт метаболизма и воду.

Круг реакций, осуществляемых ферментативными системами печени, широк.

НАДФН-зависимые реакции.

I. Окисление ксенобиотиков:

1. Окислительное деалкилирование: N-деалкилирование; O-деалкилирование; S-деалкилирование.
2. Гидроксилирование циклических соединений: гидроксилирование ароматических углеводородов; гидроксилирование циклических предельных углеводородов; гидроксилирование гетероциклических углеводородов.
3. Гидроксилирование алифатических соединений: гидроксилирование алифатических предельных углеводородов (алканов); гидроксилирование алкильной боковой цепи.
4. N-окисление: образование M-оксидов; N-гидроксилирование.
5. Окислительное дезаминирование.
6. S-Окисление и десульфирование.

II. Окисление природных субстратов:

1. ω -окисление насыщенных жирных кислот.
2. Гидроксилирование стероидов, желчных кислот и холестерина.
3. Биосинтез простагландинов.
4. Пероксидное окисление ненасыщенных жирных кислот.
5. Гидропероксидазные реакции в микросомах.

III. Реакции восстановления:

1. Восстановление нитросоединений.
2. Восстановление азосоединений.
3. Восстановительное дегалогенирование.

НАДН-зависимые реакции.

I. Реакция десатурации насыщенных жирных кислот.

II. Восстановление семидегидроаскорбиновой кислоты.

III. Реакция гидроксилирования:

1. Гидроксилирование кинуренина.
2. Гидроксилирование фенолов и анилина.

Таким образом, эндоплазматический ретикулум клеток печени располагает набором различных ферментов, которые осуществляют метаболические превращения ЛВ.

2.5.1. Механизмы биотрансформации лекарственных веществ в печени

Различают 2 типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические (фаза I биотрансформации) и синтетические (фаза II биотрансформации). Несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикулума (микросомальные) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальные). К несинтетическим реакциям относятся окисление, восстановление и гидролиз. В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных средств с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы, вода и др.). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и, следовательно, легче выводится из организма.

2.5.2. Фаза I биотрансформации

Реакции окисления.

Цитохром-Р-450-зависимые реакции окисления
(микросомальные реакции окисления)

В гепатоцитах наиболее полно представлен набор ферментных систем, осуществляющих окисление разнообразных ксенобиотиков. Микросомальному преобразованию подвергаются прежде всего жирорастворимые вещества, которые легко проникают через мембраны в эндоплазматический ретикулум и связываются с одним из цитохромов системы Р-446 — Р-455 (зачастую по первому обнаруженному ферменту этой системы указывают только цитохром Р-450). Эти цитохромы — первичные компоненты окислительной ферментной системы. Скорость биотрансформации препаратов системой оксидаз смешанного типа определяется концентрацией цитохрома Р-450, количеством различных форм цитохрома Р-450 и их сродством к субстрату, концентрацией цитохром-с-редуктазы и скоростью вос-

становления комплекса препарат — цитохром Р-450. Скорость биотрансформации может зависеть и от конкурирования эндогенных и экзогенных субстратов. Схематично реакция может быть записана следующим образом.

ЛВ могут как повышать, так и снижать активность микросомальных ферментов (табл. 2.5 и 2.6). Существует большая группа веществ, включающихся в печеночный метаболизм, активирующих, подавляющих и даже разрушающих цитохром Р-450.

Таблица 2.5

Некоторые индукторы микросомального окисления

Нейротропные средства	Антибиотики	Стероиды
Барбитураты		
Трициклические антидепрессанты	Рифампицин	Спиринолактон
Диазепам		
Фенитоин		
Хлоримипрамин		
Карбамазепин		

Таблица 2.6

ЛВ, биотрансформация которых усиливается под влиянием некоторых индукторов ферментов

Фенобарбитал	Рифампицин	Фенитоин
Аминазин	Варфарин	Гидрокортизон
Антипирин	Гептобарбитал	Дексаметазон
Варфарин	Гидрокортизон	Дигитоксин
Гидрокортизон	Гликодиазин	Дикумарин
Гризеофульвин	Дапсон	Тироксин
Диазепам	Дигитоксин	Фенитоин
Дигитоксин	Метабон	
Дикумарин	Норэтилстерон	
Нитроглицерин	Рифампицин	
Пероральные контрацептивы	Толбутамид	
Рифампицин		
Тестостерон		
Фенитоин		
Фенобарбитал		
Хинин		

К числу последних относятся ксикаин, совкаин, бенкаин, индерал, вискен, эралдин и др. Более значительной является группа веществ, индуцирующих синтез ферментативных белков печени, по-видимому, с участием НАДФН₂-цитохром-Р-450-редуктазы, цитохрома Р-420,

N- и O-деметилаз микросом, ионов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} . Это гексобарбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, фенилбутазон, кофеин, этанол, никотин, бутадион, нейролептики, амидопирин, хлорциклizin, димедрол, мепробамат, трициклические антидепрессанты, бензонал, хинин, кордиамин, многие хлорсодержащие пестициды. Показано, что в активации этими веществами ферментов печени участвует глюкуронилтрансфераза. При этом возрастает синтез РНК и микросомальных белков. Индукторы усиливают не только метаболизм ЛВ в печени, но и их выведение с желчью. Причем ускоряется метаболизм не только вводимых вместе с ними лекарственных препаратов, но и самих индукторов.

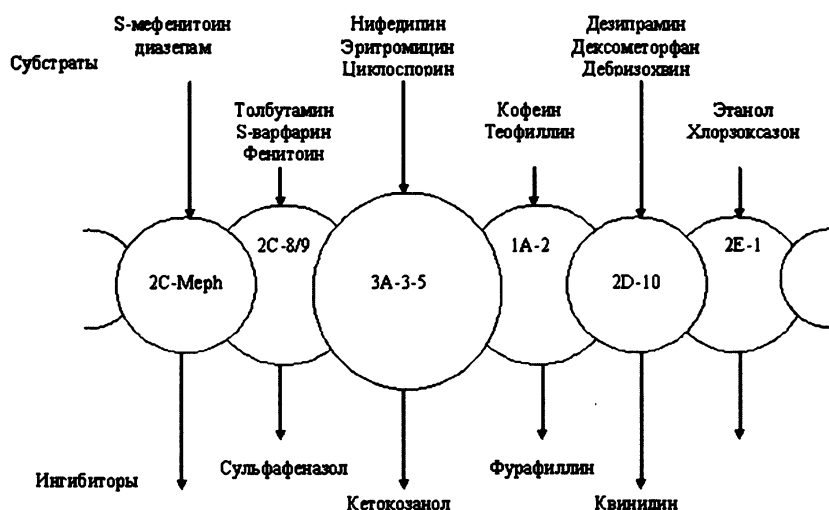


Рис 2.19. Графическое представление различных изоформ цитохрома Р-450 у человека (кружки). Пересечения кружков означают перекрестную субстратную специфичность.

Стрелки показывают метаболические пути

Цитохром Р-450 преимущественно представлен в печени, он является гетерогенным ферментом, его суперсемейства обозначают как СYP (Cytochrome P), помечая буквами и цифрами, например СYP3A3-5. Для генов, кодирующих цитохром Р-450, характерен большой полиморфизм. Дебризохин, гипотензивное средство, которое в настоящее время практически не применяется, был пер-

вым препаратом, для которого было доказано наличие индивидуальных генетических особенностей метаболизма, протекающего с участием цитохрома Р-450: показано, что у 10% людей белой расы скорость метаболизма препарата снижена. Обнаружено, что такая особенность метаболизма связана с рецессивной мутацией, приводящей к снижению активности дебризохинолин-гидроксилазы (CYP2D6). Множество ЛВ метаболизируется с участием этого фермента, кроме того, ряд ЛВ может повлиять на этот метаболизм (рис. 2.19).

Аналогичные данные для другого фермента, относящегося к суперсемейству цитохрома Р-450, CYP3A4, приведены в табл. 2.7.

При низкой скорости метаболизма ЛВ основным ферментом может наблюдаться его перекрестная (альтернативная) утилизация другим ферментом (рис. 2.20), что в ряде случаев приводит к появлению токсических соединений.



Рис. 2.20. Примеры альтернативных путей метаболизма лекарственных веществ

В результате изменения скорости и/или направления метаболизма наблюдается изменение клиренса ЛВ, повышается его концентрация в плазме крови, увеличивается время полувыведения, возрастает риск развития токсических осложнений при лекарственной терапии. Если больному одновременно назначается несколько ЛВ, метаболизирующихся с участием цитохрома Р-450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает в несколько раз.

Таблица 2.7

**Лекарственные средства,
взаимодействующие с изоферментом CYP3A4**

Группа лекарственных средств	Субстраты	Индукторы	Ингибиторы
Антибиотики	Эритромицин Кларитромицин Рифампицин	Рифампицин	Эритромицин Кларитромицин Ципрофлоксацин Норфлоксацин
Антиретровирусные средства	Индинавир Нелфинавир Ритонавир Саквинавир	Ифавиренц Невирапин	Делавиридин Индинавир Нелфинавир Ритонавир Саквинавир
Противогрибковые средства	Кетоконазол Интраконазол		Кетоконазол Интраконазол Флуконазол
Антиаритмические средства	Хинидин Лидокаин		Амиодарон
Антагонисты кальция	Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Лерканидипин Нифедипин Нисолдипин Нитрендипин Верапамил		Дилтиазем Мибефрадил Верапамил
Ингибиторы АПФ	Эналаприл		
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Аторвастатин Церивастатин Ловастатин Симвастатин		
Антикоагулянты	Варфарин		
Бензодиазепины	Алпрозалам Диазепам Мидазолам Триазолам		

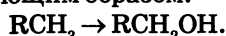
Окончание табл. 2.7 на след. странице

Окончание табл. 2.7

Группа лекарственных средств	Субстраты	Индукторы	Ингибиторы
Противосудорожные и снотворные средства	Золпидем	Карбамазепин Фенитоин Барбитураты	
Нейролептики и антидепрессанты	Галоперидол (частично) Пимозид Тразодон		Флувоксамин
H ₁ -гистаминоблокаторы	Астемизол Терфеназин		
H ₂ -гистаминоблокаторы			Циметидин
Противодиабетические средства		Пиоглитазон Троглитазон	
Стероиды	Гидрокортизон Прогестерон Эстрадиол Тестостерон Финастерид	Глюкокортикоиды	
Иммуномодуляторы	Циклоспорин Такролимус		
Прокинетики средства	Цизаприд		
Опиоидные анальгетики	Кодеин Метадон Фентанил		
Противоопухолевые средства	Тамоксифен Паклитексел (частично) Винкристин		
Другие	Пропанолол (?)	Зверобой	Грейпфрутовый сок
	Салметерол		
	Декстраметорфан		
	Кокаин		
	Кофеин		
	Хинин		
	Теofilлин		
	Силденафил		
	Дапсон (частично)		

2.5.3. Основные типы реакций превращения лекарственных веществ в эндоплазматическом ретикулуме печени

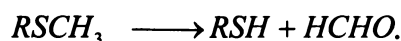
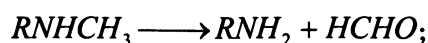
С-гидроксилирование алифатических соединений, осуществляемое микросомальными ферментами печени, можно представить следующим образом:



Обычными субстратами в этих реакциях служат боковые цепи барбитуратов. Данная реакция протекает на цитохроме Р-450 в присутствии кислорода. Боковая цепь барбитуратов и других ЛВ окисляется ферментами эндоплазматического ретикулума печени до первичных и вторичных спиртов. Эта реакция может ингибироваться типичными ингибиторами цитохрома Р-450 (SKF-525A, СО и др.) и индуцироваться фенобарбиталом. Гексобарбитал относится к барбитуратам короткого действия, в организме, помимо гидроксилирования, он дезактивируется N-деметилением и разрывом барбитурового кольца.

С-гидроксилирование ароматических соединений. Ароматическое гидроксилирование приводит к образованию соединений фенольного типа в результате включения гидроксильной группы в ароматическое кольцо бензола, полициклических углеводов, гетероциклических соединений и их производных. Типичные субстраты гидроксилируются почти исключительно в *пара*-положении (90%), не более 10% продукта гидроксилируется в *орто*-положении. Если же полициклические ароматические углеводороды не содержат в кольце заместитель, то они могут гидроксилироваться в разных положениях. Реактивность кольца в значительной степени влияет на скорость гидроксилирования ароматических субстратов и на положение вводимой ОН-группы. Большинство полициклических углеводов имеет две характерные области реактивности: К-область — наиболее реакционное место, по которому происходит связывание с тканями, и Л-область, место вторичной реактивности, по которому обычно происходит гидроксилирование.

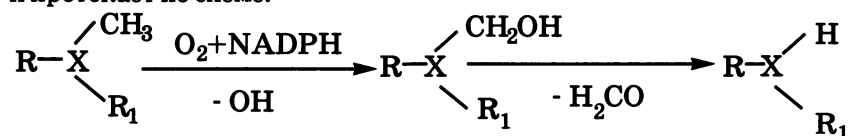
Окислительное деалкилирование. Потеря лекарственным веществом в организме алкильных групп называется процессом деалкилирования. Наиболее часто эти группы отщепляются от атомов кислорода, азота или серы, что приводит соответственно к понятиям О-, N- и S-деалкилированию:



Основным путем метаболизма вторичных и третичных аминов является N-деметилирование с образованием в качестве конечных продуктов альдегида и соответствующего амина.

O- и N-деалкилирование — процессы, наиболее общие для многих лекарств и ядов, в результате которых фармакологическая активность веществ может либо уменьшаться, либо повышаться.

Установлено, что практически любой анальгетик подвержен в организме N-деметилированию. Наиболее интенсивно эти процессы протекают в печени, и особенно в микросомальной фракции, в присутствии НАДФН₂ и O₂, хотя N-деметилирующая активность имеется и в других органах и фракциях, но значительно слабее, чем в микросомальной фракции печени. N-деалкилироваться могут метиламфетамин, меперидин, метиланилин, диацетилморфин (героин), метадон, кодеин и другие вещества. Первоначально атмосферный кислород «атакует» углерод N-алкильной группы (C-окисление) с образованием N-оксиалкильного промежуточного продукта, который быстро разрушается с образованием формальдегида и амина. Скорость деметилирования аминов находится в прямой зависимости от способности их растворяться в липидах. Реакция деалкилирования по своему механизму является, по-видимому, реакцией гидроксирования и протекает по схеме:



где X—N, S или O.

Как видно, промежуточная стадия включает гидроксирование. Реакция требует восстановленных кофакторов и O₂ и осуществляется по механизму «оксидаз смешанного действия». Кислород, активируемый цитохромом P-450, гидроксилирует метильную группу с образованием нестабильного промежуточного метаболита, который распадается на соответствующий норметаболит и формальдегид.

Основные процессы метаболизма связаны с N-деметилированием, однако в микросомах могут идти реакции N-деэтилирования,

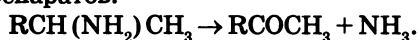
N-депропилирования, N-дебутирования; но эти реакции играют незначительную роль в метаболизме ксенобиотиков.

Анальгезирующее и жаропонижающее действие фенацетина зависит от превращения его в M-ацетил-*пара*-аминофенол, который применяют как самостоятельное лекарственное средство под названием парацетамола.

Обезболивающее действие кодеина связано с деметилированием его в морфин. О-деметилированию в микросомах печени подвергаются также папаверин, колхицин, мескалин и др.

При сравнительном изучении токсических свойств наркотиков и их норметаболитов найдено, что деалкилирование приводит к увеличению токсичности последних, главным образом в отношении конвульсативной активности. Например норкодеин оказался в 6 раз токсичнее кодеина и в 2 раза токсичнее морфина при одинаковых условиях введения.

Дезаминирование характеризуется отщеплением аминогрупп от молекул фармакологических препаратов. Роль этого процесса в организме трудно переоценить, так как дезаминирование приводит к полной потере биологической активности многих фармакологических препаратов:



Окислительному дезаминированию в микросомах печени подвергаются также серотонин, гистамин, адреналин, норадреналин и др. На примере разобранных реакций можно сделать заключение, что в печени имеется достаточно полный набор ферментов, способных метаболизировать широкий круг ЛВ и ядов, попавших в организм. Сущность этих реакций состоит в детоксикации, т.е. в изменении химической структуры и превращении чужеродных веществ из липидорастворимых в более водорастворимые, что способствует скорейшему выведению их из организма. Однако указанные реакции часто являются лишь начальной, первой фазой метаболизма.

N-деалкилирование — частный случай гидроксилирования, при помощи этой реакции преимущественно осуществляется детоксикация аминов и альдегидов. Формирование большинства ферментных систем, участвующих в N-деалкилировании ксенобиотиков, происходит в постнатальном периоде развития. К ЛВ для которых ферментативные системы N-деалкилирования формируются только в постнатальном периоде, относятся амидопирин, кофеин, диазепам, этилморфин, имипрамин, лидокаин и др. Применение этих ЛВ в раннем детском возрасте приводит к их извращенному метаболизму и преобладанию побочных эффектов над терапевтическими.

Дегидрогенация. Наиболее важным ферментом, осуществляющим до 75% реакций дегидрогенации в печени, является алкогольдегидрогеназа. Примерно 25% реакций дегидрогенации осуществляется специальными микросомальными ферментами.

Алкогольдегидрогеназа представлена преимущественно в печени, ее активность существенно возрастает в постнатальном периоде развития. Показано, что для этого фермента существует очень узкий рН-оптимум, поэтому при развитии ацидозов или алкалозов его активность резко снижается.

Алкогольдегидрогеназа осуществляет гидролиз спиртов. Показано наличие субстратной индукции фермента, т.е. при длительной стимуляции субстратом при хроническом алкоголизме наблюдается активация ферментативной активности.

Другие реакции. Очень большое значение имеют реакции восстановления кольца пиридина. Эти реакции осуществляет фермент А-редуктаза. Его активность чрезвычайно мала во время эмбрионального развития. Этот фермент является ключевым в метаболизме стероидных соединений.

Фермент нитроредуктаза осуществляет инактивацию ряда нитросоединений, в частности нитрофуранов. Его активность чрезвычайно мала в эмбриональном периоде развития.

Гидролиз эфиров осуществляется эстеразами. Активность большинства эстераз возрастает в постнатальный период развития.

2.5.4. Фаза II биотрансформации

Во II фазу биотрансформации происходит биосинтез молекулы, которая способна выводиться из организма с желчью. Биосинтетические реакции включают: образование комплекса с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетатом, глицином, гликозилирование и другие реакции:

Наиболее активно в печени протекают биосинтетические реакции, связанные с образованием комплекса с глюкуроновой кислотой. Существует по меньшей мере 4 типа реакций, которые приводят к образованию подобных комплексов:

1. Образование эфирной связи с ОН-группой. Примерами ксенобиотиков, которые вступают в эту реакцию, являются аминофенол, нитрофенол, фенофталейн и др.
2. Образование N-гликозидной связи с аминами или имидами.
3. Образование S-гликозидной связи с SH-группой.
4. Образование эфирной связи с карбоксильной группой.

Биосинтетические реакции образования комплексов с глюкуроновой кислотой протекают с участием класса разнообразных ферментов, глюкуронилтрансфераз. Активность части этих ферментов уже достаточно высокая даже в эмбриональном периоде развития, часть других ферментов приобретает свою активность только в постнатальный период развития (табл. 2.8). Показано наличие субстратной индукции глюкоронилтрансфераз.

Таблица 2.8

Формирование глюкоронилтрансферазной активности

Субстрат	Период формирования
Аминофенол, нитрофенол	Поздний эмбриональный
Салицилаты, оксазепам, хлорамфеникол, морфин	Неонатальный

Реакции гликозилирования протекают аналогично реакциям образования комплексов с глюкуроновой кислотой, с той лишь разницей, что происходит образование комплекса с некоторыми сахарами (глюкозой, ксилозой и др.). Эти реакции не играют существенной роли в метаболизме большинства ЛВ.

Реакции конъюгации ксенобиотиков с глутатионом позволяют защищать гепатоциты от электрофильных соединений. Эти реакции катализируются глутатионтрансферазами. Образующиеся эфиры выделяются с желчью или подвергаются дальнейшему метаболизму и выводятся с мочой. Примером ксенобиотика, вступающего в реакцию конъюгации с глутатионом, может служить парацетамол.

В реакции конъюгации с сульфатом вступают некоторые ароматические соединения, спирты и амины. Интересно отметить, что в эмбриональный период развития сульфатированию подвергаются некоторые стероиды. Все ферменты, принимающие участие в реакции, являются цитозольными.

Реакция конъюгации с ацетатом катализируется ферментом N-ацетилтрансферазой. Ацелируются ароматические группы ксенобиотиков. Имеется генетическая вариабельность ацилирования, которая впервые была показана для противотуберкулезного препарата изониазида в 1960 г. Обнаружено, что через 6 ч после введения препарата *per os* распределение его концентраций в плазме крови является полимодальным. При этом если взять кровь через 2 ч после перорального введения препарата, то распределение его концентраций будет мономодальным, т.е. имеются индивидуальные особенности метаболизма, а не всасывания изониазида.

Конъюгация способствует детоксикации, так как в результате этого процесса происходят большие изменения в свойствах ЛВ или яда. Двумя определяющими свойствами биологически активных молекул являются присущие им биохимическая активность и липидная растворимость. Первое свойство обычно зависит в большей степени от структуры; следовательно, конъюгация должна приводить к потере активности. Известно, что липидорастворимые вещества могут проходить через мембрану посредством пассивной диффузии. В результате же конъюгации формируются ионы, которые из-за своего заряда и объемных гидратных оболочек имеют иную мобильность в ткани.

Уридин-5-дифосфо-D-глюкуроновая кислота функционирует в качестве донора D-глюкопиранильной группы для многих субстратов. Реакция катализируется рядом трансфераз.

N-глюкурониды могут быть образованы из ароматических аминов, транквилизаторов, таких как мепробамат, от вторичных аминов, например сульфаниламидов.

2.5.5. Роль лекарственных веществ в изменении ферментативной активности метаболизирующей системы эндоплазматического ретикула печени

Как было уже сказано, продолжительность и интенсивность действия многих ЛВ зависят от скорости их метаболизма в эндоплазматическом ретикулуме печени. В то же время активность метаболизирующих ферментов зависит от диеты, колебания гормонального фона организма, действия фармакологически активных препаратов. При введении некоторых фармакопрепаратов активность ферментов метаболизма возрастает. Подобное увеличение активности многие исследователи связывают с возрастанием синтеза ферментативного белка, получившим название «ферментативная индукция».

Известно более сотни ксенобиотиков, увеличивающих активность гидроксилазной системы. К ним относятся различные ЛВ, канцерогены, инсектициды и другие химические соединения. Индукция приводит к увеличению уровня цитохрома Р-450, повышению активности НАДФН-цитохром-С-редуктазы, ускорению метаболизма многих ЛВ и т.д. Также отмечают изменения обоих типов спектров, характеризующих процесс связывания ЛВ микросомами. Причем увеличение содержания микросомального белка обусловлено не только его ускоренным синтезом, но и замедленным разрушением при введении индуктора.

При электронно-микроскопическом исследовании было установлено, что введение животным фенобарбитала, ДДТ, хлордана и других веществ дает значительную пролиферацию гладких мембран эндоплазматического ретикулума, а на шероховатый ретикулум влияет незначительно.

При введении индукторов наблюдается увеличение также и цитохрома b_5 , но уровень этого цитохрома увеличивается медленно и незначительно. Поэтому трудно провести корреляцию между увеличением цитохрома b_5 и изменением гидроксилазной активности. Одновременно происходит параллельное увеличение цитохрома P-450 и интенсивности превращения лекарств.

Большинство изученных индукторов можно разделить на два типа: индукторы типа фенобарбитала и типа 3-метилхолантрена. Индукторы первого типа индуцируют большее количество путей метаболизма в эндоплазматическом ретикулуме печени (ароматическое гидроксирование, алифатическое гидроксирование, О- и N-деалкилирование и др.), а индукторы типа 3-метилхолантрена индуцируют значительно меньше реакций.

М-деметилирующая способность микросом из печени интактных и получивших фенобарбитал крыс ингибируется SKF-525A, в то время как ферменты микросом животных, получавших 3-метилхолантрен, сохраняют свою активность при воздействии данным препаратом. Это свидетельствует о различных механизмах индукции данными субстратами.

Определенный интерес представляет проблема субстратной специфичности системы гидроксирования. Исследователей давно интересует вопрос: принимает ли участие в гидроксировании ЛВ один и тот же цитохром P-450 или существуют различные виды цитохрома P-450, каждый из которых специфичен для данного соединения или группы соединений? Если правомерным оказывается второе предположение, то возникает новый вопрос: восстанавливаются ли различные виды цитохрома P-450 одной общей НАДФН-цитохром-P-450-редуктазой или каждый вид имеет свою редуктазу?

Как уже было сказано, полициклические гидрокарбоны действуют более селективно на активность ферментативной системы, метаболизирующей лекарства. Так, 3-метилхолантрен по сравнению с фенобарбиталом увеличивает метаболизм меньшего числа субстратов, а уровень НАДФН-цитохром-С-редуктазы остается неизменным.

Тщательное изучение спектров связывания цитохрома с СО показало, что абсорбционный максимум у крыс, получавших фенобарбитал, идентичен спектру контрольных крыс — 450 нм, в то время как

введение 3-метилхолантрена приводит к сдвигу спектра в область 448 нм.

Было показано, что различные фармакологические агенты конкурентно ингибируют гидроксилирование друг друга, будучи добавленными к микросомам печени, инкубационная среда которых содержала избыток НАДФН и кислорода.

В результате индукции микросомальных ферментов под действием фенobarбитала в печени животных возрастает биотрансформация тестостерона, эстрадиола, прогестерона, кортизола и альдостерона в полярные метаболиты. При одновременном введении фенobarбитала и гормонов, несмотря на активацию микросомальных ферментов, метаболизм гормонов *in vivo* подавляется. Если же гормон вводится через определенное время после инъекции фенobarбитала, то его биотрансформация значительно превышает контрольный уровень. Из этого следует, что повышенная способность микросомальных ферментов печени трансформировать стероидные гормоны реализуется только после того, как метаболизирована значительная часть индуктора, и что причиной этому является конкурентное взаимодействие фенobarбитала и гормонов в системе гидроксилирования.

Итак, из сказанного ясно, что ЛВ не только метаболизируются микросомами печени, но и играют существенную роль в изменении ферментативной активности систем, метаболизирующих ксенобиотики.

Процессы биотрансформации ЛВ в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени играют определенную роль при химиотерапии. Следовательно, от активности микросомальных ферментов зависит судьба циркулирующих в организме препаратов и их метаболитов. В свою очередь действие лекарств тесно связано с особенностями их химической структуры: даже незначительные вариации в структуре и функциональных заместителях приводят к существенному изменению биологической активности молекул. Химическая структура ЛВ определяет физико-химические свойства молекул: их основность, полярность, гидрофобность, липофильность, поверхностную активность и др.

Эти свойства, как известно, влияют на процессы всасывания, транспорта, распределения веществ в тканях организма, ассоциацию с рецепторными молекулами и т.п.

Таким образом, необходимо изучать трансформацию лекарственных препаратов в организме, так как знание этого позволяет более эффективно применять их при лечении различных патологических состояний.

2.5.6. Индивидуальные основы биотрансформации лекарственных веществ. Генетические особенности фармакокинетики

В результате многочисленных исследований было обнаружено, что фармакодинамика и фармакокинетика ЛВ в организме человека имеют возрастные, половые и другие особенности. При этом переносимость ЛВ у разных больных отличается, причем, как правило, определяющим фактором в индивидуальной чувствительности к фармакологическим воздействиям является наследственность. *Фармакогенетика* изучает индивидуальные особенности метаболизма и распределения ЛВ в организме, определяемые на генетическом уровне, которые задают биологический базис индивидуальной чувствительности к фармакологической терапии. Основные задачи фармакогенетики — изучение индивидуальной варибельности ответа на введение ЛВ и предсказание особенностей индивидуального ответа.

Как правило, особенности распределения и выведения ЛВ связаны с мутациями генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие ЛВ. При этом или снижается содержание фермента или его активность. Гены, ответственные за проявления тех или иных особенностей, могут быть рецессивными и доминантными. Если ген является доминантным, то фенотипические особенности проявляются как у гомозигот, так и у гетерозигот; если ген является рецессивным, то эти особенности проявляются только у гомозигот. При этом большинство генов отличается полиморфизмом; некоторые особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ определяются не одним, а несколькими генами. В табл. 2.9 приведены примеры индивидуальных особенностей метаболизма и распределения ЛВ в организме человека, которые определяются на генетическом уровне.

Наиболее часто в клинической практике встречаются индивидуальные особенности всасывания и выведения ЛВ. Они определяются не только на генетическом уровне, но и зависят от наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек и печени. Генетические особенности наиболее часто связаны с нарушением процессов окисления, S-метилирования и ацелирования, что приводит к замедлению выведения ЛВ из организма и повышению вероятности возникновения токсических осложнений при применении соответствующих ЛВ.

Так, было доказано наличие индивидуальных генетических особенностей метаболизма, протекающего с участием цитохрома Р-450: показано, что у 5–10% кавказцев скорость метаболизма препарата снижена. Обнаружено, что такая особенность метаболизма связа-

на с рецессивной мутацией, приводящей к снижению активности дебризохиолин-гидроксилазы (CYP2D6). Частоты встречаемости низкой скорости метаболизма ЛВ этим ферментом в разных популяциях приведены на рис. 2.21. Множество ЛВ метаболизируется с участием этого фермента; кроме того, ряд ЛВ может повлиять на этот метаболизм (см. рис. 2.19). Аналогичные данные для другого фермента, относящегося к суперсемейству цитохрома Р-450, CYP3A4, приведены в табл. 2.9. При низкой скорости метаболизма ЛВ основным ферментом может наблюдаться его перекрестная (альтернативная) утилизация другим ферментом (см. рис. 2.20), что в ряде случаев приводит к появлению токсических соединений.

В результате изменения скорости и/или направления метаболизма наблюдается изменение клиренса ЛВ, повышается его концентрация в плазме крови, увеличивается время полувыведения, возрастает риск развития токсических осложнений при лекарственной терапии. Если больному одновременно назначается несколько ЛВ, метаболизирующихся с участием цитохрома Р-450, то вероятность развития токсических осложнений лекарственной терапии возрастает в несколько раз.

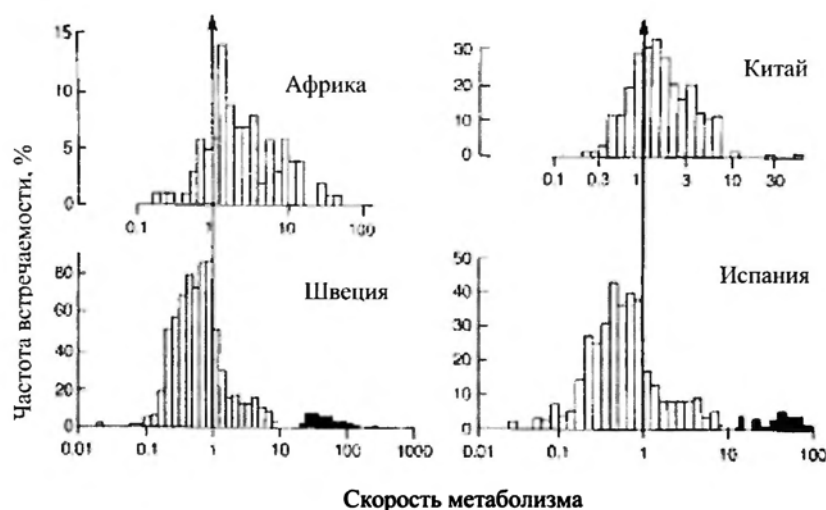


Рис. 2.21. Частоты встречаемости разных изоформ CYP2D6.

Закрашенная область соответствует чрезвычайно низким скоростям метаболизма ЛВ этим ферментом (мутантный фермент)

Таблица 2.9

Частота встречаемости различных изоформ цитохрома Р-450

Ферменты	Основные		Изменение функции	Частота встречаемости аллели, %			
	аллели	мутации		кавказцы	азиаты	негры	эфиопы
СУР2А6	СУР2А6/2	Leu160 на His	Неактивный фермент	1-3	0	НО	НО
	СУР2А6del	Делеция гена	Фермент не вырабатывается	1	15	НО	НО
СУР2С9	СУР2С9/2	Arg144 на Cys	Снижение родства к Р-450 оксидоредуктазе	8-13	0	НО	НО
	СУР2С9/3	П359 на Leu	Нарушение субстратной специфичности	6-9	2-3	НО	НО
СУРС19	СУРС19/2	Хромосомная абберация	Неактивный фермент	13	23-32	13	14-15
	СУРС19/3	Дополнительный стоп-кодон	Неактивный фермент	0	6-10	НО	0-2
СУР2D6	СУР2D6/2×N	Дупликация или мультидупликация гена	Снижение активности фермента	1-5	0-2	2	10-16
	СУР2D6/4	Нарушение спайсинга	Неактивный фермент	12-21	1	2	1-4
	СУР2D6/5	Делеция гена	Фермент не вырабатывается	2-7	6	4	1-3
	СУР2D6/10	Pro34 на Ser, Ser486 на Thr	Нестабильный фермент	1-2	51	6	3-9
	СУР2D6/17	Thr107 на Ile, Arg296 на Cys, Ser486 на Thr	Снижение родства к субстратам	0	НО	34	3-9

Примечание. НО — не определяется.

Другим ферментом, активность метаболизма ЛВ которым определяется на генетическом уровне, является N-ацетилтрансфераза. Обнаружено, что через 6 ч после введения противотуберкулезного препарата изониазида *per os*, распределение его концентраций в плазме крови является полимодальным, а если взять кровь через 2 ч после перорального введения препарата, то распределение его концентраций будет мономодальным. Следовательно, имеются индивидуальные особенности метаболизма, а не всасывания изониазида. Оказалось, что особенности метаболизма данного ЛВ связаны с N-ацетилтрансферазой-2 (NAT2). При этом как у кавказцев, так и у негров встречаются лица как с более быстрым, так и с более медленным метаболизмом изониазида. Быстрый и медленный метаболизм наследуется аутосомно рецессивно, частота встречаемости гена, кодирующего NAT2 с высокой активностью составляет примерно 5,5%, с низкой — 76,7%.

После внедрения в широкую практику гидразида изоникотиновой кислоты было показано, что переносимость препарата разная: у ряда больных наблюдалось развитие токсических эффектов (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и др.). Обнаружено, что основной путь метаболизма препарата — расщепление N-ацетилтрансферазой печени, при этом у одних больных скорость выведения этого ЛВ в 2–3 раза ниже, чем у других. Доказано, что скорость метаболизма не влияет на эффективность терапии туберкулеза, но резко повышает вероятность развития токсических эффектов при терапии.

Псевдохолинэстераза, гидролизующая эфиры холина и ароматических и алифатических аминокислот, синтезируется в печени. Фермент метаболизирует деполаризующий миорелаксант сукцинилхолин. У большинства людей он вызывает кратковременное (2–3 мин) расслабление поперечно-полосатых мышц, что связано с быстрым гидролиза сукцинилхолина. У лиц с мутантной формой фермента время выведения сукцинилы может составлять 2–3 ч и более, что приводит к параличу дыхания.

При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы прием ряда ЛВ может вызывать гемолиз эритроцитов, что связано со снижением содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. Следует иметь в виду, что гемолиз могут вызывать не только ЛВ, но и конские бобы, красная смородина и крыжовник. У ряда больных гемолиз развивается только при наличии предрасполагающих факторов: недостаточность печени или почек, метаболический ацидоз и др.

Каталаза является ферментом, осуществляющим расщепление перекисей и гидроперекисей. Акаталазия — редкое ауточномное рецессивное заболевание, определяемое несколькими генами, при нем полностью отсутствует каталаза во всех тканях. Впервые на это заболевание обратили внимание японские врачи, которые обнаружили, что у девочки, прооперированной по поводу гангренозной гранулемы, обработка перекисью водорода не вызывала образования пузырьков, а цвет крови становился коричнево-желтым.

Выяснилось, что существует несколько генов, кодирующих K^+ -каналы сердца, причем эти гены локализованы на разных хромосомах. Несколько ауточсомных рецессивных мутаций определяют варианты K^+ -каналов, часть из которых характеризуется замедленным возбуждением. У лиц с такими каналами может отмечаться синдром удлинения интервала QT . Однако более часто у лиц с мутантными генами, кодирующими K^+ -каналы в интактном состоянии, длительность интервала QT не отличается от нормативных величин, при этом ряд ЛВ могут резко увеличивать его.

Относительно недавно обнаружено, что фармакогенетические особенности могут определять не только токсические эффекты противораковой терапии, но и резистентность к ней. Первым ключевым ферментом, с изменением активности которого могут быть связаны токсические эффекты применения цитостатических препаратов, является тиопурин-S-метилтрансфераза. Он катализирует S-метилирование 6-меркаптопуринов с образованием неактивных продуктов. У лиц с низкой активностью фермента развиваются тяжелые апластические анемии, что связано с подавлением гемопоэза. Другой фермент — дигидропиримидин-дегидрогеназа катализирует начальное превращение пиримидинов (тимидина, урацила, 5-флуорацила и др.) в соединения, необладающие биологической активностью. 5-Флуорацил широко используется для лечения рака молочных желез и некоторых других видов опухолей. При сниженной скорости метаболизма отмечается развитие токсических эффектов терапии, при повышенной — резистентность к ней.

Как следует из приведенных данных, индивидуальные особенности активности ферментных систем могут иметь существенное значение для появления побочных эффектов лекарственной терапии. Возникает естественный вопрос: в какой мере можно предвидеть индивидуальные особенности метаболизма ЛВ до назначения соответствующей терапии? До начала 1990-х гг. ответ на этот вопрос был статистическим: были определены вероятности встречаемости мутантных вариантов генов ферментов в различных популяциях, в соответствии с ними

определяли вероятность развития осложнения при назначении лекарственной терапии исходя из данных о наследственности. Также предполагалось использовать провокационные тесты: назначать больному небольшую дозу ЛВ и при этом определять скорость его элиминации. Однако такие исследования оказались достаточно дорогими, кроме того, они не учитывают кумулятивных эффектов ЛВ.

В настоящее время интенсивно разрабатываются методы ДНК-диагностики мутантных форм ферментов. В частности, в США с 1990 г. широко используется диагностика аллельных форм CYP2D6. Наибольшее распространение получило определение полиморфизма отдельных нуклеотидов (SNP — *single nucleotide polymorphisms*). Эта методика позволяет не проводить трудоемкую процедуру полного анализа ДНК, а выявлять лишь те участки, в которых могут быть мутации, определяющие активность соответствующих ферментов. Однако для ее успешного применения предварительно необходимы популяционные исследования, которые позволили бы выявить все мутации и их значение с точки зрения фармакогенетики.

Индивидуальные особенности фармакокинетики лекарственных средств следует учитывать при планировании фармакокинетических исследований: индивидуумы, выбранные для исследований, не должны иметь мутантных генов метаболизма ЛВ или же должна быть обследована достаточно большая популяция, с тем чтобы выявить носителей мутантных генов. В противном случае могут быть сделаны ошибочные заключения о скорости метаболизма ЛВ, что повлечет за собой ошибочные рекомендации по стандартным режимам их дозирования.

В экспериментах на животных генетические особенности биотрансформации могут привести к ошибочным выводам относительно эффективности ЛВ. Так, общеизвестно, что у грызунов метаболизм нестероидных противовоспалительных препаратов протекает существенно быстрее, чем у человека. Поэтому фармакологический эффект у них достигается при введении более высоких доз. Если бы исторически не сложилось так, что аспирин был изначально протестирован на человеке, то мы до сих пор могли бы не знать такого препарата.

Кроме того, у животных существуют межлинейные отличия, которые обуславливают особенности эффектов ЛВ. Поэтому надо тщательно подбирать не только вид, но и линию животных, а также модель, в которой изучается данный эффект. Так, по нашим данным, анксиолитический эффект синтетического аналога лигандов опиоидных рецепторов даларгина обнаруживается только у крыс линии Wistar в условиях предварительной водной депривации (лишение доступа к воде) при периферическом введении препарата. Назначение даларгина крысам

August, Wag и др. не позволяло получать подобный эффект. Также он не наблюдался при центральном введении, без водной депривации. Кроме того, данный эффект наблюдался в узком диапазоне доз.

2.6. Выведение лекарственных веществ с калом, мочой, слюной и другими биологическими жидкостями

В эксперименте на животных бывает удобней определять концентрацию ЛВ не в крови, а в выделениях из организма: в кале, слюне, моче и других биологических жидкостях. При этом удается неважно определить изменение концентрации ЛВ и его метаболитов в зависимости от времени. Для сбора биологического материала используют специальные устройства. Для сбора мочи применяют катетеры или воронки, которые крепят непосредственно у наружных мочевыводительных органов и соединяют с накопительным резервуаром. Для сбора кала необходимы клетки с сетчатым полом и поддоном (рис. 2.22). Необходимо, чтобы кал не смешивался с мочой.

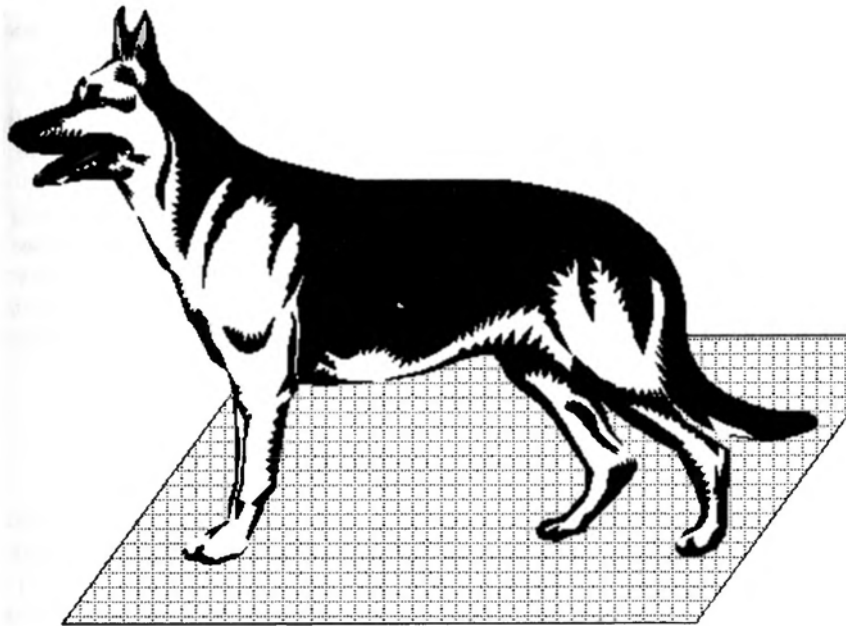


Рис. 2.22. Сетка на полу клетки для сбора кала у экспериментальных животных

Предположим, что в модели, приведенной на рис. 2.22, ЛВ поступает в изучаемое устройство (например, полностью выделяется с мочой). Тогда дифференциальное уравнение поступления ЛВ в мочу запишется следующим образом:

$$\frac{dm_2}{dt} = k_{el}m, \quad (14)$$

где m_2 — масса ЛВ в изучаемой жидкости.

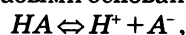
Можно показать, что для схемы, приведенной на рис. 2.22, изменение массы ЛВ в изучаемой биологической жидкости описывается следующим уравнением:

$$m_2 = \frac{Mk_1k_{el}}{k_1k_{el}(k_{el} - k_1)} [k_{el} - k_1 + k_1e^{-k_{el}t} - k_{el}e^{-k_1t}]. \quad (15)$$

Уравнение (15) отличается от уравнения (8) коэффициентами, стоящими перед экспонентами, а не показателями экспонент. Кроме того, как следует из уравнения (16), изменение концентрации ЛВ в кале, моче, слюне и т.д. описывается запаздывающей функцией (по сравнению с кровью).

2.7. Изменение фармакокинетики при ионизации лекарственного вещества

До сих пор при рассмотрении фармакокинетических моделей мы предполагали, что ЛВ находится только в одной форме. Однако реально может наблюдаться обратимое перераспределение между различными формами ЛВ. Такое перераспределение также может быть связано с обратимой диссоциацией ЛВ, так как многие ЛВ являются слабыми основаниями и щелочами:



где HA — недиссоциированная молекула ЛВ; H^+ — основание; A^- — кислота.

В данном случае терапевтическим действием может обладать только одна (протенизированная или депротенизированная) форма ЛВ, а элиминации подвергаться другая форма ЛВ (табл. 2.10, 2.11). В этом случае для описания фармакокинетической модели удобно использовать уравнение Хендерсона—Хассельблаха:

$$\ln y = pH - pK, \quad (16)$$

где y — доля диссоциированных молекул; pK — логарифм равновесной константы диссоциации.

Таблица 2.10

Лекарственные вещества, для которых зависимости скорости элиминации почками зависят от pH крови

Слабые кислоты	pK	Слабые основания	pK
Амобарбитал	7,9	d-Псевдоэфедрин	9,3
Аспирин	3,5	Амфетамин	9,8
Бензилпенициллин	2,8	Атенолол	9,6
Индометацин	4,5	Ацебутолол	9,4
Карбенциллин	2,6	Мексилетин	9,0
Салицилаты	3,5	Трициклические антидепрессанты	8–9,7
Сульфаты	4,9–7,4	Фенциклидин	9,4
Фенобарбитал	7,2	Хинин	8,4
Фуросемид	3,9	Эфедрин	9,4

Таблица 2.11

Константы ионизации некоторых препаратов

Слабые кислоты	pK	Слабые кислоты	pK	Слабые кислоты	pK
Ампициллин	2,5	Аминазин	9,3	Пиндолол	8,8
Аспирин	3,5	Бунивакаин	8,1	Пириметамин	7
Ацетазоламид	7,2	Гидралазин	7,1	Прокаин	9
Варфарин	5	Гуанетидин	11,4	Прокаинамид	9,2
Геофиллин	8,8	Дезипрамин	10,2	Промазин	9,4
Ибупрофен	4,4	Дигидрокодеин	8,8	Прометазин	9,1
Кромоллин натрия	2	Дидрокодеин	9	Псевдоэфедрин	9,8
Леводопа	2,3	Дифенгидрамин	9	Скополамин	8,1
Метилдопа	2,2	Дифеноксилат	7,1	Стрихнин	8
Метотрексат	4,8	Изопротеренол	8,6	Тербуталин	10,1
Пеницилламин	1,8	Имипрамин	9,5	Тиоридазин	9,5
Пентобарбитал	8,1	Канамицин	7,2	Фенилефрин	9,8
Пропилтиоурацил	8,3	Клонидин	8,3	Физостигмин	7,9
Салициловая кислота	3	Кодеин	8,2	Флюфеназин	8
Сульфадiazин	6,5	Кокаин	8,5	Хинидин	8,5
Сульфапиридин	8,4	Лидокаин	7,9	Хлордиазпоксид	4,6
Толбутамид	5,3	Метадон	8,4	Хлорохин	10,8
Фенитоин	8,3	Метамфетамин	10	Хлорфенирамин	9,2
Фенобарбитал	7,4	Метараминол	8,6	Циклизин	8,2
Фуросемид	3,9	Метилдофа	10,6		

Окончание табл. 2.11 на след. странице

Окончание табл. 2.11

Слабые кислоты	рК	Слабые кислоты	рК	Слабые кислоты	рК
Хлоротиазид	6,8	Метисергид	6,6		
Хлоропропамид	5	Метопролол	9,8		
Этакриновая кислота	3,5	Морфин	7,9		
Основания					
Адреналин	8,7	Альбутерол	9,3	Пилокарпин	6,9
Аллопуринол	9,4	Никотин	7,9	Эрготамин	6,3
Альпренолол	9,6	Норадреналин	8,6	Эфедрин	6,3
		Пентазоцин	9,7		

Степень ионизации ЛВ необходимо учитывать при нарушении кислотно-основного равновесия вне зависимости от причин, вызвавших это нарушение. Так, защелачивание (алкалоз) может приводить к существенному увеличению скорости элиминации кислых соединений и задержке щелочных. Напротив, ацидоз (закисление) ускоряет выведение щелочных ЛВ и вызывает задержку кислот.

2.8. Транспортные системы лекарственных веществ и химические принципы их функционирования

Большинство ЛВ в плазме крови лишь частично находится в свободном виде, остальная часть ЛВ связана с белками-переносчиками. Только для ряда ЛВ существуют специфические белки-переносчики, большинство препаратов транспортируется альбуминами (табл. 2.12), эритроцитами, неспецифическими транспортными системами.

Транспорт ЛВ — чрезвычайно важный процесс. Связанный с белком-переносчиком препарат не может взаимодействовать с эффекторными системами (в частности, рецепторами), т.е. он выполняет роль депо, а не активного действующего начала. Кроме того, различные низкомолекулярные биологически активные вещества распространяются в организме, достигая мест своего действия и органов выделения с помощью кровотока. Циркуляция транспортируемого вещества в крови создает условия для его системного действия, причем длительность этого действия часто коррелирует с продолжительностью присутствия препарата в русле крови.

Таблица 2.12

**Степень связывания (СС) ряда лекарственных веществ
с белками крови**

Препарат	СС, %	Препарат	СС, %
Амитриптилин	96,4	Оксациллин	94
Амоксициллин	18	Окситетрациклин	15
Ампициллин	20	Папаверин	87
Амфетамин	23	Парацетамол	0
Аскорбиновая кислота	24	Пириметамин	27
Ацетилсалициловая кислота	72	Прокаинамид	15
Бензилпенициллин	65	Пропанолол	93,2
Витамин Р	98	Рифампицин	85
Галоперидол	92	Стрептомицин	35,4
Гексобарбитал	70	Сульфадиметоксин	90
Гидралазин	87	Сульфазин	39
Гризеофульвин	80	Сульфаметоксазол	59
Диазепам	99	Сульфапридазин	80
Дигоксин	90	Сульфизоксазол	84
Дифенгидрамин	98,4	Тетрациклин	35,5
Доксициклин	30	Толбутамид	99
Изониазид	0	Теofilлин	50
Индометацин	90	Тиопентал	92,8
Клиндрамицин	94	Триметоприм	69,6
Клонидин	55	Феназол	0
Кодеин	29	Фенилбутазон	98
Кофеин	17	Фенитоин	89,8
Ланатозид	25	Фенобарбитал	50,7
Лидокаин	66	Хинидин	75
Линкомицин	72	Хинин	70
Метробамат	0	Хлорпромазин	95,7
Метилдофа	0	Хлорпропамид	96
Метронидазол	8,2	Цефазолин	74
Морфин	24	Цефалексан	15
Нитразепам	87	Цефалотин	65
Нитрофурантоин	74,2	Эритромицин	73,4
Оксазепам	95,7	Этамбутол	24

Транспортные функции сывороточного альбумина, о которых указывалось уже 160 лет назад (Ansell H., 1839), а также других белков плазмы и форменных элементов крови все еще изучены недостаточно, но вследствие исключительного прикладного значения привлекают все больше внимания. Данные о фармакокинетике ЛВ необходимы для разработки оптимальных схем дозирования ЛВ (пути введения; начальная, поддерживающая, курсовая дозы, интервал между дозами) и для поиска новых препаратов с желаемыми закономерностями распределения.

Анализ литературных данных показывает, что характер взаимодействия низкомолекулярных соединений с транспортными системами крови определяет их фармакологическую активность и селективное накопление в том или ином органе. Ключевая роль связывания белками плазмы лекарственных веществ при определении их фармакокинетики в организме представлена на рис. 2.23.

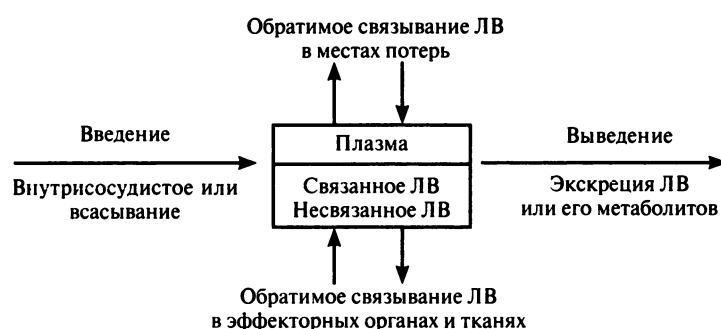


Рис. 2.23. Роль транспортных белков в фармакокинетике лекарственных веществ

2.8.1. Физико-химические аспекты комплексообразования низкомолекулярных веществ с биомacroмолекулами

Обычно взаимодействие ЛВ (лиганда) с любым белком рассматривается как обратимая реакция, подчиняющаяся закону действия масс:



где k_1 и k_2 — соответственно константы скорости ассоциации и диссоциации комплексов; A — ЛВ; P — белок. Количественно сила взаимодействия или сродство лиганда к белку выражается с помощью равновесной константы ассоциации (Ka):

$$\frac{[PA]}{[A][P]} = \frac{k_1}{k_2} = Ka.$$

Часто пользуются обратной величиной Ka — равновесной константой диссоциации Kd . Kd соответствует свободной концентрации лиганда, при которой 50% связывающих участков белка заполнено. Чем больше сродство лиганда к белку, тем больше будет Ka и меньше Kd .

В большинстве случаев концентрация ЛВ существенно ниже, чем концентрация белков крови. Так, в случае гормона роста концентрация связывающего белка составляет 1,5 мМ, а концентрация самого гормона — 0,5–2,0 нМ. Данное соотношение означает, что для уравнения (17) концентрация комплексов ЛВ с белками крови равна (в предположении об отсутствии взаимодействия между несколькими связывающими участками белка):

$$r = n \frac{Ka [A]}{1 + Ka [A]},$$

где r — количество молей связанного лиганда на моль белка;
 n — общее количество связывающих участков.

Используя это уравнение в линейной форме:

$$\frac{1}{r} = \frac{1}{n} + \frac{K_a}{n [A]}$$

или

$$r = n - \frac{r}{Ka [A]},$$

графически можно получить значения Ka и n . Однако в случае наличия кооперативного взаимодействия между различными связывающими участками эти формулы дают лишь приближенные сведения о параметрах связывания.

В образовании комплекса белка с лигандом могут принимать участие те же 4 типа нековалентных взаимодействий, что и в формировании пространственной структуры белка в водном растворе: 1) водородная связь; 2) электростатическая связь; 3) вандерваальсова связь; 4) гидрофобные взаимодействия.

Как правило, в образовании того или иного комплекса молекул-партнеров принимают участие различные виды связей; однако считают, что специфичность комплексообразования обусловлена короткодействующими вандерваальсовыми силами.

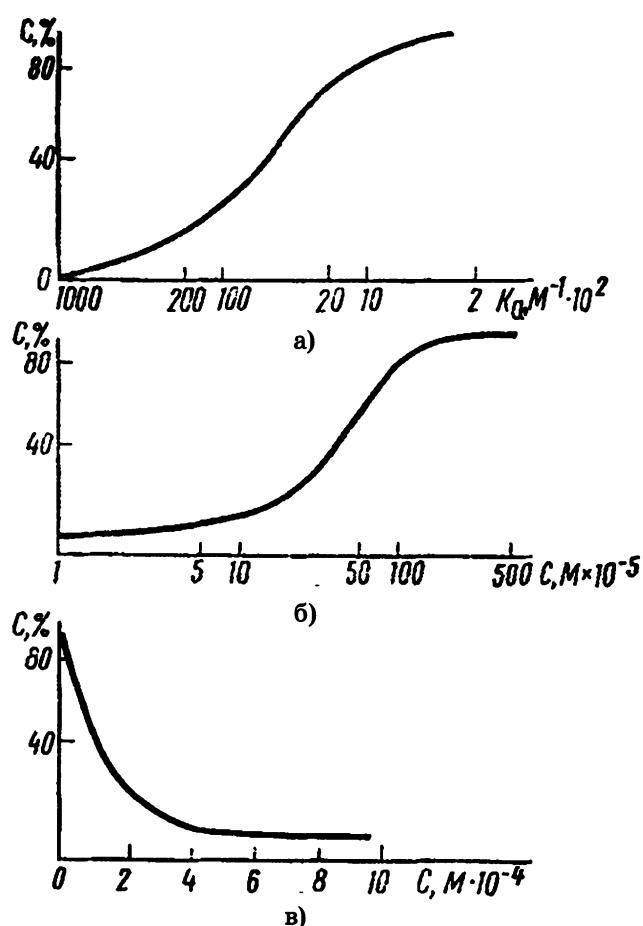


Рис. 2.24. Влияние на связывание альбумином ЛВ константы ассоциации (а), концентрации ЛВ (б), концентрации альбумина (в). С — концентрация несвязанного ЛВ

Зная величину K_a , с помощью термодинамических уравнений можно рассчитать ΔG° , а если известна зависимость K_a от температуры, — энтальпию ΔH° и энтропию ΔS° связывания. Теоретически и экспериментально показано, что основной движущей силой электростатических и гидрофобных взаимодействий является изменение

энтропии. Для определения параметров связывания лекарственных веществ с белками обычно пользуются классическими методами: равновесным диализом или ультрафильтрацией. Применение спектральных методов исследования (ЭПР, ЯМР, спектрофотометрия, инфракрасная спектроскопия, спектрополяриметрия, спектрофлуориметрия и др.) позволяет получить дополнительную информацию о молекулярных механизмах взаимодействия и динамике комплексообразования.

Величина свободной фракции ЛВ зависит от его сродства к белку-переносчику и от концентраций взаимодействующих молекул. Эта зависимость для гипотетического ЛВ молекулярной массой 300 кДа приведена на рис. 2.24. Следовательно, зная параметры связывания, объем распределения свободной фракции лекарства и общие концентрации лекарства и белка, всегда можно предсказать величину свободной, а значит, и биологически активной фракции данного ЛВ.

2.8.2. Специфические транспортные системы крови

В процессе эволюции были созданы как специфические, так и неспецифические транспортные системы крови. К первым можно отнести глобулины сыворотки, которые связывают и переносят многие эндогенные физиологически активные соединения. Тироксин, например, образует специфический комплекс с тироксинсвязывающим глобулином; кортизол, кортикостерон и прогестерон — с транскортином; тестостерон и эстрадиол — с секс-стероидсвязывающим глобулином; ионы железа — с трансферрином, меди — с церулоплазмином; гем — с гемопексином; глобин — с гаптоглобином. Гистамин проявляет значительное сродство к глобулинам, на чем основано гистаминопектическое действие сыворотки. Липопroteины (среди которых выделяют хиломикроны, пре- β -липопротеин, α - и β -липопротеины) связывают триглицериды, фосфолипиды, холестерин и жирные кислоты.

Несомненный интерес представляет взаимодействие пептидных гормонов с составными компонентами крови. Существуют 2 фракции, связывающие инсулин, которые располагаются в области трансферринов и α -глобулинов. Связь инсулина с трансферрином оказалась более прочной (в образовании этого комплекса большую роль играет сиаловая кислота), связь с оразомукоидом — более слабая, так как она распадается при голодании и изменяется при нагрузке глюкозой. Предполагается, что эта последняя форма инсулина принимает уча-

ствие в поддержании определенного уровня биологически активного инсулина, в то время как первая, связанная с трансферинем, важна для доставки инсулина к жировой ткани.

Нарушение метаболизма глюкозы при уремии объясняется образованием прочного комплекса инсулина с одним из четырех основных пептидов крови (молекулярная масса 1300). В норме этот пептид связан с сывороточным альбумином и не может ингибировать активность инсулина.

Среди других специфических транспортных систем крови необходимо упомянуть о тромбоцитах, которые имеют специфические рецепторы для серотонина. Содержание данного биогенного амина в тромбоцитах в 1000 раз превышает его концентрацию в плазме.

Таким образом, из приведенных данных следует, что связывание транспортными системами крови гормонов, витаминов и других эндогенных молекул влияет на их утилизацию в периферических тканях и создает их определенный резерв в русле крови. В то же время нужно подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования природы связей этих эндогенных физиологически активных соединений со специфическими транспортными системами крови, чтобы более глубоко и полно раскрыть биологическую сущность данного явления.

2.8.3. Сывороточный альбумин — основной представитель неспецифических транспортных систем крови

Поскольку сывороточный альбумин обладает универсальной способностью связывать практически все экзогенные и эндогенные низкомолекулярные агенты, считается, что этот белок — основной представитель неспецифических транспортных систем крови. По-видимому, это обусловлено структурными особенностями альбумина, а именно чрезвычайной способностью изменять свою конформацию и наибольшим объемом гидрофобных областей относительно объема белковой глобулы по сравнению с другими белками.

В молекуле сывороточного альбумина человека 109 катионных и 120 анионных аминокислотных остатков; при pH 7,4 альбумин имеет отрицательный заряд. Тем не менее сывороточный альбумин преимущественно связывает анионы, а не катионы. Данный феномен обусловлен следующими причинами: 1) катионные центры в отличие от анионных на поверхности альбумина окружены неполярными областями, что снижает эффективную диэлектрическую постоянную

среды и усиливает электростатические взаимодействия; 2) ОН-группы белковой цепи могут образовывать водородные связи с аминокислотными остатками, которые содержат группы COO^- и NH^+ . Из данных об энергии водородной связи и рентгеноструктурных исследований треонина вытекает, что более выгодным является образование связи $\text{OH}\cdots\text{OOC}$. Поскольку в альбумине ОН-групп недостаточно, чтобы образовывать водородные связи со всеми COO^- и NH^+ -группами, структура белка должна иметь небольшую жесткость, и NH^+ -группы остаются в относительно открытом положении, доступном для связывания отрицательно заряженных лигандов.

Считается, что при связывании лекарств с альбумином электростатические силы относительно слабы, однако они важны для сближения молекул и соответствующей их ориентации. Комплекс будет тем прочнее, чем больше будет образовываться водородных и вандерваальсовых связей различных частей лиганда с аминокислотными остатками белка, которые образуют связывающий участок. Единственная SH-группа сывороточного альбумина является донором электронов и может образовывать с различными акцепторами комплексы с переносом заряда. Факт, что ацетилсалициловая кислота по механизму трансацилирования ковалентно связывается с ϵ -аминогруппой лизина-199, свидетельствует о возможности необратимого связывания альбумином некоторых лигандов.

В связи с тем что связывание альбумином лигандов усиливается с увеличением липофильности последних, существование и важность гидрофобных взаимодействий не вызывают сомнения.

Неспецифический характер связывания лекарств альбумином не следует понимать так, будто комплексообразование не зависит от структуры лиганда. Очень часто такая зависимость имеется; иногда введение полярных групп даже усиливает сродство лиганда к альбумину, а для бензодиазепинов и триптофана взаимодействие с сывороточным альбумином стереоспецифично. Высокоспецифические комплексы характеризуются $Ka > 10^8 \text{ M}^{-1}$, и небольшие изменения в структуре лиганда приводят к уменьшению Ka на несколько порядков. Что касается сывороточного альбумина, то он связывает достаточно сильно жирные кислоты и билирубин ($Ka = 10^7\text{--}10^8 \text{ M}^{-1}$). Другие низкомолекулярные вещества, для которых определяли параметры связывания, взаимодействуют с альбумином с Ka около или ниже 10^6 M^{-1} .

Ниже перечислены ЛВ, которые при введении в организм в терапевтических дозах, более чем на 80% связываются сывороткой, содержащей физиологическую концентрацию сывороточного альбумина (табл. 2.13).

Таблица 2.13

Связывание некоторых ЛВ с альбуминами

ЛВ	Свободная фракция, %	ЛВ	Свободная фракция, %
Амитриптилин	4	Сульфипиразон	5
Варфарин	3	Тиопентал натрия	13
Дезипрамин	8	Толбутамид	1
Диазепам	1	Фенилбутазон	1
Дигитоксин	10	Фенопрофен	1
Доксициклин	7	Фенитоин	9
Имипрамин	4	Фуросемид	3
Индометацин	3	Хинидин	11
Клоксациллин	5	Хлордiazепоксид	5
Клофибрат	10	Хлорпропамид	4
Сульфадимитоксин	10	Этакриновая кислота	10

Вещества, взаимодействующие с альбумином с Ka больше 10^4 M^{-1} , вызывают структурные изменения в молекуле белка, регистрируемые чувствительными методами. Так, стероиды обуславливают следующие эффекты: разрыхление белковой матрицы в районе локализации спинового меток, при этом конформационные переходы осуществляются по аллостерическому механизму, подобно трансглобулярным переходам, наблюдавшимся при специфических воздействиях на ферменты; уменьшение микровязкости водно-белкового слоя в местах расположения иминоксильных радикалов и изменение микроокружения единственного триптофанового остатка альбумина. Методом флуоресцентных зондов обнаружено, что рентгеноконтрастные вещества (билигнон, трийотраст, эндографин) вызывают конформационные изменения сывороточного альбумина человека, которые характеризуются увеличением расстояний на 2–6 Å между каждыми двумя из 3 участков белка (триптофан, гистидин, SH-группа) и изменением микроструктуры водно-белкового слоя в районе локализации триптофанового остатка.

Конформационные перестройки альбумина выявлены также при связывании фенилбутазона, варфарина, флуфенаминовой кислоты, оксифенилбутазона, имипрамина, дезметилимипрамина, флуфеназина, иопаноата и иофеноксоата, сурамина, жирных кислот, бромсульфалеина пенициллинов, антиревматических препаратов, тироксина, наркотических анальгетиков. По всей вероятности, такие воздействия ЛВ на структуру альбумина имеют определенное значение в генезе аллергических заболеваний.

Обычно для низкомолекулярных веществ на поверхности альбумина существуют несколько или один сильносвязывающий участок ($Ka = 10^4 \div 10^6 \text{ M}^{-1}$) и множество слабосвязывающих участков ($Ka < 10^3 \text{ M}^{-1}$). Для многих анионных лигандов сильносвязывающий участок расположен вблизи триптофанового остатка. Это справедливо для тестостерона, кортизола, кло-фибрата, производных гомопиримидазола, бромсульфалеина, билигноста, трийотраста, эндографина. Считают, что связывающий участок альбумина, содержащий триптофановый остаток, состоит из 2 частей: гидрофобного «кармана» (или полости), образованного боковыми цепями неполярных аминокислотных остатков, и катионного центра, расположенного в этой полости или вблизи нее.

На основании изложенного можно сделать вывод, что каждая группа веществ имеет только ей свойственные особенности взаимодействия с альбумином. Изучение молекулярных механизмов взаимодействия лекарств с альбумином важно не только для выяснения физико-химических факторов, которые определяют распределение и выведение лекарств из организма, но и для понимания механизмов взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами. Поскольку сродство лекарств к альбумину часто коррелирует с их биологической активностью, комплекс альбумина с лекарством можно рассматривать как модель его взаимоотношений с рецептором.

2.8.4. Физиологическое значение связывания низкомолекулярных веществ с транспортными белками

Связывание ЛВ с белками в зависимости от механизма выделения лекарства может ускорить или замедлить скорость его экскреции. Если вещество выделяется только посредством фильтрации почками, то тогда связывание с белками будет увеличивать время нахождения лекарства в организме. Для веществ, которые активно секретятся почечными канальцами, но которые затем реабсорбируются, связывание с белками тоже будет замедлять скорость их выделения. Кроме того, взаимодействие с сывороточными белками должно уменьшать метаболизм ЛВ ферментативными системами печени, особенно когда константа Михаэлиса ферментов высока. Однако если ЛВ быстро метаболизируются ферментами печени или быстро и активно секретятся почками, их клиренс (отношение скорости выделения к концентрации несвязанного ЛВ) может приближаться к скорости кровотока через соответствующий орган.

Можно утверждать, что процессы экскреции веществ из организма тесно связаны с физико-химическими показателями, обуславливающими образование комплекса «ЛВ–сывороточный альбумин». При определенных условиях связывание лекарств веществ с белками или клетками крови может увеличивать скорость выделения их из организма, т.е. по механизму экскреции лекарства можно судить, являются ли белки транспортными системами или «местом потерь». С увеличением времени полупахождения лекарства в организме уменьшается вероятность первого и увеличивается вероятность второго явления. Часто, однако, вещества, которые прочно связываются с белками плазмы, также прочно связываются и с молекулами, расположенными в тканях. В таком случае время полупахождения лекарства может быть большим (несколько дней, недель или даже лет), несмотря на то что скорость их метаболизма или активной экскреции лимитируется главным образом скоростью кровотока. Поэтому нельзя быть всегда уверенным, что клиренс лекарства будет низкий, если время полупахождения его в организме велико.

В большинстве теорий физико-химических факторов, определяющих путь экскреции ЛВ из организма, в первую очередь рассматривается способность сывороточного альбумина связывать определенное ЛВ и тем самым в зависимости от количественных и качественных характеристик комплексообразования способствовать выделению вещества печенью или почками. Особенно актуальны эти вопросы для рентгеноконтрастных веществ, так как сродство их к альбумину не только пропорционально гепатотропности вещества, но и его токсичности. Введение атома хлора, брома или иода в фенолфтаleineиновый радикал усиливает тропность его к протеинам крови, и вещество избирательно выделяется с желчью. Те вещества, которые прочно связываются с белками, выделяются печенью, а те, которые слабо, — посредством почек.

Однако на основании того, что синий Эванса, несмотря на очень сильное связывание с сывороточным альбумином, выделяется в основном почками, а парааминогиппуровая кислота при образовании слабых связей с альбумином выделяется печенью, Р.К. Knoefel (1971) критически рассматривает положение о связывании низкомолекулярных веществ с плазменными белками, согласно которому комплексообразование механически определяет билиарный путь экскреции. Причиной таких противоречий, вероятно, являются недостаточные знания о динамике комплексообразования, так как большую роль в экскреции веществ играет скорость диссоциации комплекса. Кроме того, не изучен вопрос о роли конформационных изменений

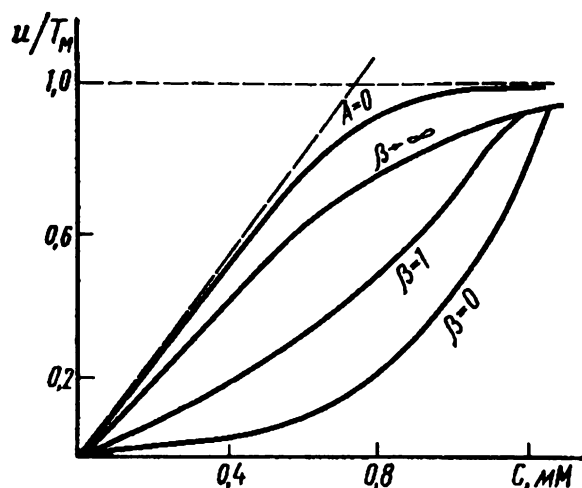


Рис. 2.25. Активная экскреция лекарств как функция концентрации их в плазме при различных скоростях диссоциации комплекса:

по оси абсцисс — концентрация лекарства в плазме; по оси ординат — отношение скорости тубулярной секреции к максимальной скорости T_m сывороточного альбумина, происходящих при связывании его с лигандами, в определении органоспецифичности веществ.

Используя простую кинетику Михаэлиса–Ментен, можно рассчитать, как белковое связывание и время жизни комплекса влияют на активную экскрецию вещества (рис. 2.25). На рисунке кривые экскреции ограничены штриховыми линиями: горизонтальной, которая отражает предел возможности экскретируемой системы (равенство скорости активной канальцевой экскреции и максимальной скорости этой экскреции T_m) и наклонной, которая указывает предел тока через систему ($u = VC$, где V — объем плазмы, протекающей через систему, а C — общая концентрация экскретируемого вещества в плазме). Если принять, что K_d для комплексов альбумин–лиганд и внутриклеточный переносчик–лиганд одинаковы (5×10^{-5} М), то получаются 3 экскреторные кривые, отражающие 3 различные скорости диссоциации комплекса сывороточный альбумин–лиганд k_2 с учетом тока крови через систему t . На рис. 2.25 использовано отношение этих величин $\beta = -k_2/t$. Возможны следующие варианты: 1) диссоциация комплекса альбумин–лиганд не происходит: $\beta = 0$; 2) время жизни комплекса

альбумин-лиганд намного превосходит время t : $\beta = 1$; 3) время жизни комплекса альбумин-лиганд равно t : $\beta \rightarrow \infty$.

Если альбумина нет, то получается кривая, которая приближается к ограничивающим штриховым линиям: $A = 0$.

Можно заключить, что независимо от времени жизни комплекса белковое связывание уменьшает количество активно секретируемого лиганда до тех пор, пока не достигается максимальная транспортная способность системы, и что в области равенства времени жизни комплекса и времени t система очень чувствительна к изменению β , т.е. соотношению t и k_2 .

Альбумин с измененным зарядом в противоположность нативному быстро исчезает из крови, поглощаясь лизосомами синусоидальных клеток печени. Можно предположить, что клетки печени каким-то образом «узнают» и активно захватывают комплексы альбумина, тем более что структура белка под воздействием низкомолекулярных агентов часто значительно изменяется.

Следует отметить, что в настоящее время нет общей теории, которая предсказывала бы свойства веществ, необходимые для их секретирования с желчью.

По-видимому, печень способна секретировать связанные с белками плазмы вещества более эффективно, чем почки (даже если вещества активно секретируются проксимальными канальцами). Одной из причин этого может быть большая длина синусоидов печени и более медленный ток крови через них. Эндотелиальная выстилка синусоидов печени образует межклеточные и трансэндотелиальные люки, обуславливающие самую высокую проницаемость микрососудов печени по сравнению со всеми другими органами. Белковое связывание имеет решающее значение для клубочковой фильтрации в почках; вероятно, и почечная секреция уменьшается для веществ с большим белковым связыванием.

С другой стороны, нет доказательств, что только связанное с белком вещество выделяется печенью. Можно полагать, что физико-химические свойства, повышающие белковосвязывающую способность ЛВ, увеличивают также печеночную секрецию.

Поскольку полярные вещества не могут проникать через липидный слой биомембран, логично предположить существование в секреторных клетках печени и почек специальных белков-переносчиков.

Такие транспортные системы еще не идентифицированы, однако С. Cornelius et al. (1967) показали, что бромсульфталейн связывается с плазматическими мембранами печени *in vitro*, а вещества, кото-

рые конкурируют с данной краской при выделении печенью *in vivo*, ингибируют связывание бромсульфалеина с клеточной мембраной *in vitro*. В связи с этим интересно отметить, что эти же вещества, а именно иодипамид, индоциановый зеленый, флависпидовая кислота находятся в конкурентных взаимоотношениях при связывании с сывороточным альбумином. Очевидно, альбумин имеет некоторое сходство с белками-переносчиками и может рассматриваться как модель таковых.

Говоря о внутриклеточном транспорте, придают большое значение Y- и Z-белкам. Данные белки обнаружены в цитоплазме клеток печени, почек, кишечника, миокарда, жировой ткани и поперечно-полосатых мышц. Y-белок, или, как его еще называют, лигандин, имеет молекулярную массу 46 000, константу седиментации 3,5.S и, вероятно, состоит из двух субъединиц. Z-белок, в отличие от Y-белка, — кислый белок с молекулярной массой 12 000. В то время как во вторичной структуре Y-белка в основном преобладает α -спираль, в Z-белок — β -форма. Эти белки связывают большое количество различных соединений: билирубин, жирные кислоты, тироксин, стероиды, канцерогены, пенициллин, бромсульфалеин, индоциановый зеленый, холецистографические вещества.

Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что роль лигандина в процессах экскреции лекарственных веществ с желчью заключается в их связывании в печеночной клетке и определении уровня их внутриклеточной аккумуляции.

Еще один важный аспект, связанный с взаимодействием низкомолекулярных соединений с транспортными белками, — это регуляция последними физиологической активности лекарственных веществ. Связывание альбумином биологически активных веществ приводит к изменению их действия, при этом предотвращаются большие колебания между неэффективными и токсическими уровнями лекарств.

В результате многочисленных исследований Н. Bennhold (1966) пришел к выводу, что необходимо специально выделять существование «транспортных» болезней — заболеваний, при которых недостаточность одного или нескольких переносчиков играет решающую патогенетическую роль; другой причиной «транспортной» болезни может быть введение в кровоток некоторых экзогенных веществ, способных вступать в соперничество за занятие зоны связывания на альбумине.

На важность связывания ЛВ с альбумином указывает уже то, что побочные реакции при введении преднизолона, фенитоина и диазепама чаще встречаются у пациентов с гипоальбуминемией.

Особое значение имеют возможные конкурентные взаимоотношения низкомолекулярных веществ при их связывании с белками. Вещества, сходные по своему химическому строению, обычно имеют идентичные участки связывания, и присоединение одного из них по механизму конкурентного ингибирования уменьшает связывание другого. Если вещества связываются в разных участках макромолекулы, то одно вещество аллостерически может увеличить или уменьшить взаимодействие другого.

Вытеснение связанного с альбумином ЛВ может привести к нежелательным эффектам, так как активная несвязанная фракция ЛВ может удвоиться или утроиться. Так, описано наступление тяжелых геморрагических явлений у больных, которых лечили антикоагулянтном варфарином, при введении фенилбутазона или оксифенилбутазона, вытесняющих варфарин и таким образом сильно повышающих его антикоагулянтное действие. К подобным эффектам вытеснения варфарина и других взаимодействующих с альбумином антикоагулянтов, могут привести клофибрат, этакриновая кислота, трихлоруксусная кислота (метаболит хлоралгидрата), мефенаминовая и налидиксовая кислоты. Вытеснение толбутамида фенилбутазоном, сульфеназином, салицилином может вызвать гипогликемию.

В потенцировании действия одного ЛВ другим играют роль, по-видимому, не только отмечаемые эффекты, но и уменьшение метаболизма веществ в микросомах печени; возможно, существует интерференция и в процессах экскреции. Изменения в распределении и выделении одного ЛВ при его вытеснении другим представлены на рис. 2.26. В результате вытеснения концентрация вещества в интерстициальной жидкости и внутри клеток возрастает, клубочковая фильтрация увеличивается, а метаболизм и активная секреция вытесняемого ЛВ уменьшаются.

Изучение взаимодействия транспортных белков с лекарствами *in vitro* дает ценную информацию о количественных и качественных характеристиках связывания. Но при перенесении в клинику результатов, полученных в эксперименте, необходимо всегда помнить, что объемы распределения связанных и несвязанных фракций лекарства могут быть различны. Кроме того, поскольку исследования часто проводятся с использованием сывороточного альбумина, полученного от разных видов животных, нужно помнить, что этот белок из сыворотки животных отличается по своей связывающей способности от человеческого. Нельзя не учитывать гетерогенности препаратов альбумина, которая может быть обусловлена «функциональным старением» и генетическими особенностями. Причем связывающая способность альбумина может меняться при некоторых заболеваниях.

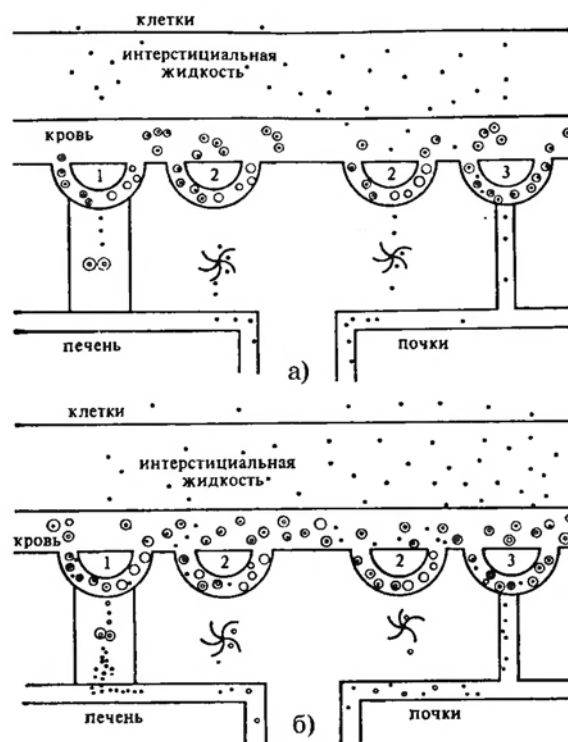


Рис. 2.26. Схема экскреции одного ЛВ в печени и почках до (а) и после (б) его вытеснения из связи с плазмы другим ЛВ:
 • — вытесняемое ЛВ; О — вытесняющее ЛВ; 1 — метаболитическая клетка; 2 — секреторная клетка; 3 — клубочек

Естественно, что при вытеснении низкомолекулярных веществ или при насыщении ими связывающей способности альбумина они могут взаимодействовать с другими компонентами крови. Однако детального анализа в этом отношении не проводилось. Для некоторых соединений билирубина, дифенилгидантоина показано, что при заполнении связывающих участков альбумина эти агенты взаимодействуют с эритроцитами.

Эритроциты, так же как и сывороточный альбумин, обладают огромной связывающей емкостью для липофильных низкомолекулярных соединений, поэтому и связывание ЛВ эритроцитами также сильно должно влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику.

В заключение отметим, что если эндогенные физиологически активные вещества могут вступать во взаимодействие как со специфическими, так и неспецифическими транспортными системами, то экзогенные ЛВ связываются в основном неспецифическими транспортными системами.

Для получения полной информации о характере транспорта низкомолекулярных соединений системой крови необходимо исследовать их взаимодействие со всеми составными ее компонентами, но в первую очередь следует обращать внимание на их связывание с альбуминами и эритроцитами как основными неспецифическими транспортными системами крови.

2.9. Многократное введение лекарственного вещества. Фармакокинетическая оптимизация терапии

До настоящего времени мы предполагали, что ЛВ вводится в организм человека или экспериментального животного однократно. Однако в реальных условиях может потребоваться длительная терапия, т.е. возникнет необходимость многократного введения ЛВ. При многократном введении ЛВ может наблюдаться индукция/ингибирование ферментов, метаболизирующих ЛВ, что приводит к изменению скорости элиминации ЛВ. Чаще всего это касается антигипертензивных ЛВ, в том числе диуретиков и антиангинальных средств, противоэпилептических и противопаркинсонических препаратов, противомикробных средств.

Даже если параметры метаболизма ЛВ не изменяются, очень важно подобрать кратность введения ЛВ и его дозировку с тем, чтобы концентрация ЛВ в любой момент времени находилась в терапевтическом диапазоне (рис. 2.27). При этом слишком частое введение ЛВ или назначение чрезмерно больших доз приводит к избыточному накоплению ЛВ в организме, в результате концентрация ЛВ превышает минимальную токсическую и развиваются токсические осложнения терапии. Если ЛВ назначается слишком редко или в чрезвычайно малых дозах, то между введениями ЛВ его концентрация становится меньше минимальной терапевтической, т.е. ЛВ не действует, что приводит к снижению эффективности терапии.

Подбор режима введения и дозировки ЛВ с целью повышения эффективности терапии и снижения числа побочных эффектов называется *оптимизацией терапии*. В простейшем случае требуется, чтобы во все время терапии концентрация ЛВ находилась в терапевтическом диапазоне: превышала минимальную терапевтическую и была

ниже минимальной токсической. В общем случае можно потребовать минимизации/максимизации площади под фармакокинетической кривой, минимизацией суммарной введенной дозы ЛВ (для снижения стоимости лечения) и т.п.

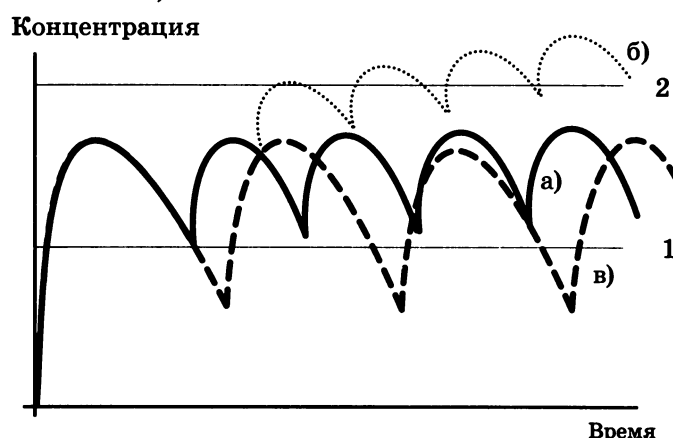


Рис. 2.27. Различные варианты изменения концентрации ЛВ в организме:

а — оптимальное изменение; б — кумуляция ЛВ; в — введение ЛВ в низкой дозе или редкое введение ЛВ; 1 — минимальная терапевтическая концентрация; 2 — минимальная токсическая концентрация

Наиболее целесообразно проведение фармакокинетической оптимизации лечения в следующих случаях:

1. У больных в тяжелом состоянии, когда терапевтический эффект может быть достигнут только за счет применения максимальных дозировок препаратов. В этом случае значительно сужается терапевтический диапазон и увеличивается вероятность проявления побочного действия лекарственных препаратов. В первую очередь это относится к цитостатикам и антибиотикам.
2. Купирование острых состояний. При этом вначале препараты вводятся в ударных (максимально допустимых) дозах, а затем проводится длительная поддерживающая терапия. К таким препаратам относятся: сердечные гликозиды, бронхолитики, гормоны, антиконвульсанты.
3. Использование препаратов, передозировка которых сопровождается угнетением жизненно важных центров — сосудодвигательного и дыхательного (средства для наркоза).

4. Длительное использование ЛВ, особенно на фоне тяжелых органических заболеваний. При этом следует отметить, что длительное назначение лекарственных препаратов может приводить к изменению их биотрансформации и кумуляции ЛВ и их метаболитов в организме. В этом случае речь идет об антигипертензивных, в том числе диуретиках, и антиангинальных средствах, противоэпилептических и противопаркинсонических препаратах, противомикробных средствах.

Для корректной фармакокинетической оптимизации лечения при первом приеме лекарственного препарата проводят определение индивидуальных фармакокинетических параметров. Если лекарственный препарат применяется длительно, то для определения индивидуальных фармакокинетических параметров его прием отменяется на несколько дней. Длительность отмены ЛВ определяется его средним временем полувыведения (справочная величина): если бы индивидуальное время полувыведения соответствовало среднему, то за время отмены должно было быть выведено количество препарата, вдвое превышающее его последнюю дозу. Возможно экспериментальное определение времени отмены: препарат отменяется до тех пор, пока он не перестает обнаруживаться в исследуемой ткани.

При первом введении препарата могут решаться следующие вопросы:

- выбор фармакокинетической модели;
- определение индивидуальных фармакокинетических параметров;
- следует заметить, что выбор фармакокинетической модели требует большего числа экспериментальных данных, чем задача определения индивидуальных фармакокинетических параметров в рамках заданной фармакокинетической модели. Показано, что для многих лекарственных препаратов достаточно однократного определения основных фармакокинетических параметров, которые могут быть в дальнейшем успешно использованы для длительной фармакокинетической коррекции лечения. Это связано с тем, что в течение длительного времени (не менее 1 года) эти параметры практически не изменяются. Для большинства антибиотиков фармакокинетические параметры приблизительно одинаковы у всех людей без нарушения функций печени и почек.

Рассмотрим некоторые практические вопросы фармакокинетической оптимизации лечения.

На рис. 2.28 представлена фармакокинетическая зависимость концентрации ЛВ от введенной дозы для однокамерной модели со всасыванием. Как следует из рисунка, при увеличении введенной дозы ЛВ возрастает его концентрация в камере. При этом важным свойством линейных фармакокинетических моделей является линейная связь между дозой ЛВ и его максимальной концентрацией в камере. Следовательно, увеличивая или уменьшая дозу введенного лекарственного препарата, можно повысить или снизить его концентрацию в камере. В соответствии с этим подбирают первую дозу вводимого препарата. Вторая доза препарата подбирается так, чтобы концентрация препарата в камере никогда не была меньше минимальной терапевтической (рис. 2.29). При этом легче всего подобрать режимы введения фармакологического препарата с помощью ЭВМ. Аналогичным образом подбираются третья, четвертая и т.д. дозы.

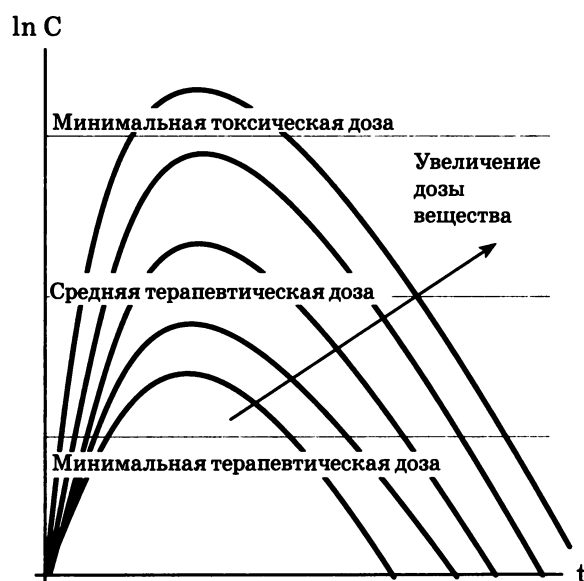


Рис. 2.28. Фармакокинетическая зависимость концентрации

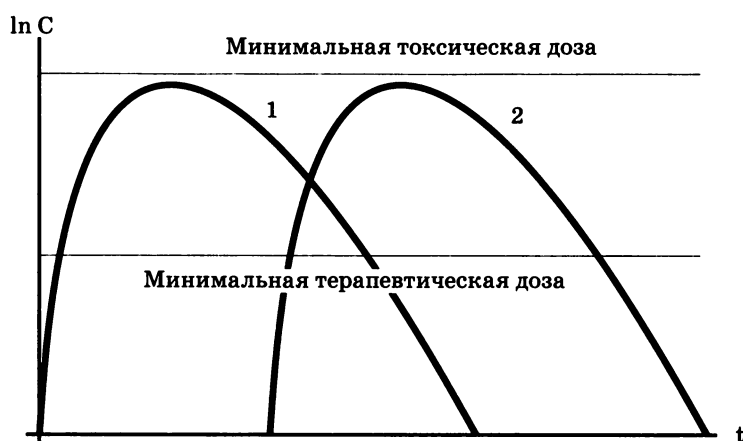


Рис. 2.29. Схема повторного назначения лекарственного препарата (однокамерная модель со всасыванием):
1 и 2 — номера введения

Следует заметить, что увеличение числа введений лекарственного вещества позволяет более плавно изменять его концентрацию в камере и увеличить суммарное время действия препарата (рис. 2.30). Как правило, постепенное изменение концентрации ЛВ в камере позволяет уменьшить вероятность возникновения осложнений и приводит к более быстрому достижению терапевтического эффекта.

Следует заметить, что стремление поддерживать концентрацию ЛВ на постоянном уровне в пределах терапевтического диапазона основано на результатах опытов *in vitro*. В клеточной культуре антибиотики тормозят рост микроорганизмов и не препятствуют росту культуры в узком диапазоне концентраций. Уменьшение концентрации ниже определенного уровня приводит к росту микроорганизмов, увеличение концентрации — к гибели клеточной культуры. При этом в узком диапазоне доз увеличение концентрации антибиотиков приводит к более эффективному торможению роста микроорганизмов.



Рис. 2.30. Изменение концентрации лекарственного вещества в камере при различных режимах введения (однокамерная модель со всасыванием)

Одна из основных задач фармакокинетической оптимизации лечения — подбор интервалов между введениями ЛВ при его курсовом назначении. Интервалы между введениями лекарственного препарата (Δt) зависят от времени его полувыведения ($\tau_{1/2}$) и от предполагаемой интенсивности проводимой терапии. Как было показано выше, если $\Delta t = \tau_{1/2}$, то за время между приемами лекарственного препарата его концентрация в крови уменьшится вдвое. Если $\Delta t = 2^m \tau_{1/2}$, то за время между приемами лекарственного препарата его концентрация в крови уменьшится в m раз.

Выбор $\Delta t < \tau_{1/2}$ обеспечивает поддержание концентрации ЛВ на максимально высоком уровне. Столь часто антибактериальные препараты назначают при проведении интенсивной терапии. Данный режим чрезвычайно опасен развитием токсических осложнений из-за кумулятивных эффектов лекарственных средств. Поэтому чаще всего ЛВ назначают в режиме:

$$1-2\tau_{1/2} \leq \Delta t \leq 3-4\tau_{1/2}. \quad (18)$$

Данный режим позволяет поддерживать концентрацию ЛВ в терапевтическом диапазоне с минимальным риском развития токсических осложнений. Более редкое назначение лекарств обычно приводит к тому, что концентрация ЛВ становится меньше минимальной терапевтической и перестает проявляться их терапевтическое воздействие.

Проведем, к примеру, фармакокинетическую оптимизацию назначения ампициллина натрия ($\tau_{1/2} = 1$ ч). Следовательно, интервал $\Delta t = 2^2 \tau_{1/2} = 4$ ч (введение 8 раз в день) предназначен для интенсивной терапии тяжелых инфекций, а интервал $\Delta t = 2^3 \tau_{1/2} = 8$ ч (введение 4 раза в день) — для терапии инфекционных заболеваний средней тяжести.

Глава 3

Биохимическая фармакология холинергической системы

3.1. Ацетилхолин — медиатор нервной системы

История открытия ацетилхолина (АХ) как нейромедиатора восходит ко 2-й половине XIX в., когда в связи с развитием экспериментальной физиологии был установлен ряд закономерностей в функционировании периферической нервной системы, в особенности ее вегетативного отдела. Так, в 1869 г. было показано, что экзогенное вещество мускарина может воспроизводить эффекты стимуляции *n. vagus*, а алкалоид красавки атропин способен ингибировать как действие мускарина, так и эффекты непосредственной стимуляции блуждающего нерва. В 1905 г. аналогичные закономерности были обнаружены в отношении нервно-мышечной передачи для никотина и кураре.

О существовании ацетилхолина в организме и тем более о его роли в то время даже не подозревали. Открытие фармакологической активности АХ связано с работами, проводимыми над надпочечниками. В 1900 г. было обнаружено, что после удаления из экстрактов надпочечников адреналина, экстракты не только теряли способность повышать артериальное давление (АД) у экспериментальных животных, но даже, наоборот, снижали его. Исследователи поначалу приписали этот эффект холину, однако позднее предположили, что в экстрактах должно содержаться вещество, более активное, чем холин. При исследовании производных холина было выявлено, что его ацетилирование приводит к увеличению способности соединения снижать АД более чем в 100 000 раз. Этот результат позволил предположить, что АХ присутствует в тканях, хотя его физиологическая роль так и оставалась неясной.

Г.Х. Дейл, изучая фармакологическую активность АХ, в 1914 г. установил, что его эффекты схожи с действием мускарина (ядовитого вещества, содержащегося в грибах *Amanita muscaria*) и никотина (алкалоида, получаемого из листьев табака). Мускариноподобное действие проявлялось в снижении артериального давления и эффектах, аналогичных эффектам возбуждения парасимпатической нервной системы на внутренние органы, и блокировалось атропином, ядовитым алкалоидом, содержащимся в паслене. Введение на фоне атропина больших доз АХ вызывало появление эффектов, схожих с действием никотина, а именно: возбуждение всех автономных ганглиев, возбуждение скелетных мышц и стимуляцию секреции надпочечниками адреналина. Возбуждение симпатических ганглиев и секреция адреналина приводили к повышению АД.

Идея о существовании особых химических веществ, способствующих передаче сигнала в межнейронных и нервно-мышечных синапсах, возникла несколько позже. Выдвинул эту идею О. Леви, который в 1921 г. экспериментально показал, что стимуляция вагосимпатического ствола изолированного сердца лягушки вызывает выделение в канюлю вещества, уменьшающего частоту сокращений второго изолированного сердца, присоединенного к этой канюле. Это вещество сначала получило название «вагусное», впоследствии было установлено, что им является АХ.

Несколько позднее, в 1930 г., Дейл доказал, что АХ является также медиатором межнейронной передачи в автономных ганглиях.

С. В. Аничков в 1946 г. предложил классификацию синапсов, в которых медиатором является АХ, и разделил их в соответствии с избирательной чувствительностью к мускарину и никотину на м- и н-реактивные. К тому времени уже была доказана холинергическая природа передачи во многих периферических синапсах.

К м-реактивным были отнесены синапсы в области:

- окончаний всех парасимпатических постганглионарных нервов;
- симпатических окончаний, иннервирующих потовые железы.

К н-реактивным отнесены синапсы в области:

- окончаний всех преганглионарных волокон;
- окончаний симпатических нервов, идущих к хромоаффинным клеткам надпочечников (они имеют то же эмбриологическое происхождение, что и симпатические постганглионарные нейроны);
- окончаний двигательных нервов поперечно-полосатых мышц.

Позже было показано, что АХ осуществляет межнейронный контакт в некоторых образованиях ЦНС, которые также можно подразделить на м- и н-реактивные.

3.2. Функционирование холинергического синапса

По способу передачи сигнала холинергические межнейронные и нервно-мышечные синапсы принципиально не отличаются от синапсов, в которых медиаторами служат моноамины (норадреналин, дофамин, серотонин), и включают следующие основные этапы:

- 1) захват предшественников медиатора нервными окончаниями;
- 2) синтез медиатора в нервных окончаниях;
- 3) депонирование медиатора и хранение его в везикулах;
- 4) деградация избытка медиатора в нервных окончаниях;
- 5) деполяризация пресинаптического окончания распространяющимся потенциалом действия;
- 6) вход Ca^{2+} в ответ на деполяризацию пресинаптической мембраны;
- 7) высвобождение квантовых количеств медиатора в синаптическую щель;
- 8) диффузия медиатора к постсинаптическим рецепторам;
- 9) взаимодействие медиатора с постсинаптическими и пресинаптическими рецепторами и формирование ответа на эффекторных клетках;
- 10) инактивация медиатора в синаптической щели;
- 11) обратный захват медиатора или продуктов его деградации пресинаптическими окончаниями.

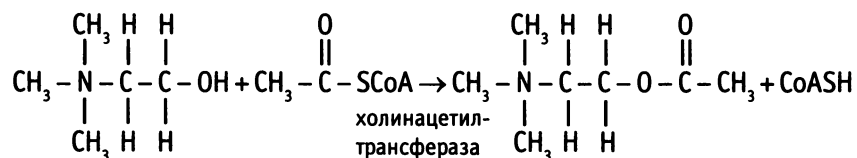
В холинергических синапсах наиболее полно изучены и фармакологически регулируются стадии захвата предшественника (холина), синтеза и высвобождения АХ, обратного захвата продуктов деградации медиатора и взаимодействия его с рецепторами. Фармакологические вещества, регулирующие пресинаптические процессы, а также деградацию АХ в синаптической щели, образуют группу не прямых холинергических средств. Фармакологические вещества, взаимодействующие непосредственно с рецепторами, образуют группу прямых холинергических средств, разделяющуюся на вещества, активирующие рецепторы и воспроизводящие действие на них АХ (холиномиметики), и вещества, ингибирующие рецепторы и препятствующие взаимодействию их с АХ (холиноблокаторы).

3.2.1. Синтез и высвобождение АХ

АХ синтезируется в окончаниях холинергических нейронов из спирта холина, который захватывается нервными окончаниями с помощью двух транспортных систем. Транспортные белки одной системы обладают низким сродством к холину ($K_m = 10^{-4}$ М) и не имеют топографической связи с холинергическими нейронами, они присутствуют во всех типах клеток и служат для транспорта холина, необходимого для синтеза фосфолипидов мембран — фосфатидилхолина (лецитина). Это так называемая система экстранейронального захвата. Вторая система захвата топографически связана с окончаниями холинергических нейронов и обладает высоким сродством к холину ($K_m = 10^{-6}$ М), что позволяет эффективно захватывать предшественник из синаптической щели.

Концентрация холина в плазме крови и интерстициальной жидкости составляет 10^{-5} М, однако непосредственно вблизи окончания вследствие гидролиза АХ ацетилхолинэстеразой (АХЭ) постсинаптической мембраны концентрация холина возрастает до 10^{-3} М. Наличие двух транспортных систем приводит к тому, что примерно 50% холина из синаптической щели захватывается обратно нервным окончанием.

Свободный холин внутри нервного окончания ацетируется цитозольным ферментом холинацетилтрансферазой. Донором ацетильных групп является ацетилкоэнзим А (ацетил-СoА):



Ацетил-СoА — конечный продукт гликолиза, он образуется в митохондриях при окислительном декарбоксилировании пирувата, и его концентрация в цитоплазме нервного окончания достаточно высока, чтобы обеспечить ацетилирование холина.

Холинацетилтрансфераза — белок с молекулярной массой 65 кД, который может быть растворен в цитоплазме или в разной степени связан с мембранами внутриклеточных структур. Фермент синтезируется в теле нейрона и передается в нервное окончание системой быстрого аксонального транспорта со скоростью 190 мм/сут (показано на *n. vagus* кролика). Время полужизни фермента велико — около 20 сут.

Поскольку холинацетилтрансфераза и ацетил-СоА присутствуют в нервном окончании в избыточном количестве, фактором, лимитирующим синтез АХ, является концентрация холина. Поэтому скорость синтеза АХ в нервном окончании возрастает по мере гидролиза медиатора в синаптической щели.

Большая часть АХ «упаковывается» в везикулы, где его концентрация очень высока и достигает 100 мМ. АХ депонируется путем активного транспорта. Для этого в мембране везикулы существует специальный спиралеобразный белок-переносчик, который делает в мембране 12 витков. Подобные белки существуют в мембранах везикул и на пресинаптических мембранах во всех синапсах, в которых медиаторами являются моноамины. Депонирование АХ осуществляется за счет высокого электрохимического градиента протонов, который существует по обе стороны мембраны везикулы. Высокая концентрация протонов внутри везикулы обеспечивается работой H^+ -АТФазы. Белок-переносчик обменивает протоны на молекулы АХ. Известен ингибитор этого белка — это *везамикол*, применение которого в эксперименте вызывает блок холинергического синапса.

Помимо медиатора, в везикулах содержится большое количество аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), молярное соотношение которой с содержанием АХ равно 1:5.

Несвязавшийся везикулами АХ подвергается внутри нервного окончания гидролизу холинэстеразой. Свободный АХ частично может диффундировать в синаптическую щель. Однако основной механизм выделения АХ, который приводит к формированию постсинаптического потенциала действия, — экзоцитоз, при котором мембрана везикулы на какое-то время сливается с пресинаптической мембраной, раскрывается и ее содержимое выходит в синаптическую щель.

Необходимое условие для экзоцитоза — деполяризация нервного окончания. В нейроне деполяризация мембраны происходит вследствие открытия потенциалзависимых Na^+ -каналов, что вызывает открытие потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и обеспечивает вход Ca^{2+} в нервное окончание. Места прикрепления нагруженных пузырьков к внутренней стороне клеточной мембраны тесно связаны с Ca^{2+} -каналами, поэтому открытие этих каналов и поступление Ca^{2+} в клетку — сигналы для открытия везикулы.

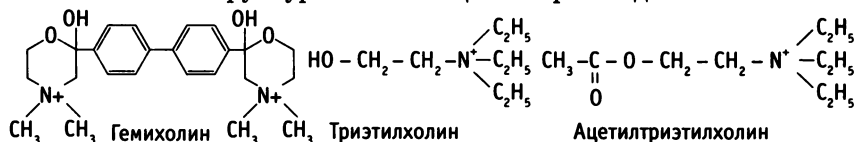
В нервно-мышечном окончании один нервный импульс приводит к высвобождению содержимого около 300 везикул, что соответствует приблизительно 3 млн молекул АХ. Мембраны везикул впоследствии «отшнуровываются», путем эндоцитоза мигрируют внутрь нервного окончания, поступают в аппарат Гольджи, где вновь образуют

пузырьки для повторного использования в качестве контейнера для медиатора. Этот цикл занимает несколько минут и контролируется как белками плазматической мембраны (*синаптотаксины*) и везикул (*синаптобrevины* и *синаптоагмины*), так и цитозольными белками. Некоторые из этих белков имеют Ca^{2+} -связывающие участки, что определяет связь экзоцитоза с поступлением Ca^{2+} в клетку. Эти белки — перспективный объект с точки зрения создания лекарств, для которых они явились бы мишенью действия. В настоящее время известны только природные токсины, инактивирующие эти белки (см. ниже).

Однако описанная схема выделения АХ в действительности не столь уж проста. Существуют данные, согласно которым из синаптических пузырьков может выходить только часть их содержимого. Показано также, что АХ может выделяться не из везикул, а выходить из цитоплазмы при помощи белков-переносчиков.

3.2.2. Фармакологическая регуляция синтеза ацетилхолина

Поскольку лимитирующей стадией в синтезе АХ является поступление холина в нервное окончание, то и действие фармакологических агентов должно быть направлено на белки систем захвата холина, главным образом нейронального. В настоящее время известны два вещества, ингибирующие транспорт предшественника медиатора в клетку, — *гемихолин* и *триэтилхолин*, которые не применяются в клинике, но используют как инструмент в экспериментальных исследованиях. По химической структуре оба эти вещества производные холина:



По механизму действия гемихолин — конкурентный ингибитор систем захвата холина, хотя при этом сам он не захватывается нервными окончаниями.

Триэтилхолин, конкурируя с АХ за системы обратного захвата, поглощается нервным окончанием, где по аналогии с холином ацетируется холинацетилтрансферазой. Образовавшийся ацетилтриэтилхолин депонируется в везикулах и выделяется в ответ на стимуляцию нерва, т.е. является «ложным» медиатором.

Гемихолин и триэтилхолин ингибируют синтез АХ во всех периферических холинергических нейронах, не влияя на проводимость

в холинергических синапсах ЦНС, так как из-за наличия в их структуре четвертичного атома азота они находятся при физиологических значениях pH в ионизированном состоянии и плохо проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Фармакологический эффект ингибиторов синтеза АХ развивается медленно и обратим, поскольку снимается холином.

3.2.3. Фармакологическая регуляция высвобождения ацетилхолина

Поскольку высвобождению АХ под действием нервного импульса предшествуют деполяризация пресинаптической мембраны и вход внеклеточного Ca^{2+} в нервное окончание, то все вещества, препятствующие деполяризации, входу Ca^{2+} и конкурирующие с Ca^{2+} за связывающие центры акцепторов, будут ингибировать высвобождение медиатора.

Местные анестетики, например *прокаин* (новокаин), будучи ингибиторами потенциалзависимых Na^+ -каналов, предотвращают деполяризацию и тем самым ингибируют высвобождение АХ. Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, неомицин), ингибируя потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, также препятствуют высвобождению АХ. Поэтому у антибиотиков группы аминогликозидов в качестве нежелательного побочного эффекта иногда наблюдается паралич скелетных мышц, который можно снять введением ионов Ca^{2+} . (Интересно, что более специфические ингибиторы Ca^{2+} -каналов, такие как *верапамил* и *нифедипин*, практически не влияют на высвобождение АХ. Отсутствие такой активности у этой группы ЛС можно объяснить гетерогенностью α -субъединиц потенциалзависимых Na^+ -каналов.)

Ингибирующим действием на экзоцитоз обладают и ионы Mg^{2+} . Внутривенное введение солей Mg^{2+} действительно приводит к ингибированию высвобождения АХ как в синапсах ЦНС, так и на периферии.

Однако действие всех вышеупомянутых ингибиторов высвобождения АХ является неизбирательным по отношению к холинергическим нервным окончаниям, так как эти агенты, блокируя деполяризацию нервного окончания и ингибируя вход Ca^{2+} , тормозят экзоцитоз во всех моноаминергических синапсах.

Избирательными ингибиторами пресинаптических мембран холинергических синапсов являются *токсин ботулинуса* и *β -бунгаротоксин*.

Токсин ботулинуса принадлежит к группе мощных бактериальных токсинов, в которую входят также столбнячный и дифтерийный ток-

сины. Это белок, продуцируемый анаэробными бациллами *Clostridium botulinum*, способными размножаться в консервированной пище. Токсин сильнодействующий: минимальная летальная доза для мыши составляет 10^{-12} г, т.е. всего несколько миллионов молекул, поэтому этот токсин является причиной чрезвычайно опасных отравлений. Он связывается исключительно с холинергическими нервными окончаниями, и, как посчитано, достаточно всего лишь нескольких молекул токсина на одно нервное окончание, чтобы вызвать полный блок синапса.

Токсин состоит из 2 субъединиц, одна из которых избирательно связывается с холинергическим нервным окончанием. С помощью ее токсин проникает в клетку, где уже вторая субъединица оказывает токсическое воздействие. Вторая субъединица содержит компоненты А–G, обладающие пептидазной активностью, поэтому способные разрушать белки, участвующие в экзоцитозе. Каждый компонент инактивирует свой белок, и таким образом токсин полностью блокирует выделение нейромедиатора.

Отравление токсином ботулинуса вызывает прогрессирующий паралич парасимпатической НС, что проявляется вначале сухостью во рту, в затруднении глотания, неясности зрения, вслед за чем развивается паралич скелетных мышц, в том числе и дыхательных. Введение антитоксина бывает эффективным только до появления симптомов отравления. Если токсин связался с нервными окончаниями, остановить его действие невозможно. Поэтому смертность при отравлении токсином ботулинуса очень высокая, в случае благоприятного исхода восстановление функций занимает несколько недель.

Локальное введение токсина ботулинуса в мышцу используют для лечения блефароспазма и других видов спастичности мышц, а также в косметологии.

β -Бунгаротоксин — белок, содержащийся в яде змей семейства кобр. Он как и токсин ботулинуса избирательно связывается с холинергическими нервными окончаниями, но активным компонентом β -бунгаротоксина является не пептидаза, а фосфолипаза, разрушающее действие которой на фосфолипиды мембран нервного окончания и везикул полностью блокирует выделение медиатора.

Некоторые вещества обладают обратным действием — они способствуют выделению АХ в синаптическую щель. К таким веществам относятся *тетраэтиламмоний* и *4-аминопиридин*. Последний наиболее сильный высвободитель медиатора, однако его действие неселективно по отношению к холинергическим синапсам: соединения, принадлежащие к группе аминопиридинов, усиливают выделение и других медиаторов. Неизбирательность действия 4-аминопиридина обусловлена

блокадой потенциалзависимых K^+ -каналов в мембране нейрона. Обычно при прохождении потенциала действия эти каналы открыты, что обеспечивает быструю реполяризацию мембраны. Блокада K^+ -каналов вызывает пролонгирование потенциала действия, что позволяет большему количеству Ca^{2+} проникнуть в нервное окончание и способствует экзоцитозу содержимого большего количества везикул.

3.2.4. Вещества, действующие в области м- и н-холинорецепторов

В эту группу фармакологических средств входят соединения, избирательно возбуждающие холинорецепторы, а именно АХ и *карбахол* (табл. 3.1), а также неселективный блокатор холинорецепторов *циклодол*.

При резорбтивном действии АХ вызывает изменение физиологических функций, аналогичное тому, которое происходит при возбуждении всех холинергических систем. Однако действие экзогенного (введенного извне) АХ не идентично действию АХ, образующегося в организме и принимающего участие в синаптической передаче возбуждения в ЦНС, вегетативных ганглиях, в холинергических синапсах на гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре и в экзокринных железах. При внутривенном введении АХ как соединения, содержащего четвертичный атом азота, плохо проникает в ЦНС, и поэтому его центральные эффекты слабо выражены. При системном действии АХ преобладают м-холиномиметические эффекты: брадикардия, расширение кровеносных сосудов, снижение АД, усиление перистальтики желудка и кишечника (возможно развитие колик и диареи); наблюдаются сокращение гладких мышц бронхов, матки, желчного и мочевого пузырей, усиление секреции пищеварительных, слезных, бронхиальных и потовых желез, сужение зрачка, спазм аккомодации и снижение внутриглазного давления.

Повышение активности симпатических ганглиев маскируется активацией парасимпатических, что можно выявить с помощью предварительного введения м-холиноблокаторов (например, атропина). На фоне атропина АХ повышает АД не только за счет усиления передачи в симпатических ганглиях, но и вследствие активации хромаффинных клеток надпочечников, продуцирующих адреналин.

АХ оказывает стимулирующее влияние на н-холинорецепторы каротидных клубочков, вызывая рефлекторное возбуждение дыхательного центра. Эти эффекты АХ проявляются при введении его в дозе 0,1–0,5 мкг/кг массы тела. Большие дозы АХ (2–5 мкг/кг) вызывают блокаду м- и н-холинорецепторов вследствие их десенситизации.

Таблица 3.1

Зависимость фармакологических свойств холиномиметиков от их химической структуры

Вещество	Химическая структура	Специфичность к рецепторам		Гидролиз холин-эстеразой
		M-	N-	
АЦЕТИЛХОЛИН		+++	+++	+++
КАРБАХОЛИН		++	+++	-
МЕХОЛИН		+++	+	+++
БЕТАМЕХОЛ		+++	-	-
МУСКАРИН		+++	-	-
ПИЛОКАРПИН		++	-	-
АЦЕКЛИДИН		+	-	+
АРЕКОЛИН		++	-	+

При внутривенном введении АХ действует до 15 мин, что обусловлено быстрым его разрушением эстеразами крови и тканей. В клинической практике может применяться карбахолин, у которого ацетильная группа заменена на карбамильную, что придает соединению устойчивость к действию гидролизующих ферментов. Применяют карбахолин при атониях кишечника, мочевого пузыря, иногда при глаукоме.

Циклодол помимо периферического оказывает и центральное холиноблокирующее действие, устраняя двигательные нарушения, связанные с поражением экстрапирамидной системы. Это ЛВ эффективно уменьшает тремор и в меньшей степени — ригидность, что позволяет использовать его при паркинсонизме и других нарушениях функций экстрапирамидной системы. При длительном применении к циклодолу возможно привыкание.

АХ — наиболее сильный агонист как м-, так и н-холинорецепторов. Особенности его химической структуры, определяющие фармакологические свойства, связаны с наличием четвертичного атома азота, несущего положительный заряд и определяющего свойства АХ как основания, и сложноэфирной группы, удаленной от атома азота на расстояние 3 Å и несущей частичный отрицательный заряд.

Соединения, имеющие четвертичную аммонийную группу, но не имеющие эфирной группы (холин), или вещества, в которых одна N-метильная группа заменена на атом водорода (третичные аммониевые соединения), обладают очень слабой холиномиметической активностью. Увеличение объема четвертичной аммонийной группы введением больших радикалов, начиная с этильного, полностью лишает вещество холиномиметической активности. Изменение длины алифатической цепи, соединяющей атом азота и сложноэфирную группу, также значительно снижает его активность. Но, несмотря на уникальность холиномиметических свойств АХ, как лекарственное средство он обладает 2 большими недостатками: 1) наличие эфирной связи делает АХ чувствительным к холинэстеразе, поэтому действие его весьма непродолжительно; 2) неизбирательность сродства АХ к м- и н-холинорецепторам. Поэтому все попытки создания лекарственных веществ путем химической модификации молекулы АХ были направлены на снижение его чувствительности к действию холинэстеразы и получению соединений, обладающих селективностью по отношению к холинорецепторам.

Замена ацетильной группы на карбамильную привела к получению карбахолина, активного по отношению к м- и н-холинорецепторам, но значительно более устойчивого к гидролизу холинэстеразой. Присоединение метильной группы к β-углероду алифатической цепи приводит к образованию *метахолина*, избирательно активирующего м-холинорецепторы, но быстро гидролизующегося холинэстеразой. Комбинация этих 2 модификаций позволила получить соединение *бетанехол*, которое избирательно стимулирует м-холинорецепторы и устойчиво к ферментативной деградации.

3.3. Фармакологическая регуляция активности м-холинорецепторов

3.3.1. Структура и функционирование м-холинорецепторов

м-Холинорецепторы — гликопротеиновые мономеры с молекулярной массой около 80 кДа. Гликозилированный остаток рецептора составляет около 25% его массы и представлен сиаловыми кислотами, N-ацетилглюкозамином, сахарами: маннозой и галактозой. Рецептор устроен по типу рецепторов, функционирующих в составе комплекса с G-белком и ферментом-эффектором. Он встроен в мембрану таким образом, что его полипептидная цепь семь раз «прошивает» толщу мембраны (рис. 3.1, а), образуя по три петли над поверхностью клетки и внутри ее. N-конец пептида находится снаружи, а С-конец — внутри клетки.

м-Холинорецепторы неоднородны как по механизму развития ответа клетки при их стимуляции, так и по чувствительности к фармакологическим агентам.

Известны 2 механизма биохимического ответа клетки, опосредованного м-холинорецепторами. В одних тканях эффекторный фермент аденилатциклаза, и первичным ответом в этих тканях на действие лиганда миметика является ингибирование фермента с последующим снижением концентрации внутриклеточного цАМФ (рис. 3.1, б). В других тканях эффекторная часть рецепторного комплекса представлена фосфолипазой С, и первичный ответ этих тканей на действие АХ — активация фосфоинозитидного обмена, сопровождающаяся повышением концентрации диацилглицерина (ДАГ) и повышением концентрации в клетке свободных ионов Ca^{2+} за счет его выхода из депо (рис. 3.1, в).

Гетерогенность м-холинорецепторов по биохимическим механизмам ответа компетентной клетки подтверждается их неодинаковым сродством к антагонистам. Наиболее полные сведения о гетерогенности м-холинорецепторов удалось получить при клонировании генов. Методом клонирования обнаружено пять типов м-холинорецепторов: m_1 , m_2 , m_3 , m_4 и m_5 . Четыре из них удалось идентифицировать функционально и фармакологически, из них наиболее хорошо изучены рецепторы m_1 , m_2 и m_3 .

m_1 -Рецепторы обнаруживаются в ЦНС (кора и гиппокамп) и на периферии: например, в париетальных клетках желудка, где посредством их стимулируется желудочная секреция.

m_2 -Рецепторы располагаются в предсердиях, они ответственны за развитие брадикардии при стимуляции *n. vagus*. Помимо этого,

m_2 -рецепторы могут располагаться в центральных и периферических синапсах на пресинаптической мембране, их активация приводит к снижению выделения АХ из нервного окончания. Эффекты активации пре- и постсинаптических m_2 -рецепторов обусловлены повышением активности K^+ -каналов и ингибированием Ca^{2+} -каналов.

m_3 -Холинорецепторы при действии агонистов стимулируют секрецию экзокринных желез и сокращение гладких мышц внутренних органов. Неиннервируемые m_3 -рецепторы располагаются в эндотелии сосудов, при их стимуляции в клетках эндотелия образуется оксид азота, который, диффундируя в гладкомышечные клетки стенки сосуда, вызывает их релаксацию.

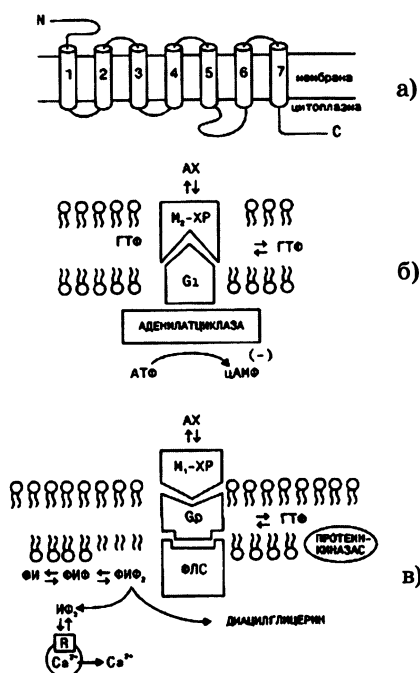


Рис. 3.1. Модель строения и функционирования м-холинорецепторов:

- а — схема строения м-холинорецепторов;
- б — модель функционирования m_2 -, m_4 - и m_5 -холинорецепторов;
- в — модель функционирования m_1 - и m_3 -холинорецепторов

Основные характеристики подтипов м-холинорецепторов приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Подтипы м-холинорецепторов и их характеристики

Характеристики	M_1 (нейрональные)	M_2 (кардиальные)	M_3 (железы и гладкие мышцы)	M_4	M_5
Преимущественная локализация	ЦНС: кора, гиппокамп Железы: желудочные, слюнные и др.	Сердце: предсердие Гладкие мышцы: ЖКТ ЦНС	Экзокринные железы Гладкие мышцы: ЖКТ, глаз Сосуды: эндотелий	ЦНС: кора, полосатое тело	ЦНС: черное тело Слюнные железы Глаз: круговая и цилиарная мышцы
Клеточный ответ	$\uparrow IP_3$, $DAГ$ Возбуждение (медленный ПД), $\uparrow$ проводимости K^+	$\downarrow$ цАМФ Ингибирование $\downarrow Ca^{2+}$ - проводимости $\uparrow K^+$ -проводимости	$\uparrow IP_3$ Стимуляция $\uparrow [Ca^{2+}]$	$\downarrow$ цАМФ Ингибирование $\downarrow Ca^{2+}$ - проводимости $\uparrow K^+$ -про- водимости	$\downarrow$ цАМФ Ингибирование $\downarrow Ca^{2+}$ - проводимости $\uparrow K^+$ -проводимости
Функциональный ответ	Возбуждение ЦНС Желудочная секреция	Брадикардия Ингибирование нейронов Центральные эффекты мускарина	$\uparrow$ секреции слюнных желез $\uparrow$ тонуса и секреции ЖКТ Спазм accommodation Вазодилатация	$\uparrow$ локомоторной функции	Неизвестно
Агонисты (селективные выделены курсивом)	АХ Карбахолин Оксотреморин <i>McNA343</i>	Как и M_1	Как и M_1	Как и M_1	Как и M_1
Антагонисты (селективные выделены курсивом)	Атропин Дицикловерин Толтеродин Оксибутирин Ипратропиум <i>Пирензепин</i> <i>Токсин мамбы</i>	Атропин Дицикловерин Толтеродин Оксибутирин Ипратропиум <i>Галламин</i>	Атропин Дицикловерин Толтеродин Оксибутирин Ипратропиум	Атропин Дицикловерин Толтеродин Оксибутирин Ипратропиум <i>Токсин мамбы</i>	Атропин Дицикловерин Толтеродин Оксибутирин Ипратропиум

В условиях постоянной длительной стимуляции м-холинорецепторов агонистами наблюдается их десенситизация, которая является одной из причин развития толерантности к этой группе ЛВ. Считают, что десенситизация протекает в несколько стадий. Вначале происходит разобщение рецептора с G-белком и эффекторным ферментом без снижения числа рецепторов на поверхности клетки. Эта стадия инициируется цАМФ-независимым фосфорилированием рецептора. Затем наблюдается удаление, или секвестрация, рецепторов с клеточной поверхности в нервное окончание. После секвестрации содержащая рецептор везикула подвергается процессингу в аппарате Гольджи, откуда возвращается обратно и встраивается в плазматическую мембрану.

3.3.2. Фармакологические вещества, действующие в области м-холинорецепторов

Вещества, действующие в области м-холинорецепторов, в зависимости от характера влияния делят на м-холиномиметики (парасимпатомиметики) и м-холиноблокаторы (парасимпатолитики). Фармакологические эффекты м-холинергических средств обусловлены особенностями функционирования м-холинорецепторов. Мускариновые рецепторы в отличие от никотиновых реагируют длительными и медленными ответами, продолжительность которых превосходит интервал между последовательными стимулами, осуществляя тем самым суммирование ответов во времени, что является исключительно важным для обеспечения равномерного управления функцией органа, например частотой сердечных сокращений.

М-холиномиметики (парасимпатомиметики)

Препараты данной группы избирательно возбуждают м-холинорецепторы постсинаптических мембран, воспроизводя тем самым эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы. Если сравнить структурные формулы м-холиномиметиков, то можно увидеть, что эти соединения схожи с АХ (см. табл. 3.1). Катионный азот в их молекулах находится на таком же расстоянии от карбонильного углерода, что обеспечивает парасимпатомиметикам взаимодействие с соответствующими центрами на м-холинорецепторе. Ответвления в углеродном мостике, вероятно, препятствуют этим соединениям взаимодействовать с н-холинорецепторами, что придает избирательную чувствительность к м-холинорецепторам.

На первый взгляд, значительно меньшее сходство по химическому строению с АХ имеется у растительного алкалоида пилокарпина. Однако, если собрать стерическую модель молекулы пилокарпина и вращать ее имидазольный и лактоновый фрагменты вокруг метильного мостика, то можно приблизить катионный азот и аналог карбонильного углерода на расстояние, близкое к расстоянию между ними в молекуле АХ.

В группу м-холиномиметиков входят алкалоиды *мускарин*, *пилокарпин* и *ареколин*, а также синтетическое вещество *ацеклидин*. Все они содержат четвертичный (мускарин) или третичный (пилокарпин, ацеклидин, ареколин) атомы азота. Хотя при физиологических значениях pH третичные амины бывают в значительной степени ионизированы (хотя и в меньшей, чем четвертичные), они легче всасываются в ЖКТ и быстрее проникают через тканевые барьеры по сравнению с четвертичными.

Введение м-холиномиметиков (например мускарина) воспроизводит эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы (табл. 3.3): наблюдаются снижение частоты сердечных сокращений, снижение сердечного выброса, что обусловлено снижением силы сокращения предсердий (желудочки, в основном, иннервируются симпатической нервной системой и поэтому мало чувствительны к действию этой группы препаратов). Происходит генерализованное расширение сосудов. Этот мускариноподобный эффект не обусловлен холинергической иннервацией, он связан с переходом в активное состояние M_3 -рецепторов эндотелия, что приводит к повышению в нем активности NO-синтазы и соответственно образованию из *l*-аргинина оксида азота. Оксид азота, являясь мощным дилататором гладких мышц, диффундирует в мышечную стенку сосудов и вызывает их расширение, что в сочетании с уменьшением работы сердца, приводит к снижению АД.

Гладкие мышцы внутренних органов под действием мускарина сокращаются (за исключением гладких мышц сосудов), что приводит к бронхоконстрикции, повышению тонуса и усилению перистальтики ЖКТ. Повышается тонус мочевого пузыря.

Экзокринная секреция также усиливается под действием мускарина. Наблюдаются потливость, слезотечение, обильное слюноотделение; увеличивается секреция бронхиальных желез. Сужение бронхов и усиление в них секреции может стать причиной затруднения дыхания.

Парасимпатическая активация разных отделов глаза выражается в повышении тонуса кольцевой мышцы радужной оболочки

и сокращении цилиарной мышцы, которая регулирует положение цилиарного тела. Сокращение цилиарной мышцы в ответ на активацию M_3 -холинорецепторов подтягивает цилиарное тело вперед и вовнутрь, ослабляя натяжение цинновых связок, фиксирующих зрачок, что позволяет ему становиться более выпуклым. Происходит спазм аккомодации, и глаз настраивается на ближнюю точку ясного видения.

Таблица 3.3

Основные эффекты возбуждения парасимпатической нервной системы, опосредованные активацией M -холинорецепторов

Орган	Подтип рецепторов	Эффект
Сердце		
синоатриальный узел	M_2	↓ частоты возбуждения
предсердия	M_2	↓ частоты сокращений
атриовентрикулярный узел	M_2	↓ проводимости, атриовентрикулярный блок
Артериолы (эндотелий)	M_3	Образование NO, расширение
Внутренние органы		
бронхи (гладкие мышцы)	M_3	сокращение
экзокринные железы	M_3	↑ секреции
желудочно-кишечный тракт:	M_3	сокращение
гладкие мышцы желудка	M_3	расслабление
сфинктеры	M_3	↑ секреции
железы	M_1	↑ секреции соляной кислоты
Мужские половые органы	M_3	эрекция
Глаз		
зрачок (круговая мышца)	M_3	сокращение
цилиарная мышца	M_3	сокращение
Слюнные железы	M_3	↑ секреции
Слёзные железы	M_3	секреции

Сокращение круговой мышцы радужной оболочки важно не только для регуляции величины зрачка в зависимости от освещенности, но и для регуляции внутриглазного давления. Внутриглазная жидкость, продуцируемая эпителиальными клетками, покрывающими цилиарное тело, оттекает по шлемовым каналам, которые проходят вблизи наружной границы радужной оболочки. В норме внутриглазное давление на 10–15 мм рт. ст. превышает атмосферное, что помогает глазу сохранять выпуклую форму. Повышение внутриглазного давления может вызвать необратимые изменения в глазу: растяжение роговицы и отслоение сетчатки.

Иногда отток внутриглазной жидкости через шлемовы каналы затруднен при расширенном зрачке, так как складки радужной оболочки закрывают угол передней камеры глаза, где проходят шлемовы каналы. В таких случаях повышение тонуса круговой мышцы приводит к увеличению угла передней камеры глаза и улучшению оттока внутриглазной жидкости.

У здоровых людей внутриглазное давление меняется незначительно, при глаукоме оно снижается.

Пилокарпин является частичным агонистом м-холинорецепторов; он в большей степени стимулирует секрецию потовых, слезных, слюнных и бронхиальных желез. У ацеклидина более выражено активирующее влияние на тонус гладких мышц ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей, мочевого пузыря. Ацеклидин обладает сильным миотическим действием.

Ареколин используется в экспериментальной фармакологии для изучения центральных м-холинергических синапсов. м-Холиномиметики, способные проникать через ГЭБ, обладают выраженными центральными эффектами, обусловленными взаимодействием, главным образом, с m_1 -холинорецепторами головного мозга. Они вызывают тремор, гипотермию, повышение локомоторной активности, положительно влияют на функцию узнавания.

Ниже приведены индивидуальные м-холиномиметики, которые применяют в клинике.

Пилокарпин (*Pilocarpine*). Применяют при глаукоме, в том числе остром приступе, нарушении трофики глаза при тромбозе центральной вены сетчатки или острой непроходимости ее артерий, атрофии зрительного нерва, кровоизлияниях в стекловидное тело, при устранении мидриатического действия атропина, гоматропина, гиосцина. А также при сухости слизистой оболочки полости рта (ксеростомии).

Ацеклидин (*Aceclidine*). Используют при атонии желудка, кишечника, мочевого пузыря; глаукоме.

М-холиноблокаторы (парасимпатолитики)

К этой группе препаратов относятся алкалоиды растений семейства пасленовых (красавка, дурман, белена) — *атропин*, *гиосцин* (*скополамин*), *платифиллин*, созданные на основе атропина *гоматропин* и *атропина метанитрат*, а также синтетические соединения — *метоцин*, *ипратропиум*, *циклопентолат*, *тропикамид*, *пирензепин*.

Большинство м-холиноблокирующих средств, поскольку они содержат третичный атом азота, ионизированы при физиологических значениях pH, но они достаточно жирорастворимы для того, чтобы хорошо всасываться в ЖКТ или из конъюнктивального мешка и проникать через ГЭБ. У некоторых синтетических соединений, например метоцина, катионная головка представлена четвертичным атомом азота, что определяет его преимущественно периферическое действие.

Все м-холиноблокаторы обладают приблизительно схожим спектром фармакологических свойств, которые можно рассмотреть на примере атропина. При введении атропина вначале наблюдается брадикардия, которая развивается вследствие его возбуждающего действия на центр *n. vagus*. Однако большие дозы атропина вызывают небольшую тахикардию (до 90 ударов в минуту) вследствие блокады m_2 -холинорецепторов предсердия. Слабая выраженность эффекта обусловлена тем, что атропин блокирует лишь парасимпатическую систему, но не возбуждает симпатическую. Действие физических нагрузок на частоту сердечных сокращений на фоне атропина не изменяется. При введении атропина АД не меняется, так как большинство кровеносных сосудов не имеет холинергической иннервации.

Атропин ингибирует секрецию слюнных, слезных, бронхиальных и потовых желез, вызывая неприятное ощущение сухости во рту и сухость кожных покровов. В небольшой степени угнетает секрецию желудка. Угнетается и перистальтика ЖКТ, хотя для этого требуются несколько большие дозы препарата. Угнетение перистальтики и секреции не бывает полным, так как эти функции контролируются не только холинергическими механизмами, но и другими регуляторами, например серотонином, гистамином, простагландинами. Более отчетливо эффект атропина проявляется при повышенной перистальтике либо при спазме кишечника (кишечной колике).

Атропин снижает тонус гладких мышц бронхов, желче- и мочевыводящих путей. Предотвращает бронхоконстрикцию при анестезии, но не снимает бронхоспазма, вызванного гистамином (например при астмоидном приступе).

Вследствие дилатации круговой мышцы радужной оболочки глаза наблюдаются расширение зрачка (мидриаз) и отсутствие зрачкового рефлекса на свет. Расслабление цилиарной мышцы приводит к параличу аккомодации (циклоплегии) и установлению глаза на дальнюю точку ясного видения. Внутриглазное давление может возрасти, что мало отражается на состоянии глаза у здорового человека, но может быть опасным для лиц, страдающих глаукомой.

Поскольку м-холиноблокаторы — третичные аммониевые соединения, они проникают через ГЭБ и оказывают центральное действие: угнетают подкорковые двигательные центры. Кроме того, обладают седативным и противорвотным действием. Однако у атропина в ЦНС выражены свойства частичного агониста м-холинорецепторов, что проявляется в возбуждении головного мозга. При действии токсических доз атропина, что возможно при случайном употреблении в пищу плодов красавки или белены, наблюдается картина острого психоза: психомоторное возбуждение, спутанность сознания, бред, галлюцинации. Нарушениям психики сопутствуют явления, обусловленные периферическим действием атропина (расширенные зрачки, сухость во рту, сухая горячая кожа).

Наблюдаемое при отравлении атропином психическое возбуждение блокируется нейролептиками (*хлорпромазином*), а периферические токсические эффекты — антихолинэстеразными средствами (*неостигмином*).

Атропин и другие м-холиноблокаторы влияют на активность экстрапирамидной системы, уменьшая тремор и ригидность у больных паркинсонизмом.

Гиосцин в отличие от атропина в малых дозах оказывает выраженный седативный эффект на ЦНС, однако в больших дозах его действие аналогично действию атропина. Центральное м-холиноблокирующее действие сильно выражено у *амизила*, что позволяло ранее использовать это ЛС в клинической практике как транквилизатор. У метоцина центральные эффекты практически не выражены.

Препараты группы м-холиноблокаторов нашли широкое применение в лечебной практике. В кардиологии их используют для лечения синусовой брадикардии в постинфарктный период, в офтальмологической практике их применяют при исследовании глазного дна и лечении воспалительных заболеваний глаза.

В анестезиологии м-холиноблокаторы являются премедикаментозными средствами для предотвращения рефлекторного бронхоспазма, снижения бронхиальной секреции и, следовательно, риска развития послеоперационной пневмонии. Они предотвращают бра-

дикардию, вызываемую некоторыми анестетиками и миорелаксантами, а также рефлекторную остановку сердца. Предпочтение в этом случае следует отдать гиосцину, вследствие его седативного действия на ЦНС.

м-Холиноблокаторы используют в качестве спазмолитических средств при проведении эндоскопических исследований, ими часто пользуются как средствами скорой помощи при печеночных, кишечных и почечных коликах, их вводят в состав бронхолитических коктейлей, используют при лечении астмы.

Их применяют как антидоты при отравлении антихолинэстеразными средствами. Селективные m_1 -холиноблокаторы могут быть использованы для снижения желудочной секреции при лечении язвенной болезни (теперь чаще используют блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы Na^+/H^+ -обмена).

м-Холиноблокаторы входят в состав таблеток от морской болезни.

Ниже приведены индивидуальные м-холиноблокаторы, которые применяют в клинике.

Атропин (*Atropine*). Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазм, желчнокаменная болезнь, спазмы кишечника и мочевыводящих путей, брадиаритмии, для предоперационной премедикации, отравление фосфоротравляющими средствами, при рентгенологических исследованиях ЖКТ, исследовании глазного дна, для создания функционального покоя при воспалительных заболеваниях и травмах глаза, бронхиальная астма, бронхит с гиперпродукцией слизи.

Гиосцина бутилбромид (*Hyoscine butylbromide*). Спастические состояния ЖКТ, желчного и мочевого тракта (почечная колика, желчная колика, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, в том числе у новорожденных), спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея, эндоскопические и функциональные диагностические исследования органов пищеварения (для расслабления гладкой мускулатуры), роды (для ускорения раскрытия шейки матки).

Дицикловерин (*Dicycloverine*). Колики (кишечная, печеночная и др.).

Ипратропия бромид (*Ipratropium bromide*). Хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, гиперпродукция мокроты, бронхообструкция на фоне простудных заболеваний.

Метопин йодид (*Metocinium iodide*). Печеночная и почечная колики, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,

хронический гастрит; в анестезиологии для снижения секреции желез, предотвращения бронхоспазма и нарушений кровообращения при раздражении *n. vagus*; в акушерстве для профилактики выкидыша, преждевременных родов.

Оксибутинин (*Oxybutynin*). Нейрогенный мочевой пузырь, идиопатическая нестабильность мочевого пузыря (с учащением мочеиспусканий, недержанием мочи, позывами к мочеиспусканию, дизурией и другими симптомами); гиперрефлексия и дисфункция детрузора; ночной энурез и нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря у детей старше 5 лет.

Пирензепин (*Pirenzepine*). Острые и хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидный гастрит, язвенные поражения ЖКТ, в том числе медикаментозные.

Платифиллин (*Platyphylline*). Спазмы гладких мышц при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной, печечной и почечной коликах, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, стенокардия, спазмы сосудов головного мозга, болевой синдром при панкреатите, панкреатическая кома, дискинезия желчевыводящих путей, рефлюкс-эзофагит, брадиаритмии, отравления ацетоном, борной кислотой, крепкими кислотами, мышьяком, резерпином, понос (императивные позывы), в офтальмологической практике — для расширения зрачка в диагностических и лечебных целях.

Прифиния бромид (*Prifinium bromide*). Тошнота и рвота при функциональных спазмах у младенцев и детей после кормления, при острых гастроэнтеритах, лихорадочных состояниях, внутричерепной гипертензии, после лучевой терапии, при непереносимости лекарственных средств, абдоминальный болевой синдром при функциональных нарушениях толстой кишки, сопровождающихся нарушением кишечной проходимости и вздутием живота, спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ психогенной природы, симптоматическая терапия органических заболеваний ЖКТ.

Тиотропия бромид (*Tiotropium bromide*). Хроническая обструктивная болезнь легких (в том числе хронический бронхит и эмфизема легких).

Толтеродин (*Tolterodine*). Гиперактивность мочевого пузыря, проявляющаяся частыми императивными позывами и/или недержанием мочи.

Тропикамид (*Tropicamide*). Диагностика в офтальмологии. Воспалительные процессы и спайки глаза.

Троспия хлорид (*Trospium chloride*). Поллакиурия, никтурия, недержание мочи негормональной и неорганической этиологии, спа-

стические нейрогенные нарушения функции мочевого пузыря, в том числе гиперрефлексия детрузора при рассеянном склерозе.

Циклопентолат (*Cyclopentolate*). Офтальмологическая диагностика (офтальмоскопия, рефрактометрия и др.), для создания мидаза при воспалительных заболеваниях переднего отдела глаза (эписклерит, склерит, кератит, иридоциклит, увеит) и в ходе предоперационной подготовки при экстракции катаракты.

3.4. Фармакологическая регуляция активности н-холинорецепторов

3.4.1. Локализация, строение и функционирование н-холинорецепторов

н-Холинорецепторы широко распространены в организме человека, так как расположены во всех нервно-мышечных и многих межнейронных синапсах.

В целом их локализацию можно определить следующим образом:

- ЦНС;
- скелетные мышцы;
- вегетативные ганглии;
- хромоаффинные клетки мозгового слоя надпочечников;
- каротидный и аортальный клубочки.

Строение и механизм функционирования н-холинорецептора изучены подробно, что стало возможным благодаря наличию удобных источников этого типа рецепторов и существованию специфических маркеров.

Объектом для выделения н-холинорецепторов в чистом виде послужил электрический орган некоторых тропических рыб, поскольку этот орган — аналог скелетной мышцы и плотность н-холинорецепторов в нем чрезвычайно высока: она достигает 10 000 на 1 мм², что соответствует 140 мг рецепторного белка на 1 кг ткани. В качестве маркера для идентификации и препаративного получения н-холинорецепторов стал α-бунгаротоксин, компонент яда змей семейства кобр. Этот нейротоксин, будучи одноцепочечным полипептидом с высоким содержанием дисульфидных связей, обладает высоким сродством и селективностью по отношению к рецептору. Наличие подобного маркера позволило выделить и достаточно подробно охарактеризовать н-холинорецепторы не только из электрических органов рыб, но и из скелетных мышц млекопитающих, позднее н-холинорецепторы были выделены и из различных отделов нервной системы млекопитающих.

н-Холинорецептор представляет собой мембранный гликопротеид, имеющий субъединичную структуру. Рецептор из электрического органа *Torpedo*, как и рецептор скелетных мышц млекопитающих, является пентамером, состоящим из субъединиц α , β , γ , δ в соотношении 2:1:1:1 соответственно. Его молекулярная масса близка к 290 кД. Определены значения молекулярной массы каждой субъединицы: α — 50,1 кД; β — 53,7 кД; γ — 56,6 кД; δ — 57,5 кД.

Соединенные воедино субъединицы образуют рецептор — асимметричный трансмембранный комплекс, выступающий на 55 Å с внешней и на 15 Å с цитоплазматической стороны мембраны, общей длиной 110 Å. В плоскости, параллельной мембране, выступающая часть рецептора представляет собой розетку диаметром 80 Å. Диаметр внутренней части рецептора 15–25 Å (рис. 3.2).

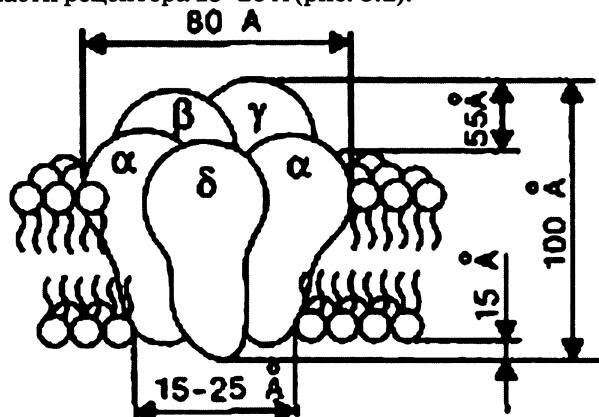


Рис. 3.2. Модель строения н-холинорецептора

Анализ первичной структуры четырех различных субъединиц н-холинорецепторов электрического органа рыб и скелетных мышц млекопитающих показал высокую степень гомологии аминокислотной последовательности. Так, н-холинорецепторы скелетных мышц человека по α -субъединице на 97% гомологичны рецепторам мышц крупного рогатого скота и на 80% — рецепторам электрического органа ската.

Опыты по реконструкции единого целого рецептора из субъединиц, выделенных из различных видов, показали, что такой рецептор способен функционировать. Исходя из этого, можно предположить, что н-холинорецепторы возникли на ранних этапах филогенеза, и структура их высоко консервативна.

Углеводная часть н-холинорецептора включает сахара маннозу, галактозу, d-глюкозу в соотношении 8:2:1 и N-ацетилглюкозамин. Гликозилирование принимает участие в формировании связывающих участков рецептора. Лишение α -субъединиц углеводной части приводит к изменению параметров связывания α -бунгаротоксина.

Все субъединицы рецептора имеют ориентацию, перпендикулярную плоскости мембраны. Полипептидная цепь каждой из субъединиц «прошивает» мембрану 4 раза, при этом фрагменты цепи, находящиеся в мембране, находятся в виде α -спиралей (M1, M2, M3, M4), которые составляют 34% субъединиц. α -Спирали, группируясь вокруг центра, формируют трансмембранный канал диаметром около 6,5 Å, проницаемый для ионов Na^+ и K^+ . Отсюда следует, что ионный канал формируют как минимум 20 трансмембранных α -спиральных фрагментов, которые окружают центральную пору. Одна из спиралей (M2) каждой из пяти субъединиц непосредственно участвует в формировании внутренней стенки ионного канала. Эти участки выходят внутрь канала, закрывая его в неактивном состоянии, и изменяют положение при активации рецептора, что приводит к открытию канала.

Опыты, в которых вызывали точечный мутагенез (т.е. замену одного аминокислотного остатка в спирали M2), показали, что канал из катион-селективного (т.е. с возбуждающим эффектом на мембрану) может стать анион-селективным (т.е. со стабилизирующим действием, например как ГАМК-рецептор или глициновый рецептор). Мутации в других точках могут вовсе лишить канал способности активироваться.

Подводя итог, можно сказать, что н-холинорецептор является типичным примером рецептора-канала, к каким относятся рецепторы γ -аминомасляной кислоты или глицина (их первичная структура высоко гомологична первичной структуре никотинового холинорецептора).

α -Субъединицы н-холинорецептора являются локусами, связывающими как АХ, так и α -бунгаротоксин. Таким образом, один рецептор связывает 2 молекулы медиатора. Связывание АХ на α -субъединицах происходит по двум центрам: анионному, вступающему в электростатическое взаимодействие с катионной головкой АХ, и эстерофильному, образующему диполь-дипольную и водородные связи с карбонильным углеродом. Связывающие участки расположены в области N-конца α -субъединиц на границе с соседними субъединицами γ и δ , и для нормального функционирования рецептора необходимы все 5 субъединиц.

При взаимодействии АХ с н-холинорецептором происходит активация канала, ионы Na^+ устремляются внутрь клетки, что приводит

к деполяризации постсинаптической мембраны и возбуждению эффекторной клетки (мышечной или нервной). Один импульс возбуждения соответствует открытию 8000 каналов. Взаимодействие АХ с рецептором длится около 0,1 мс, после чего медиатор диссоциирует с рецептора и гидролизует АХЭ. Канал после этого функционирует еще около 1 мс.

Активации канала предшествует фосфорилирование субъединиц β , γ и δ . В фосфорилировании субъединиц участвуют 3 фермента: цАМФ-зависимая протеинкиназа, протеинкиназа С и тирозинкиназа. Возможно, что фосфорилирование является одним из регуляторных механизмов десенситизации рецептора, которая наступает после взаимодействия его с нейромедиатором и открытия канала.

3.4.2. Гетерогенность н-холинорецепторов

Обнаружено, что н-холинорецепторы гетерогенны, поскольку неодинаково реагируют на агонисты (никотин) и антагонисты (ганглиоблокаторы и курареподобные средства). По тесту чувствительности к фармакологическим веществам можно выделить *мышечные* рецепторы нейромышечных синапсов (локализованные в скелетных мышцах, они избирательно блокируются α -бунгаротоксином и курареподобными средствами) и *ганглионарные* (локализованные в вегетативных ганглиях, хромафинных клетках надпочечников и в синокаротидной зоне, они возбуждаются малыми дозами никотина и блокируются ганглиоблокаторами).

Однако клонирование рецепторов выявило куда большее их разнообразие. Согласно этому способу идентификации рецепторы можно разделить на 3 группы: мышечные (расположены в скелетных мышцах), ганглионарные (располагаются в вегетативных ганглиях, хромафинной ткани надпочечников и в каротидном и аортальном клубочках) и рецепторы ЦНС. Гетерогенность н-холинорецепторов обусловлена как разнообразием композиционного состава субъединиц, так и наличием нескольких изоформ самих субъединиц. Обнаружено девять изоформ α - и четыре изоформы β -субъединиц (изоморфизм у γ - и δ -субъединиц не выявлен). Согласно новым данным, мышечные рецепторы взрослого человека имеют тот же состав, что и н-холинорецепторы электрического органа рыб, и относятся к типу $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$. Пентамер рецептора может быть построен только из субъединиц α и β , так основной тип ганглионарных рецепторов — это $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$, в ЦНС даже обнаружены рецепторы, состоящие только из α -субъединиц — $(\alpha 7)_5$.

Подтипы н-холинорецепторов и их характеристики

Таблица 3.4

Подтип рецепторов	Мышечные ($\alpha 1$), $\beta \delta \epsilon$	Ганглионарные ($\alpha 3$), ($\beta 4$) ₃	ЦНС	
			($\alpha 4$), ($\beta 2$) ₃	($\alpha 7$) ₃
Локализация	Нервномышечные синапсы (постсинаптические)	Автономные ганглии (постсинаптические)	Широко распространены (пре- и постсинаптические), ответственные за центральные эффекты никотина	Широко распространены (пре- и постсинаптические)
Ответ	Возбуждение, $\uparrow$ проницаемости для Na^+ и K^+	Возбуждение, $\uparrow$ проницаемости для Na^+ и K^+	Пре- и постсинаптическое возбуждение, $\uparrow$ проницаемости для Na^+ и K^+	Пре- и постсинаптическое возбуждение, $\uparrow$ проницаемости для Ca^{2+} ; активация пресинаптических приводит к увеличению выхода медиатора
Агонисты	АХ Карбахолин Суксаметоний (дитилин)	АХ Карбахолин Никотин Эпибатидин ДМПП	Никотин Эпибатидин АХ Цитизин	Эпибатидин ДМПП
Антагонисты	Тубокурарин Панкуроний Гексаметоний Атракурий Векуроний α -Бунгаротоксин α -Конотоксин	Мекамилламин Триметафан	Мекамилламин Метилаконитин -Конотоксин	Метилаконитин α -Бунгаротоксин

В ЦНС н-холинорецепторы располагаются в ядрах таламуса, частично в гипоталамусе и коре, они также имеются в гипоталамусе, гиппокампе, коре, в некоторых зонах моста и ствола продолговатого мозга. В ЦНС рецепторы могут быть локализованы на пресинаптической мембране, где они осуществляют гомотропную и гетеротропную модуляцию высвобождения нейромедиаторов. Кроме того, как и мышечные рецепторы на периферии, они могут находиться вне синапса.

Характеристики подтипов н-холинорецепторов приведены в табл. 3.4.

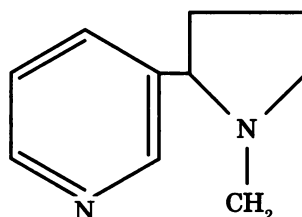
3.4.3. Фармакологические вещества, действующие в области н-холинорецепторов

Избирательная регуляция активности н-холинергического синапса сводится к регуляции активности н-холинорецепторов группой миметических средств (н-холиномиметики) и блокаторов (ганглиоблокаторы и курареподобные средства).

н-Холиномиметики

Существует несколько природных алкалоидов, обладающих способностью возбуждать ганглионарные н-холинорецепторы, т.е. рецепторы вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников и аортального и каротидного клубочков — это *никотин*, *лобелин*, *цитизин*. Из синтетических н-холиномиметиков следует назвать *тетраметиламмоний* и *диметилфенилпиперазин*.

Хотя в терапевтических целях никотин не используется, в экспериментальной фармакологии он является эталоном при изучении н-холиномиметической активности веществ. Кроме того, знание фармакологических свойств никотина важно в силу его высокой токсичности и наличия в табаке, к которому испытывает пристрастие большая часть населения.



Никотин — алкалоид, содержащийся в листьях табака. Это — имеющая щелочную реакцию бесцветная жидкость, которая на воздухе приобретает коричневую окраску и характерный запах табака. По химической структуре никотин является конденсатом пиридина и метилпирролидина. Его *d*- и *l*-изомеры обладают одинаковой активностью.

Фармакологическое действие никотина неоднозначно, поскольку, помимо того что он возбуждает симпатические и парасимпатические ганглии, никотин действует двухфазно: в малых дозах стимулирует, в больших — угнетает α -холинорецепторы, вызывая их стойкую деполяризацию. Поэтому ответ каждого органа является суммой различных, а зачастую и противоположных воздействий никотина на ту или иную функцию. Например, никотин может вызывать тахикардию вследствие стимуляции симпатических и угнетения парасимпатических ганглиев, равно как и брадикардию вследствие стимуляции парасимпатических и угнетения симпатических ганглиев. Воздействуя на рецепторы каротидного клубочка и центра продолговатого мозга, он урежает сердечный ритм и снижает АД, но в то же время, возбуждая α -холинорецепторы хромаффинной ткани надпочечников, высвобождает адреналин в кровь, что ведет к увеличению АД и тахикардии.

Периферические эффекты никотина обусловлены прежде всего стимуляцией ганглиев и хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников. В вегетативных ганглиях наблюдается преходящая стимуляция, которая при увеличении дозы никотина сменяется их стойким угнетением. В хромаффинной ткани также наблюдается двухфазное действие никотина: малые дозы усиливают выброс адреналина из хромаффинных клеток, большие дозы блокируют ответ мозгового вещества на раздражение чревного нерва.

Действие никотина на сердечно-сосудистую систему обусловлено стимуляцией симпатической нервной системы и хромаффинных клеток, и проявляется оно в тахикардии (вначале, вследствие стимуляции парасимпатических ганглиев, возможна преходящая брадикардия), повышении систолического и диастолического АД. В крови увеличивается содержание адреналина и норадреналина. Возможно развитие желудочковых экстрасистол. Повышается сердечный выброс, усиливаются работа сердца, коронарный кровоток и потребление сердцем кислорода. При склерозированных сосудах сердца коронарный кровоток под воздействием никотина не увеличивается, что становится причиной ишемии миокарда при повышенной работе сердца. Вследствие активации адреналином гликолиза и липолиза никотин повышает

уровень глюкозы и жирных кислот в крови, а также повышает агрегацию тромбоцитов, увеличивая риск тромбообразования.

Действие никотина на ЖКТ определяется активацией парасимпатических ганглиев и проявляется в повышении его тонуса и моторики. Возможно развитие колик и диареи. Стимуляция парасимпатических ганглиев также проявляется в усилении желудочной секреции, что является фактором, способствующим образованию язв, так как секреция бикарбонатов никотином угнетается. Усиливается бронхиальная секреция. Стимуляция вегетативных ганглиев сменяется их ингибированием при повышении дозы никотина.

Нервно-мышечная передача менее чувствительна к малым дозам никотина, однако при увеличении дозы также наблюдается двухфазность его действия: первоначальная стимуляция н-холинорецепторов скелетных мышц сменяется их блокадой.

Никотин хорошо проникает через ГЭБ. В ЦНС никотин взаимодействует преимущественно с рецепторами типа $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$, которые широко представлены в головном мозгу, главным образом в коре и гиппокампе. Считают, что эти рецепторы связаны с функцией узнавания. Рецепторы расположены как на пост-, так и на пресинаптической мембране, при активации их в обоих случаях возникает возбуждение.

В целом никотин возбуждает ЦНС, вызывая тремор у человека и лабораторных животных, при увеличении дозы никотина тремор может смениться судорогами. Наблюдается активация никотином дыхания вследствие непосредственной стимуляции центров продолговатого мозга и возбуждения рецепторов синокаротидной зоны. Однако при введении никотина в больших дозах стимуляция ЦНС быстро сменяется ее угнетением, что чревато параличом дыхательного центра. Угнетение дыхательного центра в сочетании с параличом дыхательных мышц и является той причиной, по которой «капля никотина убивает лошадь».

Никотин обладает выраженным анальгезирующим действием, он также повышает продукцию антидиуретического гормона и возбуждает рвотный центр триггерной зоны.

У животных никотин ускоряет обучаемость.

Никотин угнетает спинальные рефлексy, вызывая релаксацию скелетных мышц. Это вызвано стимуляцией никотином ингибиторных клеток Реншоу в передних рогах спинного мозга.

При многократном введении малых доз никотина по многим фармакологическим показателям развиваются толерантность, обусловленная десенситизацией рецепторов, и зависимость. Десенситизация

н-холинорецепторов в ЦНС имеет характерную особенность: постоянное введение никотина приводит к *увеличению* количества рецепторов. Этот эффект, противоположный действию многих агонистов, может отражать адаптацию органа к десенситизации рецепторов. Вероятнее всего, действие никотина на ЦНС отражает некий баланс между десенситизацией рецепторов (угнетение синапса) и увеличением их количества (повышение активности синапса). Возможно, именно в силу этой особенности никотина у курящих реже развиваются такие патологии, связанные с нарушением н-холинергической регуляции в ЦНС, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Тетраметиламмоний и диметилфенилпиперазин отличаются от никотина тем, что не вызывают деполяризующего блока н-холинорецепторов.

Ниже приведены индивидуальные н-холиномиметики (МНН), которые применяют в клинике.

Цитизин (Cytisine). Применяют в медицинской практике для возбуждения н-холинорецепторов синокаротидных клубочков при рефлекторной остановке дыхания, в том числе при операциях, травмах, инфекционных заболеваниях. Цитизин рефлекторно увеличивает тонус дыхательного и сосудодвигательного центров; кроме того, он непосредственно возбуждает дыхательный центр. Используется также для устранения никотиновой абстиненции в таблетках для отвыкания от курения.

Ганглиоблокаторы

В отличие от никотина ганглиоблокаторы ингибируют передачу возбуждения в ганглиях без первоначальной деполяризации (возбуждения) ганглионарных клеток. Ганглиоблокаторы связываются с активными центрами на н-холинорецепторах ганглионарного типа, чем делают мембрану не чувствительной к действию АХ. Следовательно, механизм действия ганглиоблокаторов можно определить как конкурентное ингибирование н-холинорецепторов ганглиев, мозгового слоя надпочечников и синокаротидной зоны по недеполяризующему механизму.

По химическому строению ганглиоблокаторы делятся на четвертичные аммониевые соединения (*гексаметоний, азаметоний, трепирий*) и третичные амины (*пахикарпин, пемпидин, триметафан*).

Все указанные вещества обладают схожим спектром фармакологических свойств и различаются лишь длительностью действия (от 15 мин до 8 ч).

Физиологические изменения, наступающие после блокады вегетативных ганглиев, позволяют трактовать действие этих ЛВ как фармакологическую «перерезку» симпатических и парасимпатических ганглиев. Такой генерализованный, неизбирательный эффект ограничивает применение ганглиоблокаторов.

Описание фармакологических свойств ганглиоблокаторов, на первый взгляд, представляется сложной задачей, поскольку одновременная блокада симпатических и парасимпатических ганглиев во многих случаях должна приводить к противоположным эффектам. Поэтому при прогнозировании их действия следует учитывать преимущественное влияние симпатической или парасимпатической системы на функции того либо иного органа, а также активность того или иного отдела вегетативной нервной системы на момент введения ЛВ (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Действие ганглиоблокаторов на исполнительные органы

Орган	Преимущественная иннервация (в состоянии покоя)	Действие ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическая	Дилатация, повышение скорости кровотока, гипотензия
Вены	Симпатическая	Дилатация, венозный застой
Сердце	Парасимпатическая	Тахикардия, снижение сердечного выброса
Радужная оболочка	Парасимпатическая	Мидриаз
Цилиарная мышца	Парасимпатическая	Паралич аккомодации
ЖКТ	Парасимпатическая	Снижение тонуса и перистальтики
Мочевой пузырь	Парасимпатическая	Задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическая	Снижение секреции (сухость во рту)
Потовые железы	Симпатическая	Снижение секреции (ангидроз)

При введении ганглиоблокаторов изменение частоты сердечных сокращений зависит от исходного тонуса *n. vagus*: как правило, возникает тахикардия, однако если ввести препараты этой группы на фоне присутствующей тахикардии, то может произойти снижение частоты сокращений сердца. Вследствие уменьшения венозного оттока сердечный выброс у лиц с неизменной функцией сердца снижается. У лиц с сердечной недостаточностью блокада ганглиев

часто приводит к увеличению сердечного выброса из-за снижения периферического сопротивления, уменьшения венозного оттока и давления в правом предсердии.

Введение ганглиоблокаторов на фоне гипертензии снижает сердечный выброс, ударный объем и работу левого желудочка. Вследствие блокады симпатических ганглиев АД снижается. У находящихся в горизонтальном положении людей с нормальными показателями АД, его снижение выражено слабо, однако при перемене положения на вертикальное АД может резко снизиться (ортостатическая гипотензия). Ортостатическая гипотензия длится довольно долго, что осложняет применение ганглиоблокаторов в амбулаторной практике.

Несмотря на то что общее сопротивление сосудистого русла после введения ганглиоблокаторов уменьшается, скорость кровотока и сопротивление сосудов в различных сосудистых ложах бывают неодинаковыми. Расширяются сосуды глаза, кожи (особенно на конечностях, что приводит к повышению их температуры). В скелетных мышцах кровотока не меняется. Наблюдается снижение кровотока во внутренних органах и в мозгу. Вследствие уменьшения кровотока в почках снижается клубочковая фильтрация. Действие на коронарный кровоток у ганглиоблокаторов непостоянно.

Фармакологическая блокада ганглиев приводит к уменьшению секреции в желудке и поджелудочной железе; снижается потоотделение. Со стороны глаза наблюдаются неполный мидриаз и частичный паралич аккомодации.

Снижается сократительная способность мочевого пузыря, что ведет к увеличению его объема и увеличению количества остаточной мочи. У мужчин нарушаются эректильная и эякуляторная функции.

Ганглиоблокаторы длительной и средней продолжительности можно применять для лечения гипертонической и язвенной болезней, при облитерирующем эндартрите, отеке легких, артериальной эмболии. Чаще всего в настоящее время короткодействующие блокаторы ганглиев используют в качестве лекарственных средств для создания управляемой гипотензии при операциях.

Ниже приведены индивидуальные ганглиоблокаторы, которые применяют в клинике.

Азаметония бромид (Azamethonium bromide). Гипертонический криз, отек легких и мозга, управляемая гипотензия (в анестезиологии), спазм периферических сосудов, в том числе эндартериит, эклампсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, спазм гладких мышц кишечника, желчного пузыря, бронхов, мочевыводящих путей (почечная колика), каузалгия; в урологической практике

при проведении цистоскопии у мужчин (для облегчения прохождения цистоскопа через уретру).

Трепирия йодид (Trepirium iodide). Управляемая гипотензия в анестезиологической практике, гипертонический криз; отек мозга или легких; нефропатия и эклампсия (в акушерской практике).

Триметафана камсилат (Trimetaphan camsilate). Управляемая гипотензия в анестезиологической практике.

Курареподобные средства (периферические миорелаксанты)

Такое название получила группа лекарственных средств, которые вследствие угнетения нервно-мышечной передачи, подобно яду кураре, вызывают паралич скелетных мышц.

Яд кураре представляет собой смесь алкалоидов, содержащихся в растениях семейств *Strychnos* и *Chondrodendron*. В своем составе эти алкалоиды имеют четвертичную или третичную аммонийную группу. Основным представителем алкалоидов, содержащихся в кураре, является D-тубокурарин. Начало клинического использования кураре датируется 1932 г., когда высокоочищенные фракции кураре применили для купирования столбнячных судорог и лечения спастических расстройств, позднее им пользовались как вспомогательным медикаментом при шоковой терапии психических расстройств.

Впервые кураре как средство, вызывающее мышечную релаксацию при проведении общего наркоза, было использовано Г. Гриффитсом и Э. Джонсоном в 1942 г. С той поры хирургия стала основной областью применения периферических миорелаксантов в медицинской практике. Позднее в клиническую практику ввели диметилированное производное тубокурарина, которое по миорелаксирующим свойствам превосходило предшественник в 3 раза.

По механизму образования нервно-мышечного блока периферические миорелаксанты можно разделить на недеполяризующие средства (*тубокурарин, атракурий, векуроний, мивакурий, панкуроний, пипекуроний, рокуроний, толпирезол, престонал*) и депполяризующие средства (*суксаметоний, декаметоний*).

Как правило, все недеполяризующие средства блокируют н-холинорецепторы по конкурентному типу, т.е. связываются на рецепторах с теми же центрами, с которыми взаимодействуют молекулы АХ. Однако участки связывания престонала отличаются от связывающих центров для АХ, поэтому это вещество сле-

дует рассматривать как неконкурентный ингибитор мышечных н-холинорецепторов.

Механизм блокады н-холинорецепторов курареподобными средствами в известной мере отражается на их фармакологических свойствах. У животных при введении тубокурарина развиваются вялость, двигательная заторможенность. В первую очередь на миорелаксант реагируют мелкие, быстродвигающиеся мышцы пальцев, глаз, мимические мышцы. Затем расслабляются крупные мышцы конечностей, шеи, туловища. В последнюю очередь наступает блокада межреберных мышц и диафрагмы, что может вызвать остановку дыхания, при этом возможно появление судорог, которые быстро сменяются полным параличом. Жизнь животному можно спасти, если провести искусственное дыхание, так как действие тубокурарина непродолжительное — около 20 мин. Восстановление двигательной активности мышц происходит в порядке, обратном развитию их паралича: первой начинает функционировать диафрагма, и со временем происходит полное восстановление двигательной активности всех мышц.

У человека при внутривенном введении 10–15 мг тубокурарина возникает головокружение, в теле появляется ощущение тепла, развиваются вялость челюстных мышц, затруднение фокусировки глаз, дизартрия, закрываются веки, происходит расслабление мышц гортани, среднего уха, что приводит к дисфагии и снижению слышимости низких тонов. Затем расслабляются мышцы конечностей, туловища, дыхание становится все более диафрагмальным. Скопление слюны в гортани может привести к удушью. При сохранении сознания и чувствительности становятся невозможными произвольные движения головой, туловищем, конечностями. Первыми восстанавливают двигательную активность мышцы лица и диафрагмы, затем ног, рук, плечевого пояса, туловища, глотки, кистей рук, ступней, гортани.

При введении деполяризующих миорелаксантов вначале возникает возбуждение мышц, особенно груди и туловища, которое затем сменяется их параличом. Со временем паралич распространяется на мышцы шеи, рук и ног, со стороны лицевых, мимических мышц, мышц языка, гортани и глотки наблюдается небольшая слабость, нарушения дыхания не происходит. Жизненная емкость легких снижается лишь на 25%, т.е. деполяризующие миорелаксанты вызывают релаксацию скелетных мышц в дозах, не влияющих на дыхательные мышцы. Сравнение свойств недеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов приводится в табл. 3.6.

Таблица 3.6

Сравнение фармакологических свойств недеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Свойство	Миорелаксанты	
	недеполяризующие	деполяризующие
Чувствительность млекопитающих	Крысы > мыши > кролики > кошки	Кошки > кролики > мыши > крысы
Избирательность действия на мышцы	Дыхательные (красные) более чувствительны, чем мышцы конечностей (белые)	Дыхательные менее чувствительны, чем мышцы конечностей
Эффект тубокурарина, введенного заранее	Аддитивное	Антагонистическое
Действие суксаметония, введенного заранее	Нет эффекта или антагонист	Тахифилаксия, отсутствие кумуляции
Действие антихолинэстеразных средств на блокаду	Антагонистическое	Синергичное
Действие на моторную концевую пластинку	Повышение порога чувствительности к АХ	Преходящее возбуждение

Однако избирательность по отношению к мышечным н-холинорецепторам у курареподобных средств не абсолютная, некоторые из них проявляют активность в отношении рецепторов ганглионарного типа, хотя и различаются по способности блокировать вегетативные ганглии. Тубокурарин вызывает небольшую блокаду ганглиев и хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, что может вызывать снижение АД. Аналогичным свойством обладают деполяризующие курареподобные средства. Суксаметоний избирательно блокирует сердечную ветвь *n. vagus*, что может стать причиной развития синусовой тахикардии, аритмии и повышения АД. Панкуроний и пипекуроний в дозах, применяемых в клинике, эффектом на ганглии практически не обладают.

Некоторые курареподобные средства (тубокурарин, декаметоний) способны спровоцировать высвобождение гистамина из тучных клеток, что становится причиной гипотензии, бронхоспазма, гиперсекреции бронхиальных и слюнных желез. Гистамин высвобождается вследствие дегрануляции тучных клеток, поэтому наряду с гистамином из них выходит и гепарин, что приводит к снижению свертывания крови. Гистаминовысвобождающее действие курареподобных средств не связано с их н-холиноблокирующими свойствами, а обусловлено тем, что представители этой группы являются основаниями.

Повышение уровня гистамина и блокада вегетативных ганглиев рассматриваются в качестве основной причины побочных эффектов курареподобных средств. Но снижение АД при быстром введении этих препаратов может быть результатом релаксации мышц и, как следствие, ухудшения венозного оттока от них.

Более тяжелые осложнения могут возникнуть при использовании деполяризующих миорелаксантов. Стойкая деполяризация мембраны мышечной клетки приводит к выходу K^+ из нее и, как следствие, к повышению его концентрации в плазме. Это может иметь неблагоприятные последствия у больных с травмой, особенно при ожогах и ранениях, когда нарушена иннервация мышц. Денервация вызывает увеличение количества н-холинорецепторов в мышце (не только в области концевой пластинки), поэтому большие поверхности мембраны мышечного волокна становятся чувствительными к суксаметонию. Гиперкалиемия в свою очередь может вызвать желудочковые аритмии и даже остановку сердца.

Более того, если обычно действие суксаметония длится 5 мин (он быстро разрушается эстеразами крови), то у больных с дефицитом эстераз паралич мышц может существенно пролонгироваться. Причины дефицита этой группы ферментов различны: у новорожденных или больных с заболеваниями печени синтез эстераз недостаточно интенсивен, кроме того, их отсутствие может быть генетически детерминировано.

Введение суксаметония (иногда и других курареподобных средств) может спровоцировать развитие злокачественной гипертермии, что также обусловлено наследственными факторами — мутацией Ca^{2+} -каналов саркоплазматического ретикулума. Выход Ca^{2+} из депо вызывает сильный мышечный спазм и повышение температуры. Смертность от такой гипертермии достигает 65%. В этих случаях необходимо введение *дантролена*, предотвращающего выход Ca^{2+} из депо и тем самым способствующего релаксации мышц.

Антагонистами недеполяризующих средств являются антихолинэстеразные средства (неостигмин). Действие деполяризующих миорелаксантов можно остановить или уменьшить введением свежей цитратной крови, содержащей псевдохолинэстеразу, которая ускоряет их гидролиз.

Курареподобные средства всасываются из ЖКТ плохо, поэтому их обычно вводят внутривенно. Применяют их для достижения мышечной релаксации в анестезиологии при проведении операций, при бронхо-, ларинго- и эзофагоскопии, при отравлении судорожными ядами, для купирования острых судорог при столбняке и эпилепсии,

а также в диагностических целях для дифференцировки мышечного спазма и нарушения функций костно-суставного аппарата.

Ниже приведены индивидуальные курареподобные средства, которые применяют в клинике.

Атракурия безилат (*Atracurium besilate*). Расслабление мускулатуры при хирургических вмешательствах, эндотрахеальной интубации, ИВЛ (как дополнение к общей анестезии).

Векурония бромид (*Vecuronium bromide*). Миорелаксация при проведении ИВЛ во время общей анестезии и интенсивной терапии (столбняк, острая дыхательная недостаточность).

Изоциурония бромид (*Isociuronium bromide*). Миорелаксация при проведении ИВЛ во время общей анестезии и интенсивной терапии (столбняк, острая дыхательная недостаточность).

Мивакурия хлорид (*Mivacurium chloride*). Расслабление скелетной мускулатуры во время общей анестезии для облегчения интубации трахеи и ИВЛ.

Панкурония бромид (*Pancuronium bromide*). Необходимость миорелаксации при проведении различного рода оперативных вмешательств с использованием аппарата ИВЛ.

Пипекурония бромид (*Pipcuronium bromide*). Мышечная релаксация во время операции, проведение эндотрахеальной интубации.

Суксаметония хлорид (*Suxamethonium chloride*). Расслабление мышц при оперативных вмешательствах: вправление вывихов, репозиция костных отломков; электроимпульсная терапия.

Толперизон (*Tolperisone*). Состояния, сопровождающиеся гипертонусом скелетной мускулатуры на фоне органического неврологического поражения (повреждение пирамидных путей, рассеянный склероз, миелопатия, энцефаломиелит, мышечный спазм, мышечный гипертонус, мышечные контрактуры, спинальный автоматизм), экстрапирамидные расстройства (постэнцефалический и атеросклеротический паркинсонизм), эпилепсия, энцефалопатии сосудистого генеза, облитерирующие сосудистые заболевания (облитерирующий атеросклероз сосудов конечностей, облитерирующий эндартериит, системная склеродермия, облитерирующий тромбангиит, диабетическая ангиопатия, синдром Рейно), в том числе на фоне нарушения иннервации сосудов, посттромботические нарушения крово- и лимфообращения; в педиатрии — болезнь Литтля (детский спастический паралич).

Цисатракурия бесилат (*Cisatracurium besilate*). Поддержание расслабления скелетной мускулатуры и проведения интубации трахеи во время операций и ИВЛ в отделениях интенсивной терапии.

3.5. Фармакологическая регуляция инактивации ацетилхолина

Действие АХ в синапсе прекращается вследствие гидролиза медиатора при содействии холинэстеразы. Ингибиторы этого фермента, антихолинэстеразные средства, являются холиномиметиками прямого действия, поскольку их фармакологические свойства определяются активацией холинергической передачи в синапсах вследствие снижения скорости метаболизма АХ.

Известны два типа холинэстеразы АХ. Один из них — ацетилхолинэстераза (АХЭ), или истинная холинэстераза. Этот фермент локализован исключительно в области холинергических синапсов: на постсинаптической мембране, где он принимает участие в гидролизе высвободившегося АХ, и в терминалях холинергических волокон, где он расщепляет свободный, не связавшийся везикулами медиатор. Истинная холинэстераза обладает высокой специфичностью к АХ, гидролизует также метахолин.

Второй тип фермента — ложная холинэстераза (псевдохолинэстераза, или бутирилхолинэстераза). Это целое семейство ферментов, широко распространенных в организме и не имеющих топографической связи с холинергическим синапсом. Псевдохолинэстеразы обнаруживаются в плазме крови, в печени, коже, гладких мышцах. Фермент не связан с мембранами и находится в растворенном состоянии. Псевдохолинэстеразы не имеют субстратной специфичности к АХ, они гидролизуют сложные эфиры, в частности бутирилхолин, а также ЛВ, имеющие в структуре молекул сложноэфирные фрагменты.

3.5.1. Локализация, строение и функционирование ацетилхолинэстеразы

Согласно данным электронно-микроскопического, цитохимического и биохимических исследований, истинная холинэстераза локализована в области концевых пластинок холинергического нейрона. На постсинаптической мембране количество активных центров холинэстеразы примерно равно количеству связывающих центров на холинорецепторах и составляет величину 10^7 центров. АХЭ — это белок с молекулярной массой 80 кД, способный образовывать агрегаты *in vivo* и *in vitro*. На постсинаптической мембране скелетных мышц он обычно обнаруживается в виде тетрамера, хотя иногда наблюдаются более крупные агрегаты. Каждый мономер обладает ферментативной активностью.

Фермент имеет на своей поверхности 2 активных центра: анионный и эстеразный. Анионный центр представлен отрицательно заряженным остатком глутаминовой кислоты, по этому центру происходит электростатическое взаимодействие катионной головки АХ, которое усиливается гидрофобным взаимодействием N-метильных групп и дисперсионными силами Ван-дер-Ваальса (рис. 3.3)

Эстеразный центр состоит из 2 участков; имидазольного кольца гистидина и потенциально кислой группировки — гидроксила серина, отстоящих от анионного центра на 2,5 и 5 Å соответственно. Имидазольная группа усиливает водородными связями нуклеофильную активность серина и способствует ее взаимодействию с электрофильным атомом углерода карбонильной группы АХ. Между ними возникает ковалентная связь, при этом образуется ацетилированный фермент и освобождается холин (стадия 1):

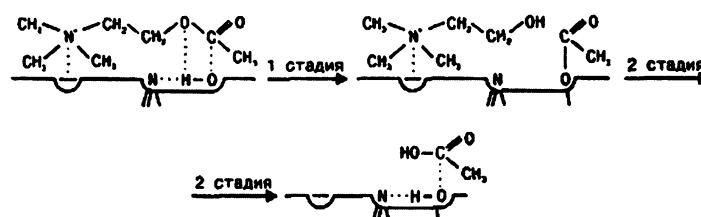


Рис. 3.3. Гидролиз ацетилхолина на ацетилхолинэстеразе

Затем электрофильный атом углерода ацетогруппы подвергается нуклеофильной атаке отрицательно заряженного атома кислорода воды, что приводит к гидролизу ацетилированного фермента с образованием его исходной формы и освобождением уксусной кислоты (стадия 2). Константа скорости гидролиза АХ очень высокая, полный цикл обращения фермента занимает 80 мкс, которые приблизительно поровну распределяются на обе стадии реакции.

Активность холинэстеразы зависит от величины мембранного потенциала. Поскольку молекула АХ заряжена положительно, то увеличение плотности отрицательного заряда на поверхности мембраны будет увеличивать скорость инактивации АХ. При взаимодействии АХ с н-холинорецепторами происходит, как было сказано выше, обратимое фосфорилирование субъединиц β , γ и δ , что временно повышает плотность отрицательного заряда на постсинаптической мембране и, следовательно, активность АХЭ. Поэтому активация н-холинорецепторов бывает весьма непродолжительной, что очень важно для возбудимых тканей: нервной и поперечнополосатых мышц.

3.5.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства)

Используемые в фармакологии антихолинэстеразные средства по механизму их взаимодействия с ферментом можно разделить на 3 группы: ингибиторы анионного центра, ингибиторы эстеразного центра и ингибиторы обоих центров.

К веществам, ингибирующим анионный центр, относят простые аммониевые четвертичные соли, вступающие в электростатическое взаимодействие с анионным центром фермента и конкурентно блокирующие доступ к нему катионной головки АХ. Более эффективные ингибиторы, в частности *эдрофоний*, могут взаимодействовать и с азотом имидазольной группы гистидина в эстеразном центре, образуя с ним водородные связи (рис. 3.4). Ингибирование фермента по одному катионному центру быстро обратимо, поэтому время действия таких препаратов короткое.

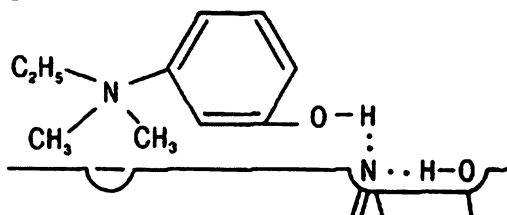


Рис. 3.4. Взаимодействие эдрофония с ацетилхолинэстеразой

В отличие от них вещества, ингибирующие оба центра фермента, анионный и эстеразный, являются довольно сильными ингибиторами АХЭ — *неостигмин*, *физостигмин*, *галантамин*, *пиридостигмин*. Эти соединения также обратимо ингибируют фермент и при этом аналогично АХ гидролизуются в 2 стадии (рис. 3.5). В результате первой стадии образуется карбамоилированный фермент, гидролиз которого длится 30 мин, т.е. в несколько миллионов раз медленнее, чем гидролиз ацетилированной АХЭ. Поэтому соединения данной группы являются эффективными ингибиторами фермента.

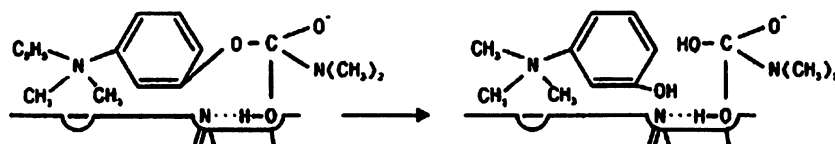


Рис. 3.5. Взаимодействие неостигмина с ацетилхолинэстеразой

К веществам, ингибирующим эстеразный центр, относятся фосфорорганические соединения — *фосфакол, армин*. Соединения этой группы были обнаружены при разработке химического оружия и пестицидов, они блокируют активный центр фермента путем ковалентного связывания с реакционно-способным остатком серина, в результате чего образуется фосфорилированный фермент. Гидролиз ковалентной связи и высвобождение исходной формы фермента занимают несколько часов, а некоторые фосфорорганические соединения, например *диизопропилфторфосфат*, ингибируют эстеразный центр необратимо (рис. 3.6). В этом случае нормальное функционирование фермента восстанавливается только после его синтеза *de novo*, что занимает около 2 недель. Особая токсичность фосфорорганических ингибиторов холинэстеразы обусловлена еще и тем, что они ингибируют все ферменты, содержащие в активном центре серин: пищеварительные ферменты, большинство факторов свертывания крови и др.

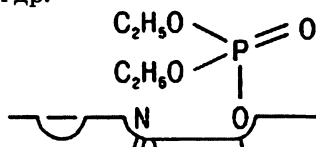


Рис. 3.6. Взаимодействие диизопропилфторфосфата с ацетилхолинэстеразой

3.5.3. Фармакологические свойства антихолинэстеразных средств

На фармакологические свойства антихолинэстеразных средств существенно влияет количество заместителей у атома азота в катионной головке. В зависимости от их числа антихолинэстеразные средства можно разделить на третичные и четвертичные аммониевые соединения. К третичным аминам относятся физостигмин, галантамин, к четвертичным, в частности неостигмин, эдрофоний.

Третичные амины и липофильные фосфорорганические соединения хорошо всасываются при приеме внутрь, легко проникают через ГЭБ. Поэтому в сравнении с четвертичными аммониевыми соединениями у них сильнее выражены центральные эффекты.

Четвертичные амины обладают прямым действием на н-холинорецепторы, преимущественно скелетных мышц и в меньшей степени ганглиев. Вклад прямого действия этих соединений на н-холинорецепторы зависит от особенностей конкретного средства, его дозы и вида животного. В зависимости от дозы прямой эффект может быть как мимети-

ческим, так и блокирующим. В малых и средних дозах четвертичные амины возбуждают н-холинорецепторы, в высоких — блокируют их по деполяризующему механизму.

Потенциально антихолинэстеразные средства должны обладать следующими свойствами: 1) мускариноподобной холиномиметической активностью; 2) никотиноподобной стимуляцией вегетативных ганглиев с последующим угнетением их вплоть до паралича; 3) способностью стимулировать сокращение скелетных мышц, сменяющееся блокадой нервно-мышечной проводимости; 4) способностью стимулировать с последующим угнетением холинергические синапсы ЦНС. В действительности все типы эффектов наблюдаются только при введении животным токсических или даже летальных доз антихолинэстеразных средств.

При использовании малых, особенно терапевтических, доз проявление эффектов бывает частичным и зависит от особенностей применяемого средства. Основное клиническое применение антихолинэстеразных средств связано с их эффектами на функции глаза, ЖКТ, активность нервно-мышечного синапса и активность центральных синапсов.

Введение антихолинэстеразных средств вызывает миоз, спазм аккомодации и снижение внутриглазного давления. Отмеченные эффекты обусловлены сокращением сфинктера радужной оболочки глаза и повышением тонуса цилиарной мышцы. Со стороны ЖКТ наблюдается усиление перистальтики, которое особенно выражено в толстом кишечнике. Улучшение нервно-мышечной передачи отчетливо проявляется у неостигмина и других четвертичных аминов. Если в отсутствие антихолинэстеразных средств один нервный импульс вызывает одно сокращение, то при ингибировании холинэстеразы один импульс провоцирует несколько сокращений, при этом их сила и длительность увеличиваются. Избыточные количества АХ могут диффундировать к соседнему волокну, вызывая асинхронные сокращения мышцы (фибрилляцию). В больших дозах антихолинэстеразные средства вызывают блокаду мышц по деполяризующему механизму.

Ингибиторы холинэстеразы стимулируют секрецию экзокринных желез, повышают тонус бронхов. Превалирующий эффект на сердечно-сосудистую систему — брадикардия и связанная с ней гипотензия.

Третичные амины и неполярные фосфорсодержащие соединения проникают через ГЭБ. Их центральное действие проявляется в возбуждении, которое по мере повышения дозы может смениться угнетением ЦНС вплоть до потери сознания и угнетения дыхания.

При отравлении антихолинэстеразными средствами (преимущественно боевыми отравляющими веществами и инсектицидами) имеют место выраженная брадикардия, гипотензия, затруднение дыхания, паралич скелетных мышц, потеря сознания.

Центральные токсические эффекты ингибиторов холинэстеразы обусловлены нарушением м-холинергической передачи, поэтому они снимаются атропином. Поскольку гидролиз фосфорилированного фермента протекает медленно, желательно применение реактиваторов холинэстеразы, к которым относятся *дипироксим*, *пальдом*, *изонитрозин* — все они содержат оксимную группу ($=N-OH$), высоко реакционную в отношении остатков фосфорсодержащих соединений. Однако их введение бывает эффективным только вскоре после попадания ингибиторов АХЭ в организм, так как реактиваторы фермента не проникают через ГЭБ.

Антихолинэстеразные средства применяют для лечения глаукомы, при миастении, атонии кишечника, мочевого пузыря, при последствиях перенесенного полиомиелита, при дегенеративных процессах в ЦНС, в частности болезни Альцгеймера. Их также используют в качестве антагонистов курареподобных недеполяризующих средств и как антидоты м-холиноблокаторов при отравлениях алкалоидами красавки или белены.

Ниже приведены индивидуальные антихолинэстеразные средства (МНН), которые применяют в клинике.

Аминостигмин (Aminostigmin). Глаукома, атония кишечника и мочевого пузыря, отравление м-холиноблокаторами, остаточные явления параличей и парезов.

Галантамин (Galantamine). Миастения, прогрессирующая мышечная дистрофия, двигательные и чувствительные нарушения при неврите, полиневрите, радикулите и радикулоневрите, остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения и поражения мозга инфекционно-воспалительного, токсического и травматического характера (менингит, менингоэнцефалит, миелит), психогенная и спинальная импотенция, острый полиомиелит (восстановительный период), детский церебральный паралич (спастические формы), атония кишечника и мочевого пузыря, закрытоугольная глаукома, отравление м-холиноблокаторами и морфином; функциональная рентгенодиагностика при заболеваниях желудка и кишечника.

Дистигмина бромид (Distigmine bromide). Паралитический илеус, послеоперационная атония кишечника (профилактика и лечение), хронический запор, атония мочевого пузыря и мочеточников, нейро-

генные расстройства мочеиспускания, связанные с функциональной недостаточностью сфинктера мочевого пузыря, миастения.

Донепезила гидрохлорид (Donepezil hydrochloride). Болезнь Альцгеймера легкой и средней степеней тяжести (симптоматическое лечение когнитивных нарушений).

Ипидакрин (Ipidacrine). Поражения периферической нервной системы: невропатия, неврит, полиневрит, миелополирадикулоневрит, миастения и миастенический синдром; рассеянный склероз и другие формы демиелинизирующих заболеваний нервной системы; бульбарные параличи и парезы при органических поражениях ЦНС, сопровождающиеся двигательными нарушениями (восстановительный период). Функциональные нарушения ЦНС (снижение памяти, способности к концентрации внимания, мотиваций, инициативы, дезориентация, эмоциональная лабильность и др.) при сенильной деменции, болезни Альцгеймера, энцефалопатии (травматического, сосудистого и иного генеза), нарушении мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме, церебральной дисфункции с затруднением обучения у детей. Слабость родовой деятельности; атония кишечника. Интоксикация антихолинергическими лекарственными средствами.

Неостигмина метилсульфат (Neostigmine methylsulfate). Myasthenia gravis и миастенический синдром, периферический паралич поперечнополосатой мускулатуры; полиомиелит, энцефалит; слабость родовой деятельности; атрофия зрительного нерва, невриты, атония желудка, кишечника и мочевого пузыря. В офтальмологии для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме.

Пиридостигмина бромид (Pyridostigmine bromide). Миастения и миастенический синдром, послеоперационная атония кишечника, атонические запоры, нарушения опорожнения мочевого пузыря после гинекологических операций и родов. Устранение эффекта недеполяризующих курареподобных средств.

Ривастигмин (Rivastigmin). Деменция альцгеймеровского типа (слабо и умеренно выраженная, при предполагаемой или диагностированной болезни Альцгеймера).

3.6. Роль ацетилхолина в функционировании ЦНС

Холинергические синапсы широко распространены в ЦНС, включая кору переднего мозга, средний мозг и ствол. Частично холинергические волокна представлены в мозжечке. Передние рога и ко-

решки спинного мозга, а также двигательные ядра черепно-мозговых нервов содержат в пять раз больше АХ, чем другие отделы ЦНС. Хотя холинергическая иннервация представлена практически во всех областях переднего мозга, тела этих нейронов локализованы на небольшом участке в основании переднего мозга, образуя гигантоклеточные ядра — супраоптическое и паравентрикулярное. Вторая группа холинергических нейронов локализована в перегородке и проецируется в гиппокамп. Третья группа находится в мосту, аксоны этих нейронов направляются в таламус и кору.

Короткие холинергические нейроны обнаружены также в полосатом теле, в *n. accumbens*, т.е. в типичных участках локализации дофаминергических нейронов, поэтому холинергическая иннервация, наряду с дофаминергической, также принимает участие в генезе болезни Паркинсона и хореи Хантингтона.

Основные процессы, связанные с синтезом, депонированием и выделением АХ в ЦНС, протекают аналогично с нейронами периферической нервной системы. Активация м- или н-холинорецепторов ЦНС, как правило, вызывает возбуждение эффекторных нервных клеток, хотя и некоторые м-холинорецепторы выполняют ингибиторную функцию.

м-Холинорецепторы в ЦНС представлены главным образом подтипами m_1 , m_4 и m_5 . По фармакологическим свойствам они очень похожи на периферические, поэтому центральные эффекты м-холинергических и антихолинэстеразных средств зависят от стимуляции или ингибирования этих рецепторов. Центральные м-холинорецепторы, расположенные пресинаптически, ингибируют выделение АХ из холинергических терминалей. Поэтому м-холиноблокаторы, угнетая этот процесс, вызывают возбуждение эффекторного нейрона, так как усиливают выделение медиатора из пресинаптической мембраны. м-Холинорецепторы опосредуют большинство поведенческих реакций.

н-Холинорецепторы также присутствуют в ЦНС в достаточно большом количестве, хотя их плотность реже по сравнению с м-холинорецепторами. Как и периферические н-холинорецепторы, они являются пентамерами, но составленными только из α - и β -субъединиц, каждая из которых может существовать в виде нескольких изоформ. Наиболее распространенными подтипами н-холинорецепторов в ЦНС являются пентамеры $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$, встречающиеся преимущественно в коре, и $(\alpha 7)_5$, расположенные главным образом в гиппокампе. Большей частью н-холинорецепторы в ЦНС локализуются пресинаптически, при их активации усиливается выделение других нейромедиаторов, например глутаминовой кислоты и дофамина, хотя и в некоторых случаях

обнаружена их постсинаптическая локализация (возбуждение постсинаптических рецепторов обеспечивает быструю передачу возбуждения, как и на периферии). Роль н-холинорецепторов в ЦНС не очень ясна: с одной стороны, они опосредуют центральные эффекты никотина, обусловленные возбуждением $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -рецепторов, с другой — их блокада не вызывает существенных изменений в функционировании ЦНС.

Основные функции холинергических структур в ЦНС — активация, обучение и двигательный контроль. Активация характеризуется появлением пиков на электроэнцефалограмме с малой амплитудой и большой частотой после введения физостигмина или другого прямого или непрямого холиномиметика, проникающего через ГЭБ. Введение атропина, наоборот, приводит к появлению редких пиков с большой амплитудой.

Холинергические нейроны перегородки и гиппокампа вовлечены в процессы обучения и кратковременной памяти. м-Холиноблокатор гиосцин снижает память; описаны даже случаи амнезии у пациентов, которым в качестве премедикационного средства вводили гиосцин. У животных гиосцин затрудняет процесс обучения (атропин таким действием не обладает).

На уровне спинного мозга холинергический контроль реализуется через вставочные нейроны, имеющие ингибиторный синапс с мотонейронами.

Глава 4

Биохимическая фармакология адренергической системы

Адренергическими лекарственными средствами называют вещества природного и синтетического происхождения, воспроизводящие или угнетающие полностью или частично в организме животных и человека эффекты эндогенных катехоламинов (КА) — адреналина, норадреналина за счет влияния на адренореактивные структуры (адренорецепторы, структурные элементы клетки, участвующие в обмене и транспорте эндогенных катехоламинов и другие, входящие в состав адренергической системы организма).

Для понимания механизмов действия адренергических веществ и природы вызываемых ими эффектов необходимо знать функционально-анатомические особенности строения нервной системы, места и роли адреналина и норадреналина в процессах передачи нервных импульсов на эффекторные клетки.

4.1. Функционально-анатомические особенности вегетативной нервной системы.

Адренергические синапсы и рецепторы — мишени действия адренергических веществ

Симпатическая нервная система наряду с парасимпатической является составной частью вегетативной (эффекторной) нервной системы, регулирующей произвольную активность внутренних органов животных и человека.

Симпатическая нервная система, как и парасимпатическая, состоит из двигательных нейронов, иннервирующих гладкую мускулатуру эффекторных органов, и включает нейроны 2 типов — преганглионарные и постганглионарные.

Тела преганглионарных нейронов вегетативной нервной системы лежат в головном или спинном мозге, а их немиелинизированные аксоны покидают центральную нервную систему (ЦНС) в составе передних корешков сегментарного нерва и образуют синапсы с дендритами постганглионарных нейронов. Тела постганглионарных нейронов находятся в ганглии, а немиелинизированные аксоны направляются к органу-эффектору. Общий контроль активности вегетативной нервной системы осуществляется центрами, расположенными в спинном и продолговатом мозге, а также гипоталамусе.

К симпатической нервной системе относят волокна (симпатические нервные волокна), берущие начало от нейронов, расположенных в грудно-поясничном отделе спинного мозга. Выделяют пре- и постганглионарные симпатические волокна.

По образующимся в синапсах вегетативной нервной системы медиаторам все эфферентные нервы вегетативной нервной системы можно разделить на *адренергические* (медиатор *норадреналин*) и *холинергические* (медиатор *ацетилхолин*).

Из всех синапсов вегетативной нервной системы, расположенных в ганглиях и в области окончаний постганглионарных волокон, норадреналин является медиатором только в окончаниях постганглионарных волокон, которые соответствуют преганглионарным волокнам, выходящим из пределов грудно-поясничного отдела спинного мозга.

Приведенные физиологические данные лежат в основе современной классификации веществ, действующих в области синаптической передачи нервных импульсов, как *адренергических* и *холинергических*.

Помимо симпатической нервной системы, адренергическая регуляция внутренних органов реализуется с участием структур, анатомически с ней не связанных, например внесинаптических (неиннервируемых) адренорецепторов, которые реагируют в основном на катехоламины, циркулирующие в кровеносном русле.

Если экзогенные адренергические вещества активируют адренергическую регуляцию внутренних органов, их называют *адреномиметическими средствами* (*адреномиметиками*), если же они ее угнетают, то их называют *антиадренергическими средствами* (*веществами*) (ранее использовавшийся термин — *адренолитики*).

Адреномиметики воспроизводят, а антиадренергические вещества блокируют в организме полностью или частично эффекты основных эндогенных катехоламинов организма – адреналина и норадреналина.

Термин «норадреналин» происходит от условного немецкого сокращения «NOR», которое расшифровывается как *Nohne Radikale*, т.е. адреналин без радикала (метильного) при атоме азота.

В литературе наряду с термином «адреналин» и «норадреналин» употребляются термины «эпинефрин» (от греч. *epi* — на, над и *nephros* — почка) и «норэпинефрин» соответственно.

По химическому строению катехоламины, адреналин и норадреналин являются аминами, у которых NH_2 -группа через этильный радикал связана с пирокатехином (катехолом, ортодиоксибензолом), т.е. адреналин и норадреналин — это производные пирокатехинэтиламина (рис. 4.1).

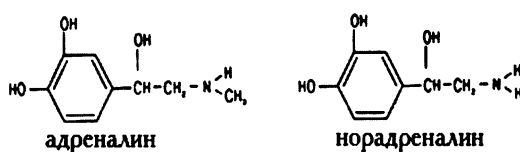
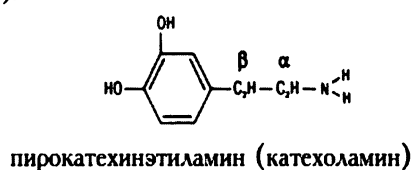


Рис. 4.1. Формулы катехоламинов

По химическому строению адреналин и норадреналин близки друг к другу; оба вещества содержат в β -положении гидроксильную группу и отличаются лишь наличием дополнительной метильной группы у адреналина при атоме азота аминогруппы.

Основной мишенью действия адренергических веществ являются *адренергические синапсы*.

Синапс (от греч. *synapsis* — соединение) представляет собой структурное образование на месте контакта одного нейрона с другим нейроном или на месте контакта окончания эфферентного нерва с клеткой эффекторного органа.

Синапс состоит из 3 основных элементов: пресинаптической мембраны, синаптической щели и постсинаптической мембраны, выполняющих определенные функции.

В области пресинаптической мембраны синтезируется и выделяется медиатор (в случае адренергического синапса норадреналин), оказывающий возбуждающее действие на постсинаптическую мембрану иннервируемой клетки.

В случае адренергического синапса постсинаптическая мембрана обладает избирательной чувствительностью к химическому агенту — норадреналину и практически нечувствительна к электрическим раздражениям.

Избирательная чувствительность постсинаптической мембраны к определенным химическим веществам и медиаторам связана с наличием на ее поверхности рецепторов — молекул, обладающих свойствами специфического взаимодействия с молекулами медиатора. Рецепторы к медиатору, помимо постсинаптической мембраны, могут находиться и в отдаленных от синапса областях на поверхности мембраны.

Синапсы, в которых медиатором является норадреналин, получили название адренергических (более точно — норадренергических) синапсов, а рецепторные структуры, реагирующие на норадреналин и адреналин, называют адренорецепторами.

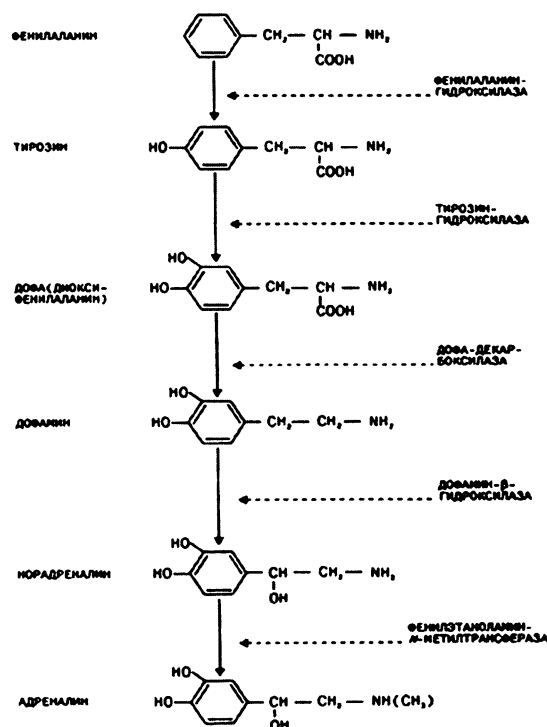


Рис. 4.2. Биосинтез катехоламинов

Норадреналин (НА) — основной медиатор (нейромедиатор, нейротрансмиттер) адренергических синапсов синтезируется в области пресинаптической мембраны синапса в ходе многоступенчатого процесса (рис. 4.2) из аминокислоты тирозина, получаемой либо из пищи, либо из незаменимой аминокислоты фенилаланина, которая в печени окисляется путем гидроксилирования в тирозин. Тирозин из печени с током крови приносится к нервным окончаниям, захватывается ими, и в аксоплазме начинается цепь превращений, приводящая к образованию из тирозина НА. Синтез катехоламинов является ферментативным процессом. Ферменты, принимающие участие в синтезе катехоламинов, синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме тела нервной клетки. С естественным током аксоплазмы они переносятся по аксону к нервному окончанию, где происходят все этапы синтеза катехоламинов, вплоть до образования НА.

На стадии образования норадреналина заканчивается процесс биосинтеза катехоламинов в симпатических нервных окончаниях. В хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечника он продолжается до образования адреналина. Процесс превращения норадреналина в адреналин катализируется цитозольным ферментом фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой, который, помимо мозгового слоя надпочечников, в небольших количествах может присутствовать в нервных окончаниях.

НА находится в симпатических нервных окончаниях в 2 основных формах — свободной и связанной.

Свободный НА, не связанный с какими-либо структурами, состоит из вновь синтезированного в цитоплазме нервных клеток и обратно захваченного из синаптической щели. Его количество составляет 10–20% от всего НА, находящегося в нервных окончаниях.

Связанный НА включает прочно связанный НА, локализованный в крупных синаптических пузырьках (везикулах), и НА, лабильно связанный, локализованный в малых синаптических пузырьках.

Связанный НА в синаптических пузырьках, как и свободный НА, состоит из вновь синтезированного и захваченного из аксоплазмы нервных клеток.

Синаптические пузырьки играют центральную роль в процессах образования, хранения и выброса медиатора в синаптическую щель.

В крупных синаптических пузырьках происходит заключительный этап биосинтеза НА. Малые синаптические пузырьки в основном накапливают НА и участвуют в его секреции в синаптическую щель.

Значительная разница в концентрации НА в синаптических пузырьках и окружающей аксоплазме свидетельствует о том, что

в синаптических пузырьках существуют специальные механизмы для поглощения НА. Предполагают, что существует два механизма поступления НА в малый синаптический пузырек: пассивный, по градиенту концентрации, и активный, направленный против градиента концентрации, захват НА. Последний механизм захвата НА реализуется в присутствии АТФ с участием фермента H^+ -АТФ-азы неспецифичным белковым переносчиком (переносит НА, дофамин, адреналин, серотонин).

Процесс высвобождения НА из нервных окончаний через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель осуществляется не путем диффузии через пресинаптическую мембрану, а путем экзоцитоза, т.е. без предварительного выхода в цитоплазму нервной клетки.

Полагают, что увеличение содержания Ca^{2+} в адренергических окончаниях под влиянием нервного импульса индуцирует секрецию НА из синаптических пузырьков через пресинаптическую мембрану. Ca^{2+} поступает в нервную клетку из внеклеточной жидкости (его концентрация снаружи примерно в 10 000 раз больше) после того, как нервный импульс вызывает деполяризацию нервного окончания. При этом уменьшается разность потенциалов на его мембране и открываются зависимые от разности потенциалов кальциевые каналы.

Поступивший в ходе деполяризации в нервное окончание Ca^{2+} вызывает высвобождение НА из синаптических пузырьков в синаптическую щель путем экзоцитоза.

После слияния синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и выброса их содержимого в синаптическую щель участки пресинаптической мембраны, встроившиеся в нее в ходе экзоцитоза, подвергаются «вырезанию» и эндоцитозу, после чего пресинаптическая мембрана восстанавливает свои прежние размеры.

При этом поступившие обратно в аксоплазму синаптические пузырьки либо повторно используются, либо подвергаются в аппарате Гольджи частичной реконструкции или разрушаются в фаголизосомах.

Выделившийся под влиянием нервного импульса из нервного окончания НА:

- взаимодействует с пре- и постсинаптическими адренорецепторами в синаптической области и внесинаптическими адренорецепторами;
- метаболизируется в постсинаптической клетке, в синаптической щели, а также после диффузии в кровотоки в печени;

- обратно захватывается нервными окончаниями с последующим повторным использованием и частичной ферментативной инактивацией; обратный захват присущ также различным ненейрональным тканям.

Суть обратного захвата заключается в уменьшении концентрации, выделившегося в ходе нервного импульса или экзогенно введенного медиатора норадреналина в синаптической щели за счет его поглощения нейрональными или клеточными мембранами других тканей.

При этом полагают, что примерно 80% НА, провзаимодействовавшего с адренорецепторами, удаляется (инактивируется) из синаптической щели за счет механизма обратного захвата. Необходимость быстрого удаления НА из синаптической щели диктуется чисто регуляторными причинами. Медиатор должен исчезнуть из рецепторной области достаточно быстро, так как в противном случае его влияние было бы слишком продолжительным и точная регуляция была бы невозможной.

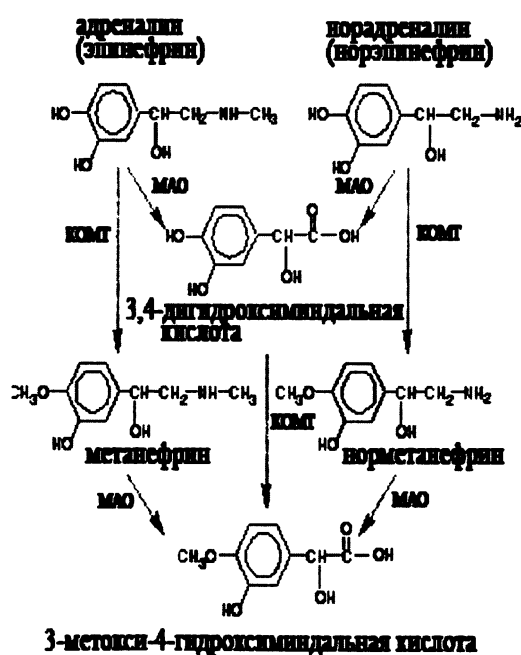


Рис. 4.3. Схема метаболизма катехоламинов:
 MAO — моноаминоксидаза;
 КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза

Процесс нейронального обратного захвата является Na^+ -зависимым и действует с участием нескольких избирательных белковых переносчиков не только в отношении НА, но и адреналина, дофамина, серотонина и ряда близких по химическому строению синтетических и природных аналогов, например амфетамина.

Ферментативная инактивация КА осуществляется в основном за счет 2 ферментов — моноаминоксидазы (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), локализованных в различных органах, особенно в печени и почках (рис. 4.3). МАО и КОМТ разрушают около 10% выделившегося медиатора. В ЦНС ферментативное разрушение норадреналина и других КА в большей степени осуществляется МАО, чем КОМТ; в периферической нервной системе существуют обратные отношения.

МАО является мембраносвязанным ферментом, локализованным во внешних мембранах митохондрий, которые непроницаемы для аминов. Субстратом МАО тканей животных являются первичные, вторичные и третичные амины. Четвертичные амины МАО не окисляются. Различают изоферменты МАО типа А (МАО А) и МАО типа В (МАО В), отличающиеся чувствительностью к субстратам и ингибиторам. МАО А дезаминирует преимущественно норадреналин и серотонин и чувствительна к ингибитору хлоргиллину. МАО В дезаминирует фенилэтиламины и бензиламины и ингибируется дифенилом.

КОМТ — преимущественно растворимый цитозольный фермент, кофактором КОМТ является Mg^{2+} . Существенной активности КОМТ во фракциях синаптических пузырьков, синаптических мембран и митохондрий не обнаружено. КОМТ — внутриклеточный фермент и не локализуется на внешней стороне постсинаптической мембраны, но может проникать в синаптическую щель. Существуют противоречивые данные о наличии КОМТ в плазме крови. Функциональная роль КОМТ состоит в инактивации свободных катехоламинов в эффекторных клетках, особенно иннервируемых периферической нервной системой. Находящиеся в крови эндогенные и экзогенные катехоламины в основном инактивируются КОМТ печени. КОМТ катализирует О-метилирование катехоламинов. О-метилированные производные катехоламинов обладают в 100 раз меньшей биологической активностью, чем катехоламины. Этот путь более эффективен в плане снижения активности КА, чем дезаминирование.

Результат совместного действия МАО и КОМТ — образование дезаминированного и метилированного продукта — 3-метокси-4-гидроксиминдальной кислоты.

Основным объектом воздействия выделившегося в синаптическую щель НА являются адренергические рецепторы (адренорецепторы), расположенные на постсинаптической мембране и, в меньшей степени, расположенные вне синапса (неиннервируемые); последние реагируют в основном на катехоламины, циркулирующие в кровеносном русле (адреналин).

Классификация адренорецепторов основана на следующих их свойствах (Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989): 1) интенсивность реакции на разные агонисты (активаторы адренорецепторов), «предпочтение» некоторых эмпирически открытых синтетических агонистов; 2) степень их блокады отдельными синтетическими антагонистами (блокаторами адренорецепторов); 3) механизм трансформации (стимуляция или ингибирование аденилатциклазы, стимуляция кругооборота фосфатидилинозитолполифосфатов и др.).

С помощью этих критериев в настоящее время выделяют два основных типа адренергических рецепторов — α и β и несколько их подтипов — α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , а также, по последним данным, β_4 (рис. 4.4).

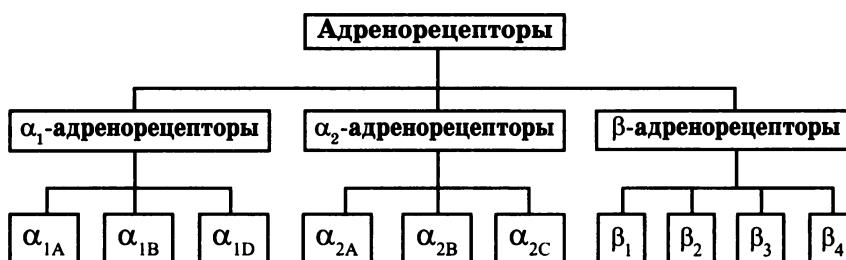


Рис. 4.4. Типы и подтипы адренорецепторов

Более детальное исследование, в том числе с помощью методов молекулярного клонирования, позволило выявить в каждом подтипе α -адренорецепторов еще несколько разновидностей — α_{1A} , α_{2A} и др.

Адренорецепторы являются представителями большого семейства рецепторов плазматических мембран клеток, реагирующих на внеклеточные сигнальные молекулы.

Это семейство помимо α - и β -адренорецепторов включает также М-холинорецепторы, серотониновые рецепторы и др.

По своей структуре рецепторы этого семейства имеют большое сходство в строении и запускают клеточную реакцию с помощью нуклеотидсвязывающих белков (G-белков) (см. ниже).

Адренергические рецепторы широко распространены в организме. По локализации различают центральные и периферические адренорецепторы.

Центральные адренорецепторы находятся в различных областях мозга и участвуют в регуляции функции ЦНС.

Периферические адренорецепторы регулируют функции внутренних органов и исследованы более подробно (табл. 4.1).

Основной вклад в реакцию того или иного органа на катехоламины и адренергические вещества вносят пост- и внесинаптически расположенные адренорецепторы.

В большинстве случаев пост- и внесинаптические адренорецепторы локализованы на поверхности гладкомышечных или секреторных клеток органов и тканей, и их возбуждение приводит либо к усилению сокращения (или секреции), либо к расслаблению (уменьшению секреции).

α_1 - и β_1 -Адренорецепторы в периферических органах обычно имеют постсинаптическую локализацию и поэтому реагируют главным образом на выделяющийся из адренергических нервных окончаний НА.

α_2 -, β_2 -Адренорецепторы являются пресинаптическими, пост- и внесинаптическими рецепторами. В последнем случае они часто располагаются на форменных элементах крови и на гладкомышечных клетках сосудов и реагируют в первую очередь на катехоламины, находящиеся в кровеносном русле.

Адренорецепторы и их подтипы неравномерно распределены по отдельным органам. В одних органах и тканях могут находиться адренорецепторы нескольких типов и подтипов (сердце, сосуды, ЖКТ и др.), в других — рецепторы только одного типа.

Безусловно, наличие в органе или ткани различных подтипов адренорецепторов облегчает тонкую регуляцию функций органов и тканей. С другой стороны, наличие рецепторов одинаковых типов и подтипов в различных тканях не позволяет получить избирательного эффекта в отношении того или иного органа.

Фармакологический ответ всегда будет представлять собой результат взаимодействия лекарственного вещества с рецепторами, расположенными в различных органах и тканях. Такая ситуация в области фармакотерапии будет продолжаться до тех пор, пока не будет установлено различие в строении адренорецепторов отдельных органов (если они вообще есть) и не будут синтезированы вещества, избирательно взаимодействующие с адренорецепторами отдельных органов и тканей организма.

Топография и основные эффекты периферических α - и β -адренорецепторов в организме

Таблица 4.1

Орган, ткань	Адренорецепторы (АР)	
	α -адренорецепторы	β -адренорецепторы
Сердце	α_1 — повышение силы сердечных сокращений	β_1 (преобладает), β_2 (25% от β -АР сердца), β_4 — повышение силы и частоты сердечных сокращений
Легкие		β_2 (преобладает), β_1 (25% от β -АР легких) — расслабление гладких мышц трахей и бронхов
Сосуды: артериолы и системные вены	α_1, α_2 — сужение сосудов в различных сосудистых областях	β_2 — расширение сосудов в различных сосудистых областях
ЖКТ	α_1 — расслабление гладких мышц кишечника, сокращение сфинктера (желудка и кишечника) α_2 (пресинаптические АР в окончаниях холинергических нервов) — расслабление гладких мышц кишечника	β_1, β_2 — расслабление гладких мышц ЖКТ
Матка: небеременная, беременная	α_1 — сокращение беременной матки	β_2 — расслабление небеременной и беременной матки
Предстательная железа	α_1 (70% относится к подтипу α_{1A}) — сокращение гладких мышц предстательной железы	
Поджелудочная железа	α_2 — угнетение секреции инсулина	β_2 — усиление секреции инсулина
Печень	α_1 — усиление гликогенолиза и глюконеогенеза	β_2 — усиление гликогенолиза и глюконеогенеза
Щитовидная железа		β_2 — усиление секреции йодсодержащих гормонов

Орган, ткань	Адренорецепторы (АР)	
	α -адренорецепторы	β -адренорецепторы
Скелетные мышцы		β_2 — повышение сократительной активности (тремор)
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки		β_2 — расслабление
Мочевой пузырь и мочеточники	α_1 — усиление тонуса мочеточников α_1 — сокращение сфинктера мочевого пузыря	β_2 — расслабление стенок мочевого пузыря
Жировая ткань (липоциты)	α_2 — угнетение липолиза	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ — усиление липолиза
Селезенка	α_1 — сокращение капсулы селезенки	β_2 — расслабление капсулы селезенки
Глаза	α_1 — сокращение радиальной мышцы радужки (расширение зрачка)	
Кожа, пиломоторные мышцы	α_1 — сокращение мышц, поднимающих волосы (пилоэрекция)	
Тромбоциты	α_2 — стимуляция агрегации тромбоцитов	
Тучные клетки		β_2 — угнетение высвобождения гистамина

П р и м е ч а н и е. Если не оговорено особо речь идет о пост- и внесинаптических адренорецепторах. При стимуляции обоих типов адренорецепторов (α и β) конечный эффект определяется их относительной плотностью в тканях (например, сужение или расширение сосудов зависит от преобладания в отдельных сосудах сосудосуживающих α_1 -АР или сосудорасширяющих β_2 -АР.

Пресинаптические рецепторы непосредственно на функции органов и тканей не влияют.

Будучи локализованными в области пресинаптической мембраны, они по принципу обратной связи регулируют выброс медиатора в синаптическую щель.

Так, активация норадреналином пресинаптических α_2 -адренорецепторов уменьшает выделение НА из адренергических нервных окончаний за счет ингибирования активности аденилатциклазы и угнетения входа ионов Ca^{2+} в нервное окончание в период генерации потенциала действия, а также усиления калиевого тока.

В зависимости от типа (α_2 или β_2) при активации они могут либо ослаблять, либо усиливать выделение НА в синаптическую щель, уменьшая или увеличивая тем самым действующую на адренорецепторы концентрацию медиатора и соответственно оказывая угнетающее или возбуждающее действие на функцию эффекторных клеток.

α -Адренорецепторы делятся на 2 основных подтипа: α_1 - и α_2 -адренорецепторы, отличающиеся по своей локализации, функции и механизму реализации биологического сигнала.

По расположению в организме различают центральные и периферические α -адренорецепторы. По локализации в синапсе пре-, пост- и внесинаптические α -адренорецепторы.

В последние годы методами молекулярного клонирования было показано наличие 3 подгрупп адренорецепторов в каждом из подтипов α -адренорецепторов (соответственно α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} и α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}). Изучение их распределения в организме, структуры и фармакологических свойств продолжается. Избирательная активация или угнетение отдельных из них (α_{2A} в нейронах головного мозга и α_{1A} в гладких мышцах предстательной железы) находит практическое применение в клинике для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и предстательной железы.

Широкая распространенность α -адренорецепторов обуславливает многообразие биологических эффектов, возникающих при их возбуждении или фармакологической блокаде.

α_1 -Адренорецепторы преимущественно локализованы на постсинаптической мембране эффекторных клеток; лишь в последние годы получены доказательства наличия пресинаптических α_1 -адренорецепторов.

Топография постсинаптических α_1 - и α_2 -адренорецепторов, их роль в организме и механизм функционирования различаются.

В сердечно-сосудистой системе найдены α -адренорецепторы (α -АР) обоих типов. В ткани сердца обнаружено значительное число постси-

наптических α_1 -АР; при их возбуждении наблюдается усиление силы и частоты сердечных сокращений.

Находящиеся в артериях и венах α_1 - и α_2 -АР вызывают сокращение сосудов.

В большинстве случаев в артериальных гладкомышечных клетках постсинаптические α_1 -АР расположены на постсинаптической мембране. α_2 -АР расположены на гладкомышечных клетках внесинаптически, т.е. в областях, непосредственно не примыкающих к адренергическому синапсу.

Полагают, что α_1 -АР реагирует на НА, высвобождающийся из адренергических нервных окончаний, а внесинаптически расположенные α_2 -АР взаимодействуют с катехоламинами, циркулирующими в кровеносном русле.

Считают, что при гипертонической болезни происходит длительная активация α_2 -АР, приводящая к увеличению сосудистого сопротивления.

Помимо сердечно-сосудистой системы α_1 -АР расположены и в ряде других органов и тканей, где их возбуждение приводит к усилению сокращений гладких мышц и увеличению секреции.

α_1 -АР вызывают сокращение капсулы селезенки, мигательной перепонки, пиломоторов, матки, дистальных отделов дыхательных путей легких, сфинктеров желудка, кишечника, мочевого пузыря. Возбуждение α_1 -АР кишечника вызывает его расслабление.

В печени под влиянием α_1 -АР активируется фермент гликогенфосфорилаза, усиливается гликогенолиз. Под влиянием α_1 -АР, находящихся в бурой жировой ткани, усиливается липолиз.

Широко распространены в организме α_2 -адренорецепторы (α_2 -АР), которые бывают 2 видов — пре- и постсинаптические. Пресинаптические α_2 -АР, расположенные по ходу холинергических нервов, иннервирующих ЖКТ, вызывают задержку выделения ацетилхолина, что приводит к его расслаблению и угнетению секреторной функции. α_2 -АР, находящиеся в жировых клетках, угнетают липолиз, в β -клетках поджелудочной железы уменьшают высвобождение инсулина (последнее может служить основанием для использования α_2 -адреноблокаторов в антидиабетической терапии).

Активация α_2 -АР циркулирующих в крови тромбоцитов вызывает их агрегацию.

В различных областях ЦНС присутствуют α_1 - и α_2 -АР, функции которых уточняются.

Центральные α_2 -АР — мишень для гипотензивных препаратов клонидина, гуанфацина и α -метилдофы (действующей через α -метилнорадреналин).

Центральные α_2 -АР в большом количестве локализованы в понтомедуллярной области, в которой наблюдается высокая плотность (нор)адренергических синапсов. Основные ядра этой области: вазомоторный центр, ядра солитарного тракта и блуждающего нерва. α_2 -АР присутствуют во всех трех ядрах.

При действии агонистов α_2 -адренорецепторов на пресинаптические α_2 -АР происходит задержка выделения медиаторов ЦНС, в частности, таких как серотонин, ацетилхолин и дофамин. Контроль α_2 -АР за выделением нескольких медиаторов объясняет разнообразие изменений в ЦНС под влиянием агонистов α_2 -АР.

Активация α_2 -АР может быть причиной развития седативного эффекта, анальгезии, брадикардии, гипотензии и других явлений.

β -адренорецепторы (β -АР) подразделяют на два основных подтипа — β_1 - и β_2 -подтипы.

В настоящее время синтезировано значительное количество более или менее избирательных в отношении β -АР агонистов и антагонистов.

В отличие от рецепторов других типов, веществ, являющихся избирательными агонистами β_1 -АР, сравнительно мало. Наиболее известное из них — добутамин. По сравнению с блокаторами β_1 -АР также невелико число соединений избирательно блокирующих β_2 -АР. Наиболее известное из них бутоксамин.

Исследования по определению подтипов β_1 -АР и β_2 -АР пока не выявили наличия гетерогенности внутри β_1 -АР и β_2 -АР, хотя не исключено, что она существует.

В настоящее время выделяют наличие 3 подтипов β -адренорецепторов в организме: β_1 -, β_2 - и β_3 -АР.

Подтипы β -АР различаются как по локализации в пределах синапсов, так и по распределению в организме.

Как и для α -АР, различают центральные и периферические β -АР. В отличие от α -АР, β -АР по отношению к синапсу в основном расположены постсинаптически (β_1 -АР) или внесинаптически (β_2 -АР). В периферической части нервной системы найдены пресинаптические β -АР, (по-видимому, подтипа β_2 -АР). Их возбуждение по принципу положительной обратной связи приводит к высвобождению НА, а блокада пресинаптического β_2 -АР соответствующими антагонистами тормозит выделение НА в синаптическую щель. В ЦНС пресинаптические β -АР пока не выявлены.

Так же как и для α -АР, широкая распространенность и гетерогенность β -АР в организме обуславливают многообразие биологических эффектов, возникающих при их возбуждении или блокаде фармакологическими средствами.

β -АР и их подтипы встречаются практически во всех тканях и органах организма. При этом в клетках одного типа могут быть β -АР различных подтипов.

В разных отделах сердца преобладают β_1 -АР. Их возбуждение приводит к увеличению силы и частоты сердечных сокращений, проводимости, повышению возбудимости и автоматизма, активации гликогенолиза, расширению коронарных сосудов.

Активация β_1 -АР, находящихся в ЖКТ, вызывает его расслабление; в белой и бурой жировой ткани они усиливают липолиз.

По сравнению с β_1 -АР β_2 -АР более распространены в организме. В силу своей внесинаптической локализации они реагируют в первую очередь на катехоламины, циркулирующие в кровеносном русле.

β_2 -АР находятся в легких, кровеносных сосудах, матке, а также в сердце, жировой ткани, печени, скелетных мышцах, поджелудочной железе, щитовидной железе, семенниках, слезных железах.

Их возбуждение приводит к расширению бронхов и сосудов, расслаблению матки, увеличению секреции ренина, инсулина и йодсодержащих гормонов, активации гликогенолиза в скелетных мышцах и печени, липолиза в жировой ткани.

Пресинаптические β_2 -АР расположены на окончаниях периферических симпатических и холинергических нервов. При их активации увеличивается высвобождение норадреналина и ацетилхолина.

β_3 -АР участвуют в регуляции липолиза в жировой ткани, что приводит к повышению теплопродукции. Они обладают гораздо более высоким сродством к НА, чем к адреналину; в отличие от β_1 -АР и β_2 -АР слабо реагируют на β -блокаторы типа пропранолола и не подвержены десенситизации. В настоящее время разрабатываются синтетические агонисты β_3 -АР, которые, повышая интенсивность обменных процессов в организме, могли бы использоваться при ожирении.

По химическому строению α - и β -АР являются гликопротеинами с молекулярной массой 70 000–90 000 дальтон, содержащими несколько сотен аминокислот (например, β_1 -АР, β_2 -АР и β_3 -АР человека содержат 477, 413 и 408 аминокислот соответственно).

Белковая цепь рецептора состоит из 7 гидрофобных доменов, каждый из которых образует трансмембранную α -спираль, с находящимися между ними гидрофильными доменами (петлями), расположенными попеременно по обе стороны клеточной мембраны.

Концевая область белковой цепи рецептора, содержащая аминоксигруппу (NH_2), расположена внеклеточно, а содержащая карбоксильную (COOH) группу — внутриклеточно.

Трансмембранные гидрофобные домены примерно одинаковы по размерам и содержат по 20–25 аминокислотных остатков, гидрофильные домены (петли) более вариабельны по длине. Семь трансмембранных доменов расположены в мембране в форме «кармана» (*pocket*).

Трансмембранные домены различных адренорецепторов имеют сходные участки аминокислотных последовательностей. Так, α - и β -АР сходны между собой на 40%. Большее сходство в строении имеют отдельные подтипы адренорецепторов (подтипы α_1 -АР и α_2 -АР сходны между собой на 75%). Аминокислотные последовательности трансмембранных доменов, связывающих эндогенные катехоламины, сходны на 60% для всех трех подтипов β -адренорецепторов.

Различные области рецептора функционально гетерогенны: выделены зоны, ответственные за взаимодействие рецептора с адренергическими веществами (в дальнейшем — адренергические лиганды или просто лиганды) и G-белками.

Сравнительный анализ химической структуры и активности адренергических лигандов выявил их структурные особенности, необходимые для взаимодействия с рецепторами. В частности, для проявления максимальной активности в отношении всех типов адренорецепторов необходимо наличие катехолового кольца (бензольное кольцо, содержащее 2 гидроксильные группы в 3-м и 4-м положениях), которое образует водородные связи и вступает в гидрофобные взаимодействия с аминокислотными боковыми цепями в лигандсвязывающей зоне рецептора.

Эксперименты с заменой аминокислот в белковой цепочке рецептора показали важную роль отдельных аминокислот для лиганд-рецепторного взаимодействия.

Так, замена или даже удаление отдельных участков в гидрофильных петлях адренорецепторов не влияет на лиганд-рецепторное связывание.

В то же время замена отдельных аминокислот в трансмембранных гидрофобных доменах оказывает на него существенное влияние, например замена аспарагиновой аминокислоты под номером 113 (Asp¹¹³) в 3 гидрофобном домене приводит к резкому снижению связывающей способности β_2 -адренорецептора как в отношении агонистов, так и антагонистов.

Аналогичные эксперименты с другими аминокислотами трансмембранных участков белковой цепочки рецептора позволили высказать предположение о важной роли отдельных аминокислот в его взаимодействии с катехоламинами. Одной из наиболее изученных в этом плане является структура β_2 -АР, имеющая много общего со структурой других типов адренорецепторов (рис. 4.5).

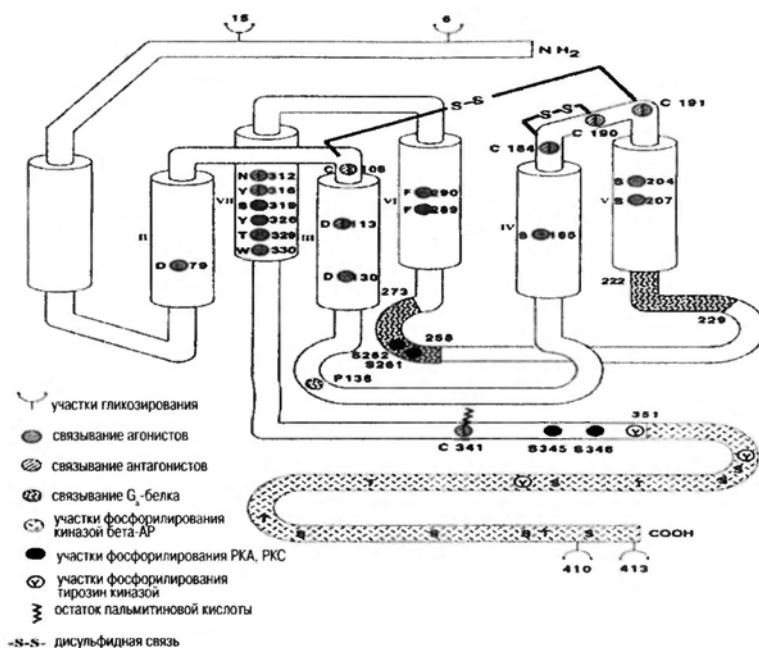


Рис. 4.5. Строение β_2 -адренорецептора

В формировании лигандсвязывающего участка β -АР участвуют боковые цепи нескольких аминокислот из трансмембранных доменов рецептора, лежащих в его гидрофобной части внутри фосфолипидного бислоя клеточной мембраны.

Среди них аспарагиновая аминокислота под номером 113 (Asp¹¹³), находящейся в 3 трансмембранном гидрофобном домене и имеющая в своем составе несущую отрицательный заряд карбоксильную группу, с которой благодаря электростатическому (ионному) взаимодействию связывается положительно заряженная протонированная аминогруппа катехоламина.

Гидроксилы катехолового кольца молекулы лиганда образуют водородные связи с гидроксильными группами 2 молекул серина под номерами 204 и 207 (Ser²⁰⁴ и Ser²⁰⁷), находящимися в 5 трансмембранном домене.

Кроме того, катехоловое кольцо лиганда может вступать в гидрофобное взаимодействие с гидрофобным ароматическим кольцом аминокислоты фенилаланина под номером 290 (Phe²⁹⁰), находящейся в 6-м трансмембранном домене.

Нахождение лигандсвязывающего участка рецептора внутри фосфолипидного бислоя клеточной мембраны объясняет, почему гидрофобные β -адреноблокаторы связываются более прочно, чем эндогенные гидрофильные катехоламины.

Другой функционально значимый центр β -АР — область взаимодействия с G-белками, регулирующими активность эффекторных систем ферментов и ионных каналов (для всех подтипов β -АР — аденилатциклазы). Связывание адренорецептора с G-белками происходит со стороны внутренней поверхности плазматической мембраны в месте нахождения самой большой 3-й внутриклеточной петли адренорецептора.

Для связывания с G-белками и активации аденилатциклазы абсолютно необходима область петли, состоящая из 8 аминокислот (остатки 222–229) и образующая связь между карбоксильным концом 5-го трансмембранного домена и 3-й внутриклеточной петлей.

Модель β -адренорецептора, представленная на рис. 4.5, рабочая, основана на фармакологическом анализе мутантных рецепторов и анализе зависимости «структура–активность» адренергических лигандов.

Указанная модель взаимодействия разработана для β_2 -АР, но она универсальна для адренергических рецепторов, так как установлено, что все рецепторы, связывающие катехоламины, содержат Asp в позиции, аналогичной Asp¹¹³ в 3 трансмембранном домене β -адренорецептора, два Ser в 5-м трансмембранном домене и Phe — в 6-м, различия касаются в основном порядкового номера аминокислот в полипептидной цепи рецептора, участвующих в формировании его активного центра.

Помимо обязательных для связывания катехоламинергических лигандов аминокислот, полипептидная цепочка адренорецепторов содержит и другие аминокислотные остатки (аспарагина, тирозина, треонина, триптофана, цистеина и др.), определяющие особенности взаимодействия рецептора с различными адренергическими агонистами и антагонистами.

Важнейшую роль в изменении функционально-биохимических процессов в клетках при действии катехоламинов и родственных им соединений (агонистов) на адренорецепторы играют G-белки.

Именно G-белки осуществляют трансдукцию (передачу) адренергического сигнала с адренорецептора на эффекторные (реализующие эффект) ферменты и ионные каналы.

G-белки — гетеротримеры и состоят из 3 субъединиц (α , β , γ). Важнейшую роль из них играет α -субъединица, которая обеспечивает связывание с рецептором и присоединяет ГТФ (гуанозинтрифосфат).

Стимулирующие и ингибирующие G_s -белки и G_i -белки отличаются по строению α -субъединицы (G_s содержит α_s -субъединицу, G_i содержит α_i -субъединицу). β - и γ -Субъединицы идентичны у обоих типов белков.

Передача сигнала с рецептора на эффекторные структуры происходит в основном с помощью α -субъединицы. На α -субъединице расположен участок, который может связывать либо ГТФ, либо ГДФ (гуанозиндифосфат).

Свободная α -субъединица G-белка — это фермент, обладающий ГТФ-азной активностью, он переводит ГТФ в ГДФ.

Взаимодействие активированного адренергическими лигандами рецептора с G-белками в составе комплекса AP G-белок эффекторный фермент (или ионный канал) активирует последние с дальнейшими функционально-биохимическими изменениями в клетках. Последовательность событий при этом выглядит следующим образом.

В неактивированном (невозбужденном) состоянии в мембране комплекс рецептора и G-белка находится отдельно от эффекторного фермента или ионного канала.

В невозбужденном состоянии α -субъединица G-белка связана с молекулой ГДФ.

Взаимодействие адренергического лиганда с ответственными за связывание трансмембранными доменами приводит к изменению конформации третьего петлевого домена, с которым за счет карбоксильного конца связывается G-белок, что сопровождается изменением свойств α -субъединицы G-белка — последняя теряет сродство к ГДФ и связывается с молекулой ГТФ.

Связывание ГТФ с α -субъединицей G-белка приводит к его отщеплению от рецептора и диссоциации на α - и прочно связанные между собой $\beta\gamma$ -субъединицы.

После диссоциации активированная ГТФ α -субъединица и комплекс $\beta\gamma$ -субъединиц G-белка действуют на различные эффекторные системы (ферменты и ионные каналы), что далее через систему вторичных мессенджеров (посредников) изменяет внутриклеточные процессы.

Если объектом регуляции G-белков является аденилатциклаза (например, для всех подтипов β -AP), то при ее активации в клетке из АТФ синтезируется цАМФ — вторичный мессенджер, запускающий процессы, лежащие в основе активации клетки.

Существует несколько основных типов G-белков стимулирующие (G_s) и ингибирующие (G_i) аденилатциклазу, активирующие фосфолипазы (G_q), влияющие на ионные каналы (G_o). Каждый основной подтип адренорецептора отдает предпочтение специфическому классу G-белков: α_1 -AP — G_q , α_2 -AP — $G_{i/o}$, β -AP — G_s .

Объектом регуляции G-белков помимо аденилатциклазы могут быть и другие ферментативные белки — гуанилатциклаза, фосфолипаза C, фосфолипаза A₂, ионные каналы (K⁺ и Ca⁺) и др.

Так как α-субъединица обладает внутренней ГТФ-азной активностью, то в последующем происходит гидролиз связанного с α-субъединицей ГТФ с образованием ГДФ и P_i и реассоциацией α-субъединицы с βγ-субъединицами. В конечном итоге α-субъединица отщепляется от эффекторного фермента и присоединяется к рецептору. Система приходит в исходное состояние.

Для каждого из подтипов адренорецепторов существует определенный механизм трансформации химического сигнала в биологическую реакцию клетки, который реализуется при связывании с рецептором соответствующего адренергического агониста.

Так, основным механизмом, ответственным за работу α₁-АР, является активация G-белками (G_q-белок) фосфолипазы C, которая гидролизует мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат до инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃, ИТФ) и диацилглицерина (ДАГ). IP₃, связываясь со специфичными Ca²⁺-каналами эндоплазматического ретикулума, вызывает высвобождение из него Ca²⁺, что приводит к повышению содержания Ca²⁺ в цитоплазме и активирует кальцийзависимые процессы — сокращение гладких мышц и секрецию желез. Под влиянием ДАГ в присутствии кальция активируется протеинкиназа C. В желудочно-кишечном тракте стимуляция α₁-АР и увеличение содержания Ca²⁺ в клетках, наоборот, вызывают расслабление гладких мышц из-за гиперполяризации, развивающейся при открывании зависимых от кальция калиевых каналов (Ca²⁺-зависимых калиевых каналов).

Активация каждого из подтипов β-адренорецепторов — β₁, β₂ и β₃ — приводит к возрастанию опосредованной через G_s-белок активности аденилатциклазы, к повышению уровня цАМФ, к последующей активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (протеинкиназа A), которая за счет фосфорилирования различных белков, в частности ферментативных, изменяет функционально-метаболические процессы в клетке.

В развитии клеточной реакции на активацию адренорецепторов могут участвовать и другие механизмы, связанные с G-белками.

Как известно, при длительном воздействии катехоламинов (КА) и их аналогов происходит постепенное снижение к ним чувствительности тканей. Механизмы снижения реакции тканей на КА разнообразны. Одним из них может быть так называемая десенситизация рецепторов, хорошо изученная в случае β-адренорецепторов. При свя-

зывании адренергических агонистов с β -АР последний активируется в течение нескольких секунд. Длительное взаимодействие агониста с β -АР приводит к прогрессирующему уменьшению способности β -АР реагировать на связанный агонист. Это явление и носит название десенситизации адренорецепторов и на молекулярном уровне заключается в отщеплении адренорецептора от комплекса G_s -белок-аденилатциклаза. Процесс десенситизации адренорецепторов развивается в течение нескольких минут в ходе непосредственного взаимодействия рецептора с агонистом и обусловлен конформационными изменениями в области внутриклеточного карбоксильного (-COOH) конца рецептора, создающими условия для фосфорилирования его отдельных аминокислотных остатков. Рецепторы, связывающие G-белки, содержат богатые сериновыми и треониновыми (Ser/Thr) аминокислотными остатками области на карбоксильном конце и в 3-й внутриклеточной петле, гидроксильные группы (-OH) которых могут фосфорилироваться под влиянием протеинкиназ, среди которых цАМФ-зависимая протеинкиназа (протеинкиназа А) и киназа β -адренорецепторов. Фосфорилированные киназой β -адренорецепторов аминокислотные остатки адренорецептора связываются со специфическим белком β -аррестином, что ослабляет взаимодействие между рецептором и G_s -белком и усиливает десенситизацию. Таким образом, фосфорилированный β -АР становится функционально независимым от G_s -белка и аденилатциклазы, что уменьшает ее стимуляцию. Десенситизация, как правило, обратима. После удаления адренергического лиганда под влиянием клеточных фосфатаз происходит отщепление фосфатных групп от рецептора (дефосфорилирование), и он возвращается в исходное состояние. В отличие от β -АР данные о возможности десенситизации α -АР противоречивы.

При длительной стимуляции β -адренорецепторов может прекратиться и синтез новых молекул рецептора.

Теоретически каждый процесс, протекающий в ходе функционирования адренореактивных структур, может быть объектом стимулирующего или угнетающего воздействия, но практически в настоящее время наиболее изучен и клинически значим процесс влияния лекарственных веществ на следующие адренергические процессы и структуры:

- синаптические и внесинаптические адренорецепторы;
- высвобождение медиатора из нервного окончания;
- нейрональный или экстранейрональный захват КА;
- депонирование и высвобождение КА из синаптических пузырьков;
- ферментативный распад КА.

4.2. Адrenomиметические средства (адrenomиметики)

Адrenomиметики, адrenomиметические вещества/средства — вещества природного и синтетического происхождения, воспроизводящие полностью или частично в организме животных и человека эффекты эндогенных катехоламинов (КА) — адреналина (А), норадреналина (НА) за счет влияния на адренореактивные структуры (адренорецепторы, структурные элементы клетки, участвующие в обмене и транспорте эндогенных катехоламинов и др.).

Эффекты эндогенных катехоламинов синаптического (НА) и надпочечникового (А) происхождения в организме реализуются с участием адренергических синапсов, входящих в их состав пре- и постсинаптических адренорецепторов, а также внесинаптических адренорецепторов, расположенных вне адренергических синапсов.

В зависимости от особенностей действия на адренорецепторы, адrenomиметики можно подразделить на препараты прямого и непрямого (косвенного, опосредованного) типа действия.

Адrenomиметики непрямого типа действия — симпатомиметики, влияя на обмен катехоламинов (выброс медиатора, обратный захват, депонирование в синаптических пузырьках и др.), увеличивают концентрацию НА в синаптической щели, повышая тем самым активность адренорецепторов.

Адrenomиметики прямого типа действия непосредственно активируют адренорецепторы эффекторных клеток за счет связывания с ними.

Несколько сложнее классифицировать по типу действия адренергические вещества, влияющие на пресинаптические адренорецепторы, находящиеся в нервных окончаниях (адренергических, холинергических и др.).

Поскольку такие вещества вызывают эффекты за счет непосредственного взаимодействия с адренорецепторами, то их можно было бы отнести к группе препаратов прямого типа действия. Но, с другой стороны, их влияние на функцию органов и тканей обусловлено изменением концентрации медиатора (НА и др.) в синаптической щели, т.е. их можно определить и как адренергические вещества непрямого типа действия.

При рассмотрении характера адренергических влияний необходимо иметь в виду, что активация адренорецепторов не всегда оказывает адrenomиметическое действие на эффекторные клетки. В частности, при активации пресинаптических α_2 -АР, по принципу отрицательной обратной связи регулирующих выброс НА, его выделение в синапти-

ческую щель уменьшается, что может привести к уменьшению адренергических и усилению парасимпатических эффектов (брадикардии, расширению сосудов, учащению мочеиспускания и др.).

Также необходимо учитывать, что в органах находятся рецепторы различных типов, из которых один является преобладающим, именно он в основном и определяет его реакцию на адренергические вещества. Например, из β -АР сердца на долю β_1 -АР приходится примерно 70% (в предсердиях 60–70%, в желудочках 70–80%), а на долю β_2 -АР — 30% (в предсердиях 30–40%, в желудочках 20–30%). В легких, наоборот, на долю β_1 -АР приходится примерно 25%, а на долю β_2 -АР — 75%. Поэтому считается, что наиболее эффективное влияние на сердце оказывают агонисты и антагонисты β_1 -адренорецепторов, а на легкие агонисты и антагонисты β_2 -АР.

Необходимо помнить, что для ряда веществ тропность (избирательность действия, селективность действия) в отношении того или иного типа адренорецепторов или активность в отношении отдельных процессов, протекающих в адренергическом синапсе, являются величинами относительными и могут зависеть от дозы. Во многом это связано с тем обстоятельством, что в структуре различных типов адренорецепторов много общего (например, гомологичность активных центров β_1 - и β_2 -АР, где происходит взаимодействие рецептора с лекарственными веществами, составляет 71%). Часто принадлежность к определенной группе активаторов (или ингибиторов) адренорецепторов (например, α -, β -, α_1 -, β_1 -адреномиметиков и др.) определяется величиной дозы препарата, влияющей на свойства рецептора. Если препарат избирательно действует на адренорецептор, например, как ксилометазолин (галазолин) на α_2 -АР в более низкой дозе, чем на α_1 -АР, то его относят к группе α_2 -адреномиметиков, несмотря на то, что при повышении дозы он начинает возбуждать и α_1 -АР.

Следует иметь в виду, что способностью влиять на адренергические синапсы и адренорецепторы обладают разные по областям клинического использования вещества. В классическом понимании этого термина адреномиметиками как лекарственными средствами следует называть только вещества, которые за счет взаимодействия с периферическими и центральными адренореактивными структурами регулируют деятельность периферических внутренних органов и применяются в клинике именно для этих целей.

В зависимости от типа действия (прямого или косвенного) и тропности в отношении отдельных видов адренорецепторов адреномиметики можно классифицировать следующим образом.

I. Адренергические вещества прямого типа действия (адреномиметики прямого типа действия, адреностимуляторы):

- вещества, активирующие α - и β -адренорецепторы (α - и β -адреномиметики);
- вещества, активирующие преимущественно α -адренорецепторы (α -адреномиметики);
- вещества, активирующие преимущественно β -адренорецепторы (β -адреномиметики).

II. Адренергические вещества непрямого типа действия (адреномиметики непрямого типа действия):

- симпатомиметики;
- адренергические вещества, преимущественно угнетающие нейрональный или экстранейрональный захват катехоламинов;
- адренергические вещества, преимущественно угнетающие ферментативный распад катехоламинов.

4.2.1. Адренергические вещества прямого типа действия (адреномиметики прямого типа действия, адреностимуляторы)

Адреномиметики прямого типа действия (адреностимуляторы) различаются по специфичности действия на отдельные типы и подтипы адренорецепторов.

Наиболее известны из данной группы веществ фенилалкиламины — адреналин, норадреналин, изадрин и фенилэфрин (мезатон), а также производные имидазолина.

Из производных фенилалкиламина первые 3 препарата являются катехоламинами (катехол — соединение, содержащее две ОН-группы в третьем и четвертом положении бензольного кольца, другое название — о-диоксибензол), а фенилэфрин, содержащий в бензольном кольце один гидроксил, таковым не является.

1. Вещества, активирующие α - и β -адренорецепторы (α - и β -адреномиметики)

Из перечисленных выше соединений наиболее многообразным действием на организм обладают природные катехоламины адреналин и, несколько в меньшей степени, норадреналин.

Многообразие эффектов адреналина связано с его способностью возбуждать все типы адренорецепторов α_1 , α_2 , β_1 , β_2 в отличие от норадреналина, действующего преимущественно на α -АР (α_1 , α_2 , β_1), фе-

нилэфрина, возбуждающего только α -АР (в основном α_1), и изадрина, избирательно активирующего только β -АР.

Адреналин. Из всех адреномиметиков наибольшее сходство с эффектами, вызываемыми возбуждением симпатической нервной системы, дает введение в организм адреналина.

Действие адреналина затрагивает практически все функции организма, поэтому ограничимся рассмотрением только основных клинически значимых эффектов.

Адреналин приблизительно одинаково действует на α_1 -, α_2 - и β_1 -АР. По сравнению с другими подтипами адренорецепторов более чувствительны к нему β_2 -АР.

Сосуды и артериальное давление. Так как адреналин возбуждает как α -АР, так и β -АР, то его влияние на тонус сосудов во многом определяется характером распределения адренорецепторов в тех или иных сосудистых областях. В основном действие адреналина распространяется на артериолы и прекапиллярные сфинктеры.

Сосуды кожи, слизистых оболочек, органов брюшной полости, почек, венозного русла (в них преобладают сосудосуживающие α -АР) под влиянием адреналина суживаются, а сосуды сердца, головного мозга и, особенно, скелетных мышц (в них преобладают сосудорасширяющие β_2 -АР) расширяются. Такой характер перераспределения кровотока (снижение кожного, усиление мышечного и коронарного кровотока) способствует сохранению тепла и усилению за счет обеднения одних органов кровоснабжения таких жизненно важных органов, как сердце и мозг, что важно для мобилизации организма в экстремальных ситуациях.

Адреналин повышает систолическое давление за счет положительного инотропного и хронотропного действия на сердце и сосудосуживающего действия, связанного с влиянием на α_1 -АР сосудов. Так как адреналин стимулирует также сосудорасширяющие β_2 -АР, то вследствие этого могут произойти снижение общего периферического сопротивления и падение диастолического давления.

Действие адреналина на тонус сосудов и артериальное давление (АД) зависит от дозы и скорости введения. Если в больших дозах и при большой скорости введения адреналин повышает АД за счет стимуляции как α_1 -, так и β_2 -АР сосудов, то в малых дозах при быстром и медленном введении он может вызвать снижение АД давления из-за большей чувствительности к нему сосудорасширяющих β_2 -АР по сравнению с сосудосуживающими α_1 -АР.

Сердце. Возбуждая β_1 -АР кардиомиоцитов и проводящей системы сердца адреналин увеличивает силу сокращений сердца (положительный инотропный эффект), частоту сердечных сокращений (положи-

тельный хронотропный эффект), скорость проведения возбуждения в сердце. В высоких дозах адреналин может вызвать аритмию, в том числе желудочковые экстрасистолы, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков.

Повышая силу и частоту сердечных сокращений адреналин увеличивает ударный и минутный объем. При этом наблюдается резкое повышение потребления кислорода сердцем, что в случае его недостатка может привести к повреждению кардиомиоцитов.

Другие органы. Кроме того, адреналин, действуя на β_2 -АР бронхов, расслабляет их, действуя на α - и β -АР — снижает тонус гладких мышц кишечника, но действуя на α_1 -АР — увеличивает тонус сфинктеров ЖКТ и мочевого пузыря, действуя на α_1 -АР — вызывает сокращение матки, а на β_2 -АР — расслабление матки (последнее в норме преобладает).

Эндокринные железы. Метаболизм. Действие адреналина на метаболические процессы в клетках реализуется в основном за счет активации β -АР. Так, стимулируя β_2 -АР в печени адреналин усиливает процесс гликолиза, что приводит к снижению содержания гликогена в печени, повышению в крови содержания глюкозы, молочной кислоты. За счет влияния на все подтипы β -АР клеток жировой ткани адреналин активизирует липолиз и вызывает увеличение содержания в крови свободных жирных кислот.

Обменные процессы в организме адреналин может регулировать за счет влияния на выделение гормонов эндокринными железами. Так, стимулируя β_2 -АР и α_2 -АР поджелудочной железы адреналин соответственно может увеличивать и уменьшать выработку инсулина (последний эффект преобладает). За счет активации β -АР α -клеток поджелудочной железы адреналин повышает секрецию глюкагона.

Адреналин эффективен только при парентеральном введении — из-за быстрого разрушения с участием КОМТ и МАО и конъюгации в клетках слизистой оболочки кишечника и в печени.

При внутривенном введении адреналин и другие катехоламины действуют только несколько минут за счет быстрого нейронального и экстранейронального захвата и метаболизма.

Адреналин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Основные фармакологические реакции в зависимости от пути введения (внутримышечно, под кожу) продолжаются от 5 до 30 мин.

Клиническое применение. Адреналин применяют для устранения внезапно возникшей остановки сердца (вводят интракардиально с помощью длинной иглы в полость сердца 0,5–0,7 мл ампульного раствора, лучше развести в 8–10 мл физиологического раствора); для купирования аллергических реакций, устранения приступов бронхи-

альной астмы в качестве средства скорой помощи; для вывода больных из гипогликемической комы. Добавляют к растворам местных анестетиков при терминальной анестезии для удлинения продолжительности их действия.

Норадреналин. Как и адреналин, норадреналин активирует α_1 -, α_2 - и β_1 -АР, но значительно слабее влияет на β_2 -АР. В связи с этим его иногда относят к α -адреномиметикам. Возбуждающее действие норадреналина на α_1 -АР выражено сильнее, чем у адреналина. По спектру клинического использования он ближе к α -адреномиметикам, чем адреналин. Тем не менее в связи с наличием выраженной β_1 -адреномиметической активности и способности, в отличие от α -адреномиметиков, оказывать прямое влияние на работу сердца его целесообразнее рассматривать в группе неспецифических стимуляторов α - и β -АР.

Стимулируя β_1 -АР сердца, норадреналин увеличивает сократительную способность сердца и ударный объем. Как и адреналин, норадреналин увеличивает коронарный кровоток. Действие норадреналина не приводит к возрастанию минутного объема (сердечного выброса). Частота сердечных сокращений под влиянием норадреналина может даже уменьшиться. Это связано с выраженным возбуждающим действием норадреналина на α_1 -АР сосудов (артериол и вен), что приводит к их сужению и повышению АД. В ответ на быстрое повышение АД рефлекторно с механорецепторов сосудов через систему блуждающих нервов и активацию М-холинорецепторов сердца возникает брадикардия, и ритм сердечных сокращений урежается, несмотря на наличие у норадреналина прямого стимулирующего действия на β_1 -АР сердца.

Сужение артериол приводит к уменьшению кровотока в почках, печени, органах ЖКТ под влиянием норадреналина. Уменьшение кровотока в почках может привести к почечной недостаточности, что ограничивает его применение у больных с выраженной артериальной гипотензией.

Так как норадреналин практически не влияет на сосудорасширяющие β_2 -АР, то в отличие от адреналина он оказывает только сосудосуживающее действие, не зависящее от дозы или скорости введения. Поэтому он в большей степени, чем адреналин, повышает периферическое сосудистое сопротивление и, наряду с систолическим, повышает диастолическое АД.

На гладкие мышцы внутренних органов, обмен веществ норадреналин оказывает однонаправленное действие с адреналином, но по силе воздействия значительно уступает ему.

Вводят норадреналин обычно в вену с помощью капельницы непрерывно для поддержания стабильной концентрации в крови, так как он быстро инактивируется.

Клиническое применение. Норадреналин применяют для повышения АД при его значительном падении при травмах, отравлениях и т.п. При его длительном и чрезмерном назначении из-за снижения кровотока может развиваться почечная и кишечная ишемия, вплоть до развития в почках почечной недостаточности. При подкожном введении из-за сосудосуживающего эффекта возможно развитие некроза.

Необходимо сказать, что лекарственными средствами, стимулирующими как α -, так и β -АР, являются также адреномиметики непрямого типа действия (симпатомиметики), фармакологическая активность и клиническое применение которых во многом аналогичны прямым α - и β -адреномиметикам. Механизм действия и особенности их практического использования будут рассмотрены ниже — в разделе «Адреномиметики непрямого типа действия (симпатомиметики)».

2. Вещества, активирующие преимущественно α -адренорецепторы (α -адреномиметики)

К данной группе препаратов относятся соединения, которые с той или иной степенью избирательности активируют α_1 - и α_2 -АР, не оказывая при этом влияния на β -АР.

Их классификация по специфичности действия на отдельные подтипы α -АР (α -, α_1 - и α_2 -адреномиметики) довольно условна. Часть из этих препаратов влияет в основном на α_1 -АР. Другие могут действовать на α -АР обоих типов, но выраженность активирующего действия на отдельные подтипы α -АР (α_1 - и α_2 -АР) отличается. Различие может носить дозозависимый характер. Так, ксилометазолин (галазолин) в низких концентрациях действует на α_2 -АР, в высоких концентрациях активирует α_1 -АР.

Препарат, неспецифически возбуждающий как α_1 -, так и α_2 -АР, норадреналин в связи с наличием β_1 -адреномиметической активности рассматривался ранее в разделе веществ, активирующих α - и β -АР.

По фармакодинамике и спектру клинического использования избирательные агонисты α_1 -АР, в отличие от избирательных агонистов β -АР (β_1 - и β_2 -АР) с характерной для каждого из них областью клинического использования и спектром побочного действия, не имеют существенных преимуществ перед неселективными препаратами.

Клиническое применение α -агонистов, как и других адренергических веществ, целиком базируется на их фармакологических свойствах. Способность агонистов α -АР за счет сужения периферических

сосудов повышать АД находит применение в лечении гипотоний различного происхождения (коллапс, шок, передозировка ганглиоблокаторов, отравления, инфекции и др.), а при местном нанесении для лечения воспалительных заболеваний слизистых оболочек носа и глаз. Способность ряда α -адреномиметиков (клонидин, гуанфацин и др.) за счет центрального α_2 -адренергического действия снижать АД используют при лечении гипертензии. Кроме того, α -адреномиметики (мезатон) или адреналин могут применяться для удлинения времени действия и уменьшения токсичности местных анестетиков при проводниковой или терминальной анестезии. Норадреналин при этом, как уже говорилось выше, применять нельзя, так как при подкожном введении он вызывает некротические изменения в тканях.

Избирательным действием на отдельные подтипы α -АР обладают фенилэфрин (мезатон), метоксамин — в основном на α_1 -АР и др., ксилемтазолин (галазолин), клонидин (клофелин) и др., влияющие в основном на α_2 -АР.

а) Агонисты α_1 -адренорецепторов

Агонист α_1 -АР фенилэфрин (мезатон) не является катехоламином, так как содержит лишь одну ОН-группу в бензольном кольце, но он относится к фенилалкиламинам.

На сердечно-сосудистую систему фенилэфрин влияет аналогично норадреналину, но действует слабее и продолжительнее (соединения, имеющие только одну ОН-группу в третьем или четвертом положении, не подвергаются действию КОМТ).

Аналогично адреналину и норадреналину фенилэфрин увеличивает коронарный кровоток. В большинстве органов и скелетных мышцах под влиянием фенилэфрина кровоток снижается.

Особенностью действия фенилэфрина на сосуды является то, что он оказывает сильное сосудосуживающее действие на артерии и слабое — на вены. В связи с этим фенилэфрин повышает систолическое АД в большей степени, чем диастолическое. Повышение АД сопровождается брадикардией вследствие рефлекторной стимуляции блуждающего нерва. Так как повышение тонуса блуждающего нерва приводит к возрастанию порога разрядов синусного узла и возбуждения ткани предсердий, данное явление может использоваться для купирования фенилэфрином пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

На ЦНС фенилэфрин не влияет.

Фенилэфрин за счет стимуляции α_1 -АР радиальной мышцы радужки вызывает ее сокращение и расширение зрачка, снижает внутриглазное давление при открытоугольных формах глаукомы. На аккомодацию не влияет, так как ресничная мышца глаза не содержит α -АР.

Стимулируя α_1 -АР кавернозной венозной ткани слизистой оболочки носа, фенилэфрин оказывает умеренное сосудосуживающее действие. Быстро и на длительное время устраняет отек слизистой оболочки носа и его придаточных пазух.

В отличие от адреналина и норадреналина, не являясь катехоламином, фенилэфрин устойчив к ферментативной инаktivации с участием КОМТ, поэтому может назначаться внутрь.

Клиническое применение. Показания к применению фенилэфрина те же, что для норадреналина. Используется для повышения АД при коллапсе и гипотензии различного происхождения, при наркозе — для поддержания оптимального уровня АД. Вводят внутривенно при пароксизмальной предсердной тахикардии. Так как фенилэфрин при местном применении суживает сосуды, уменьшает отек воспаленных тканей и оказывает противовоспалительное действие, его используют при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек носа и глаз. Его также применяют местно для расширения зрачков, а также внутривенно при учащенном мочеиспускании.

Помимо местного применения отдельно и как комбинированное средство (виброцил: фенилэфрин + диметинден) для улучшения носового дыхания при ринитах, фенилэфрин в составе комбинированных средств может приниматься внутрь: ринопронт (фенилэфрин + карбиноксаметин). При приеме внутрь α -адреномиметики могут оказывать более выраженное влияние на гемодинамику и функции ЦНС, чем при местном применении, но в меньшей степени вызывают раздражение слизистой оболочки, реактивную гиперемия и ощущение заложенности носа при отмене, чем при местном применении.

По своим фармакологическим свойствам близок к фенилэфрину α_1 -адреномиметик метоксаметин, который аналогично фенилэфрину оказывает сильное сосудосуживающее действие на артерии и слабое на вены с рефлекторной брадикардией. Его применяют внутривенно при тяжелых формах артериальной гипотонии.

Часть агонистов α_1 -АР — мефентермин, метараминол оказывают помимо прямого адреномиметического также не прямое (симпатомиметическое) действие, увеличивая выброс медиатора норадреналина из адренергических нервных окончаний. Последнее может ограничить брадикардию, вызванную рефлекторной активацией блуждающего нерва, и привести к увеличению минутного объема сердца. Данный эффект свойственен для сравнительно небольших доз препаратов. Характерной особенностью метараминола является уменьшение кровоснабжения таких жизненно важных органов, как головной мозг и почки, что представляет опасность при его длительном применении.

Сужение легочных сосудов под влиянием метараминола может привести к их отеку, что ограничивает его применение у больных с эмфиземой легких или при застойной сердечной недостаточности.

Агонистом α_1 -АР является мидодрин (гутрон), оказывающий стимулирующее действие на рецепторы только после превращения в различных тканях в активный метаболит десглимидодрин, который увеличивает АД, повышая тонус как артериол, так и венул. Так как гидролиз мидодрина идет сравнительно медленно, то его сосудосуживающее действие развивается не так быстро как у норадреналина и мезатона. Препарат не проникает через ГЭБ, поэтому он не действует на ЦНС.

Клиническое применение. В клинике мидодрин применяют внутрь (он быстро всасывается, попадает в плазму крови уже через 10 мин), внутримышечно и внутривенно. Так как мидодрин преимущественно суживает вены, его используют при ортостатической гипотензии, а также при других видах гипотензии (артериальной гипотензии, вторичной гипотензии, связанной с применением лекарств, инфекционными заболеваниями, травмами и др.).

Среди побочных эффектов мидодрина следует отметить повышение АД в положении лежа (так называемая клиностатическая гипертония, которая выражается в резком подъеме АД при переходе в лежащее положение), пиломоторную реакцию (сокращение мышц, поднимающих волосы, «гусиная кожа»), усиление потоотделения, нарушения работы ЖКТ (диспептические явления, метеоризм и др.), нарушения (задержка или учащение) мочеиспускания.

Побочные эффекты α -адреномиметиков. Следует иметь в виду, что резкое сужение сосудов α -адреномиметиками может привести к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и нагрузки на сердце, к повышенному потреблению им кислорода и ишемии сердечной мышцы, вызвать приступ стенокардии и даже инфаркт миокарда. Резкое повышение АД под влиянием α -адреномиметиков может вызвать отек мозга и легких, привести к кровоизлиянию в мозг.

б) Агонисты α_2 -адренорецепторов

α_2 -Адреномиметики не являются абсолютно селективными средствами. Препараты данной группы могут влиять как на α_1 -, так и на α_2 -АР. Как уже отмечалось, эффект может зависеть от дозы препарата (например, ксилеметазолин в низких концентрациях действует на α_2 -АР, а при повышении концентрации начинает возбуждать α_1 -АР).

Учитывая, что клиническое применение агонистов α_2 -АР основано на преимущественной стимуляции периферических или централь-

ных α_2 -АР их можно подразделить на 2 основные группы — агонисты периферических α_2 -адренорецепторов и агонисты центральных α_2 -адренорецепторов.

По химической структуре препараты, обладающие относительно избирательным действием на α_2 -адренорецепторы (α_2 -адреномиметики), — нафазолин (нафазол, нафтизин, санорин), ксилометазолин (галазолин), оксиметазолин (називин, назол), тетризолин и клофелин (клонидин, гемитон, катапресан), в отличие от α_1 -адреномиметика фенилалкиламина фенилэфрина (мезатона), являются производными имидазолина.

Способностью стимулировать α_2 -адренорецепторы обладают также препараты разного химического строения гуанфацин, метилдофа и др.

в) Агонисты периферических α_2 -адренорецепторов

По сравнению с норадреналином и фенилэфрином (мезатоном) нафазолин и ксилометазолин вызывают более длительный сосудосуживающий эффект. При попадании в кровь они повышают АД. За счет влияния на α_1 -АР радиальной мышцы радужки глаза вызывают расширение зрачка. На ЦНС они оказывают угнетающее влияние.

В связи с плохой растворимостью в воде их используют в виде спиртового раствора или эмульсии только местно при ринитах различного происхождения.

Стимулируя α_2 -АР артериол и α_1 -АР вен слизистой оболочки носа, обладающей свойствами кавернозной ткани, они за счет сосудосуживающего действия уменьшают гиперемию, набухание слизистой оболочки, отделение слизи и улучшают носовое дыхание.

Тетризолин (тизин) — производное имидазолина. Являясь α -адреномиметиком, действует более длительно, чем другие препараты этой группы. Применяется при аллергическом конъюнктивите, отеке слизистой оболочки носовой полости и носоглотки.

Длительный прием α -адреномиметиков из-за постоянного сужения сосудов может привести к атрофии и некрозу слизистой оболочки носа (эффект менее выражен у α_1 -адреномиметиков), кроме того, при длительном приеме наблюдается ослабление эффекта.

Кроме указанных препаратов, при затруднении носового дыхания при простудных заболеваниях, воспалении носовых пазух, евстахиите, сенной лихорадке, аллергических ринитах используется производное имидазолина оксиметазолин (називин, назол). Препарат обладает сосудосуживающим, антиконгестивным действием. Суживает сосуды в местах аппликации, уменьшает приток крови к венозным синусам. Особенностью действия оксиметазолина, в отличие от ксилометазолина, является наличие у него,

наряду с периферическим α_1 -адреномиметическим действием центрального α_{2A} -адреномиметического действия, что при попадании препарата в системный кровоток (например, при передозировке) приводит к снижению артериального давления (клонидиноподобный эффект).

Помимо лечения ринитов различного происхождения, препараты данной группы могут применяться и при других заболеваниях.

Сосудосуживающее, противовоспалительное (противоотечное) действие нафазолина (препарат активирует α_1 - и α_2 -АР) используется также при местной аппликации при конъюнктивитах, при риноскопии для пролонгации поверхностной анестезии.

α_1 -Адреномиметики можно применять в качестве противоотечных средств при геморрое.

Использование α -адреноблокаторов для лечения импотенции может вызвать приапизм, в этом случае введение α -адреномиметиков в пещеристые тела полового члена уменьшает побочные эффекты α -адреноблокаторов.

г) Агонисты центральных α_2 -адренорецепторов

В отличие от α_2 -адреномиметиков нафазола и ксилометазолина (галазолина), чей сосудосуживающий эффект связан с влиянием на периферические α_2 -АР, ряд α_2 -адреномиметиков типа клонидина оказывает не сосудосуживающее, а сосудорасширяющее действие за счет стимуляции центральных α_2 -АР.

Клонидин — производное имидазолина. По химическому строению напоминает нафазол (адреномиметик) и фентоламин (α -адреноблокатор).

Подобно нафазолу и ксилометазолину при местном применении α_2 -адреномиметики типа клонидина могут вызывать сужение сосудов. Аналогично нафазолу клонидин активирует периферические α_1 -АР сосудов и кроме того внесинаптические α_2 -АР сосудов и оказывает не продолжительное прессорное действие.

В отличие от ксилометазолина (галазолина) и нафазола, клонидин хорошо растворяется в воде и липидах. Он хорошо всасывается при приеме внутрь (биодоступность порядка 100%). Проникая через ГЭБ в головной мозг, он оказывает выраженное гипотензивное действие за счет стимуляции центральных α_2 -АР.

Активация постсинаптических α_2 -АР (подтипа α_{2A}) нейронов ядер солитарного тракта в ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга приводит к угнетению нейронов вазомоторного центра продолговатого мозга и к снижению симпатического тонуса, что проявляется снижением концентрации норадреналина в плазме крови.

Под влиянием клонидина отмечено повышение парасимпатического тонуса. Снижение симпатического и повышение парасимпатического тонуса приводят к снижению частоты сердечных сокращений, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (в том числе за счет расширения вен) и к длительному и значительному понижению АД.

Определенное значение в снижении АД может иметь уменьшение импульсации в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, возникающее за счет снижения высвобождения норадреналина из адренергических нервных окончаний при стимуляции клонидином периферических пресинаптических α_2 -АР по принципу отрицательной обратной связи регулирующих выброс норадреналина в синаптическую щель.

При быстром внутривенном введении клонидина возможно непродолжительное (в течение нескольких минут) повышение АД в связи со стимуляцией периферических сосудистых постсинаптических α_1 - и внесинаптических α_2 -АР (подтипа α_{2B}). Активация α_{2B} -АР сосудов происходит в дозах, превышающих дозы, вызывающие активацию центральных нейрональных α_{2A} -АР. Повышение АД отсутствует при медленном внутривенном и других путях введения, в том числе при введении внутрь.

В последние годы с учетом того, что α_2 -АР практически отсутствуют в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга (ВЛПМ) — области продолговатого мозга, отвечающей за тонический и рефлекторный контроль над симпатической нервной системой, важная роль в гипотензивном эффекте клонидина придается его действию не на α_2 -АР, а на центральные I_1 - и периферические I_1 -имидазолиновые рецепторы.

Активация I_1 -имидазолиновых рецепторов в ВЛПМ клонидином приводит к угнетению вставочных нейронов промежуточной зоны спинного мозга, что вызывает подавление активности симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга. Это сопровождается угнетением активности симпатической нервной системы с последующим уменьшением высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нейронов.

Периферические I_1 -имидазолиновые рецепторы находятся в почках, надпочечнике, окончаниях симпатических нервов, плаценте. Активация периферических I_1 -рецепторов в адреномедуллярных клетках надпочечника вызывает прямое уменьшение выделения адреналина из мозгового слоя надпочечника, в почках — уменьшение выделения

ренина, а в окончаниях симпатических нервов — прямое ингибирование высвобождения норадреналина в синаптическую щель.

Клиническое применение центральных α_2 -адреномиметиков. Клофелин применяется при различных формах гипертензии и для купирования гипертонического криза, оказывает благоприятное влияние на больных с сердечной недостаточностью и больных острым инфарктом миокарда. Эффективен как гипотензивное средство в малых дозах — 0,1 мг, суточная доза — 0,3–1 мг. Гипотензивное влияние клофелина проявляется обычно через 1–2 ч после приема препарата внутрь и продолжается после однократного приема 6–8 ч. При резкой отмене клофелина после его длительного приема может возникнуть гипертонический криз («синдром отмены»), связанный с повышением активности симпатической нервной системы.

Так как возбуждение клонидином периферических α -АР вызывает снижение внутриглазного давления за счет уменьшения секреции внутриглазной жидкости и улучшения ее оттока, его используют в офтальмологической практике для лечения первичной открытоугольной глаукомы. Миоз при этом не развивается. В качестве глазных капель используется 0,1–0,5% раствор клофелина в тубик-капельницах. Клонидин всасывается слизистой оболочкой глаз, поэтому при его применении возможны такие нежелательные в данном случае побочные эффекты центрального происхождения, как понижение АД, брадикардия, сухость во рту, сонливость. Кроме выраженного седативного действия клонидин обладает анальгетической активностью центрального происхождения, что находит применение в клинике.

Гемодинамическое, седативное, анксиолитическое, анальгетическое, а также уменьшающее секрецию слюнных желез действие клонидина используется при общей анестезии.

Небольшие дозы клонидина назначаются для профилактики головных болей, вызванных мигренью.

Клонидин и другие агонисты α_2 -АР рекомендуются для лечения синдрома абстиненции, вызванного приемом морфина, этанола, а также курением, что во многом связано с уменьшением активности симпатической нервной системы, повышенной при синдроме абстиненции.

Побочное действие. Основные и наиболее частые побочные эффекты (слабость, заторможенность и сухость во рту) клонидина и других центральных α_2 -адреномиметиков — следствием основного механизма их действия: стимуляции центральных α_2 -АР. По этой причине слож-

ной является разработка новых центральных антигипертензивных агонистов α_2 -АР, лишенных этих побочных свойств.

Седативное действие развивается из-за тормозящего влияния α_2 -адреномиметиков на восходящую активирующую ретикулярную формацию при активации ими α_2 -АР ствола мозга.

Сухость во рту также следствие активации центральных α_2 -АР, приводящей к угнетению активности слюноотделительных центров продолговатого мозга.

При назначении α_2 -агонистов необходимо учитывать их возбуждающее действие на α_2 -АР тромбоцитов, вызывающее их агрегацию.

Передозировка клонидина или применение не по медицинским показаниям вызывают тяжелые явления: нарушения сознания, коллапс, падение температуры тела и др.

Кроме клонидина в клинике используют другие α_2 -адреномиметики, обладающие сходным с ним механизмом действия, лечебным и побочными эффектами. Гуанфацин (производное фенилацетилгуанидина) обладает более избирательным влиянием на α_2 -АР, чем клонидин. По сравнению с клонидином гуанфацин действует продолжительнее (можно принимать 1 раз в день) и у него в меньшей степени выражены побочные эффекты (сухость во рту и седативное действие).

Другие области клинического использования α_2 -адреномиметиков. Способность α_2 -адреномиметиков при активации α_2 -АР, расположенных на холинергических нервах, иннервирующих ЖКТ, вызывать задержку выделения ацетилхолина может служить основанием для использования α_2 -агонистов при лечении язвы желудка.

Антидиарейный эффект α_2 -адреномиметиков связан с повышением всасывания NaCl и воды при активации α_2 -АР в нижней части ЖКТ.

В качестве успокоительных средств могут найти недавно разработанные новые специфические агонисты α_2 -АР дитолидин и митедомидин. Одно из преимуществ этих средств по сравнению с бензодиазепинами — быстрая и полная обратимость их действия.

α_2 -Агонисты в малых дозах обладают анксиолитическими свойствами. Во многих отношениях спектр анксиолитической активности этих препаратов сходен с новыми анксиолитиками, которые действуют в качестве агонистов 5-HT_{1A}-рецепторов.

Механизм спазмолитического действия такого известного миорелаксанта, как тизанидин, связан с его специфическим агонистическим действием в отношении α_2 -АР, что приводит к задержке выделения возбуждающих аминокислот, в частности аспартата, в спинном мозге.

3. Вещества, активирующие преимущественно β -адренорецепторы (β -адреномиметики)

а) Вещества, возбуждающие β_1 - и β_2 -адренорецепторы (неселективные агонисты β -адренорецепторов)

Неселективные агонисты β -АР типа изопреналина ранее широко применялись для лечения бронхиальной астмы. Обладая выраженной бронхорасширяющей способностью, связанной с возбуждением β_2 -АР бронхов, они одновременно за счет возбуждения β_1 -АР оказывают побочное действие на работу сердца (учащение и усиление сердцебиения, аритмии) и теперь заменены селективными агонистами адренорецепторов.

В отличие от избирательных α_1 -адреномиметиков, не имеющих существенных преимуществ перед неизбирательными препаратами, избирательные β_1 - и β_2 -адреномиметики достаточно четко дифференцированы по спектру фармакологической активности и побочным эффектам.

б) Агонисты β_1 -адренорецепторов

Добутамин — производное дофамина, от которого отличается наличием пара-оксифенилметилпропильного радикала у аминогруппы. Применяемый в клинике препарат представляет собой рацемическую смесь из лево- и правовращающего изомеров, обладающих различной активностью в отношении α - и β -АР, что может повлиять на его фармакологические свойства. Так, *l*-изомер добутамина является α_1 -агонистом, напротив, *d*-изомер — α_1 -адреноблокатор и одновременно значительно более сильным стимулятором β_1 -адренорецепторов, чем *l*-изомер.

За счет стимуляции β_1 -адренорецепторов сердца добутамин оказывает избирательное инотропное и слабое хронотропное действие. Обладает умеренным сосудорасширяющим действием, обусловленным некоторой стимуляцией β_2 -адренорецепторов сосудов. Добутамин увеличивает коронарный кровоток. Сосуды почек добутамин в отличие от дофамина не расширяет.

Благодаря слабой сосудорасширяющей активности он в меньшей степени вызывает рефлекторную тахикардию при повышении сердечного выброса, характерную для изадрина. Добутамин слабо влияет на автоматизм желудочков сердца. Риск развития аритмий при применении добутамина по сравнению с другими катехоламинами меньше.

Клиническое применение. Добутамин используют как кардиотоническое средство при острой сердечной недостаточности и некоторых формах хронической сердечной недостаточности. У пациентов с сер-

дечной недостаточностью вследствие пониженного сердечного выброса добутамин, не увеличивая ритма, повышает ударный объем сердца. Препарат может заменять сердечные гликозиды при их неэффективности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Так как добутамин действует кратковременно, его вводят внутривенно медленно в 5% растворе глюкозы путем инфузии со скоростью 2,5–10 мкг/кг/мин.

При применении добутамина возможны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, аритмия, повышение АД, боль в области сердца и др.

в) Агонисты β_2 -адренорецепторов

Избирательные агонисты β_2 -адренорецепторов (на β_1 -подтип адренорецепторов они действуют только в больших дозах) в настоящее время наиболее широко применяются для лечения бронхиальной астмы. Они эффективны при всех видах приема (ингаляционно, внутрь, парентерально).

Так как они практически не действуют на β_1 -АР сердца (их бронхолитический эффект развивается в дозах, незначительно влияющих на работу сердца), то при лечении бронхиальной астмы у них слабо выражены побочные эффекты (в первую очередь, тахикардия и аритмии), характерные для неспецифического активатора β_1 - и β_2 -АР изадрина.

В настоящее время в качестве бронхолитиков наиболее широко используют избирательные β_2 -агонисты: сальбутамол, фенотерол (беротек).

Благоприятный эффект избирательных β_2 -адреномиметиков при бронхиальной астме связан со стимуляцией β_2 -АР бронхов, за которой следует расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. Кроме того, уменьшению бронхоспазма способствует ингибирование β_2 -адреномиметиками высвобождения из тучных клеток (содержат β_2 -АР) веществ (гистамина и др.), способствующих бронхоспазму и развитию воспаления. Они относительно длительно действуют, так как не инактивируются МАО и КОМТ и не подвергаются обратному захвату в пресинаптических нервных окончаниях.

При ингаляционном введении β_2 -агонисты действуют так же быстро и сильно, как изадрин, при этом дают более продолжительный эффект с меньшим числом побочных эффектов.

Клиническое применение. Свойство агонистов β_2 -АР расширять кровеносные сосуды позволяет использовать их при кардиогенном шоке и хронической сердечной недостаточности; их способность снижать сократительную активность матки (в матке находятся β_2 -АР, активация которых снижает тонус гладкой мускулатуры матки) ис-

пользуется для предупреждения преждевременных родов (салбутамол, в/в).

Побочные эффекты β -адреномиметиков реже наблюдаются при ингаляционном пути введения, когда в крови наблюдается низкая концентрация препарата и чаще при других путях введения. При увеличении содержания препарата в крови возникают тремор (как следствие активации β_2 -АР скелетных мышц), нервное напряжение (тревожность и беспокойство) и тахикардия (связана с наличием в сердце небольшой фракции β_2 -АР), которые обычно не проявляются при ингаляционном введении препарата.

4.2.2. Адренергические вещества непрямого типа действия (адреномиметики непрямого типа действия)

Лекарственные вещества, относящиеся к данной группе, как и препараты прямого типа действия, оказывают стимулирующее влияние на адренорецепторы.

Принципиальное отличие от прямых адреномиметиков, непосредственно связывающихся с адренорецепторами, — их воздействие на различные звенья обмена катехоламинов, что увеличивает концентрацию медиатора в синаптической щели, повышая тем самым активность адренорецепторов.

Адренергические средства непрямого типа действия могут влиять на биосинтез катехоламинов и систему его регуляции, депонирование везикул и выброс медиатора в синаптическую щель, системы нейронального и экстранейронального захвата, катаболизм катехоламинов и др. Часть этих препаратов может оказывать частичное прямое адреномиметическое действие.

Их влияние на обмен катехоламинов может реализовываться за счет различных механизмов, из которых один или несколько являются основными.

Многие из них, в отличие от прямых адреномиметиков, слабо проникающих через гематоэнцефалический барьер, оказывают выраженное центральное действие на головной мозг. Для таких соединений фактором, определяющим их клиническое использование (в основном, как психотропных препаратов), является влияние на адренореактивные структуры головного мозга, а действие на периферические адренореактивные структуры рассматривается как побочный эффект.

Адренергическим средствам непрямого типа действия присуще преобладание α -адренергических влияний, обусловленное действием на обмен норадреналина, который в физиологических концентрациях

действует преимущественно на α -АР. Для них характерно действие на органы, содержащие α_1 - и α_2 -АР, а также сердце (в нем преобладают β_1 -АР, на которые норадреналин, в отличие от β_2 -АР, также действует).

1. Симпатомиметики с преимущественно периферической активностью

Основной механизм симпатомиметического действия препаратов, имеющих структурное сходство с норадреналином, — захват переносчиками пресинаптических окончаний адренергических волокон, которые в физиологических условиях отвечают за обратный нейрональный захват норадреналина и действуют относительно неспецифично.

После захвата и переноса в аксоплазму симпатомиметики высвобождают как везикулярный (они захватываются также переносчиком синаптических пузырьков), так и невезикулярный норадреналин; при этом часть выделившегося из везикул норадреналина в аксоплазме метаболизируется МАО, остальной норадреналин высвобождается в синаптическую щель.

Для химической структуры симпатомиметиков характерно отсутствие ОН-группы в бензольном кольце и наличие метильной группы на α -углероде боковой цепи. Вещества с ОН-группой на β -углероде (эфедрин) имеют некоторое сродство к рецептору, т.е. они являются прямо- и непрямодействующими адреномиметиками. Вещества без данной ОН-группы (мефентермин, амфетамин) являются только непрямыми адреномиметиками (симпатомиметиками). Отсутствие ОН-группы одновременно повышает липофильность соединения, так что симпатомиметики могут попадать в аксоплазму адренергических волокон путем пассивной диффузии.

Этот вид высвобождения норадреналина не связан с деполяризацией и присутствием внеклеточных ионов Ca^{2+} , как это имеет место при физиологических условиях. За счет связывания симпатомиметика с переносчиками обратный захват норадреналина затруднен. Поскольку обратный захват более важен в определении количества медиатора, чем его новый синтез, быстрое и повторное применение симпатомиметиков уменьшает количество норадреналина и соответственно его эффекты. Именно данным механизмом можно объяснить явление тахифилаксии (уменьшение эффекта при повторном введении препарата), характерное для симпатомиметиков.

Эфедрин. Эфедрин — алкалоид из растений рода *Ephedra* оказывает как прямое, так и не прямое действие на α - и β -АР. Активируя все виды рецепторов, эфедрин в большей степени возбуждает α_1 -АР.

Благодаря тому, что его эффекты во многом обусловлены непрямым действием на адренорецепторы, а высвобождением норадреналина, его относят к адреномиметикам непрямого действия (симпатомиметикам). Он также может угнетать нейрональный захват норадреналина.

Эфедрин оказывает бронхолитическое действие (за счет прямого действия на β_2 -АР бронхов), угнетает перистальтику кишечника, расслабляет гладкую мускулатуру матки, расширяет зрачок (на аккомодацию и внутриглазное давление не влияет), вызывает гипергликемию. В целом по спектру фармакологического действия он похож на норадреналин и адреналин. По активности уступает адреналину, но действует более продолжительно. Слабее, чем эндогенные катехоламины, действует на сердечно-сосудистую систему (обладает положительным ино-, хроно-, дромо- и батмотропным действием на сердце) и гладкие мышцы. Повышает АД. Для эфедрина характерно явление *тахифилаксии*, которое выражается в быстром снижении способности повышать АД при повторном введении. Эфедрин отличается от эндогенных катехоламинов центральностимулирующим действием. Его стимулирующее влияние на ЦНС подобно фенамину, но значительно слабее. При приеме терапевтических доз эфедрин часто вызывает нервное возбуждение, нарушение сна, стимулирует мыслительные процессы; кроме того, он повышает рефлекторную деятельность спинного мозга, глубину и частоту дыхания. Повышает тонус скелетных мышц, в больших дозах может вызывать судороги.

Клиническое применение. В отличие от адреналина и норадреналина, эфедрин может применяться внутрь, так как угнетает активность ферментов, инактивирующих катехоламины — МАО и КОМТ.

Эфедрин назначают при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях, гипотониях различного происхождения, местно в качестве сосудосуживающего средства — при ринитах (улучшает носовое дыхание, уменьшает количество отделяемого и явления воспаления). Это самый безопасный препарат в форме носовых капель. Более сильные адреномиметики — ксилометазолин и оксиметазолин чаще вызывают эффект последействия.

В составе с другими препаратами в форме комбинированного препарата эфедрин в виде псевдоэфедрина (d-эфедрина) используют внутрь при насморке, для устранения заложенности носа при системном применении (например, комбинированные средства клариназе-12 включает псевдоэфедрин + лоратадин).

Также местно эфедрин применяют для расширения зрачка с диагностической целью.

Стимулирующее действие эфедрина на ЦНС может использоваться при нарколепсии, отравлениях снотворными и наркотиками.

Эфедрин или псевдоэфедрин иногда назначают для устранения недержания мочи при напряжении (при кашле, резком усилии).

2. Адренергические вещества, преимущественно угнетающие нейрональный или экстранейрональный захват катехоламинов

Наряду с эфедрином, реализующим свое не прямое адреномиметическое действие в основном за счет высвобождения норадреналина из нервных окончаний, ряд адренергических средств оказывает его путем влияния на другие процессы, протекающие в адренергическом синапсе.

С формальной точки зрения не всегда эти препараты можно назвать классическими симпатомиметиками (т.е. веществами, подобными эфедрину), так как не все из них в организме вызывают типичные периферические адреномиметические (симпатомиметические) эффекты, характерные для активации симпатической нервной системы. Например, ингибиторы МАО на АД могут повлиять по-разному. С одной стороны, повышая уровень норадреналина и адреналина в крови, они увеличивают АД, с другой — за счет угнетения сосудодвигательного центра снижают АД. Как полагают, их гипотензивная активность может быть связана и с уменьшением высвобождения норадреналина из адренергических нервных окончаний. У ряда веществ (например, трициклических антидепрессантов) способность увеличивать содержание норадреналина в синаптической щели в качестве механизма лечебного эффекта реализуется не на периферии, а в ЦНС.

Одним из процессов в адренергических синапсах, за счет влияния на который можно оказывать симпатомиметическое действие, является обратный захват катехоламинов. Активный захват в нейрональную ткань (обратный захват) и захват в экстранейрональную ткань (мышечные, железистые и другие клетки) лимитируют действие высвобожденного норадреналина. Блокада обоих видов транспорта повышает концентрацию действующего на рецепторы медиатора и вызывает не прямые адреномиметические эффекты.

При приеме большинства лекарственных средств данный эффект наблюдается как побочное действие и только у трициклических антидепрессантов (угнетение обратного захвата уже выделенных катехоламинов и других аминов) этот механизм лежит в основе терапевтического антидепрессорного эффекта. В условиях функциональной недостаточности нейромедиатора подавление обратного захвата по-

вышает его эффективную концентрацию в соответствующей рецепторной области постсинаптических мембран, компенсируя тем самым его недостаток.

Нейрональная и экстранейрональная системы транспорта катехоламинов отличаются сродством к разным лекарственным веществам и соответственно по-разному ингибируются. Так, антидепрессанты дезипрамин и имипрамин, местный анестетик кокаин угнетают избирательно нейрональный захват катехоламинов за счет связывания и последующего ингибирования переносчика, который транспортирует норадреналин и близкие по структуре молекулы в аксоплазму нервного окончания. Для кокаина не прямое адреномиметическое действие проявляется на периферии в сужении сосудов, тахикардии с повышением АД, в расширении зрачка (мидриазе), а в центре — в стимуляции ЦНС (за счет угнетения обратного захвата катехоламинов, прежде всего дофамина, в центральных синапсах). При терапии трициклическими антидепрессантами могут наблюдаться такие побочные эффекты, как тахикардия и аритмии.

Для регуляции деятельности внутренних органов упомянутые выше препараты не используют.

3. Адренергические вещества, преимущественно угнетающие ферментативный распад катехоламинов

Еще одна группа лекарственных веществ, потенциально способная повысить уровень катехоламинов в синаптической щели, — ингибиторы ферментов, участвующих в метаболической инактивации катехоламинов, — МАО и КОМТ.

На распад адреномиметиков с участием МАО и КОМТ влияют следующие особенности структуры адрено- и симпатомиметиков: замещение на α -углероде и на азоте больше чем одной метильной группы предотвращает распад веществ МАО (эфедрин, β -адреномиметики); условие для метилирования ОН-группы в 3-м положении КОМТ — наличие ОН-группы в 4-м положении. Поэтому соединения, которые имеют только одну ОН-группу либо в 3-м положении (фенилэфрин), либо в 4-м положении (буфенин), либо в 3-м и 5-м положениях (орципреналин, тербуталин, фенотерол), не подвергаются действию КОМТ.

Локализованная в адренергических нервных окончаниях МАО является митохондриальным ферментом, который инактивирует находящиеся в аксоплазме катехоламины, в том числе попавшие туда после обратного захвата через пресинаптическую мембрану. Ингибиторы МАО вызывают накопление в аксоплазме экстравезикулярного норадреналина до величины, при которой механизмы обратного за-

хвата перестают функционировать. При этом норадреналин может самопроизвольно диффундировать в синаптическую щель.

Поскольку действие норадреналина заканчивается после его обратного захвата (катехоламины в основном инактивируются в синаптической щели не ферментативно, а за счет обратного захвата), ингибирование ферментативной инактивации катехоламинов с участием ингибиторов МАО и КОМТ в меньшей степени усиливает эффекты стимуляции симпатической нервной системы или введенных извне в организм эндогенных катехоламинов (норадреналина, адреналина) по сравнению с эффектами ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ограничивающей действие ацетилхолина в холинергических синапсах) в отношении холиномиметических эффектов.

В меньшей степени ингибиторы МАО и КОМТ усиливают эффекты выделяющегося из адренергических окончаний норадреналина и по сравнению с непрямыми адреномиметиками, повышающими концентрацию норадреналина в синаптической щели (эфедрин и фенамин), и ингибиторами обратного захвата катехоламинов (кокаин и имипрамин). На практике более важным является потенцирование ингибиторами МАО действия экзогенно введенных адреномиметиков.

В клинике ингибиторы МАО используются как антидепрессанты. Ингибитором КОМТ является пирагаллол, который из-за высокой токсичности практического значения как лечебное средство не имеет.

Фармакокинетика адреномиметиков прямого и непрямого типа действия. При пероральном введении адреномиметиков их распад под действием МАО и КОМТ начинается в слизистой оболочке кишечника и в печени. При местном нанесении на слизистые оболочки, субокципитальном и внутримышечном введении скорость резорбции адреномиметиков уменьшается за счет сокращения сосудов. После внутривенного введения катехоламины действуют только в течение нескольких минут из-за быстрой инактивации путем нейронального и экстранейронального захвата, накопления в везикулах или из-за быстрого метаболизма.

Терапевтические эффекты при применении катехоламинов достигаются только при постоянном применении.

Адреномиметики, на которые МАО и КОМТ не влияют, действуют после введения перорально и парентерально в течение нескольких часов.

Они выделяются из организма либо после гидроксилирования в 4-м положении на бензольном кольце и последующем присоединении серной или глюкуроновой кислот, либо в неизменном виде в зависимости от рН с мочой (эфедрин, мефентермин).

Эфедрин за счет высокой липофильности хорошо проникает через ГЭБ в головной мозг. Симпатомиметики с фенольной и спиртовой ОН-группой на ЦНС не действуют.

4.3. Антиадренергические средства

Антиадренергические средства (вещества) — вещества природного и синтетического происхождения, уменьшающие (блокирующие) полностью или частично в организме животных и человека эффекты эндогенных катехоламинов — адреналина и норадреналина за счет влияния на адренореактивные структуры (адренорецепторы, структурные элементы клетки, участвующие в обмене и транспорте эндогенных катехоламинов, и др.).

Эффекты эндогенных катехоламинов синаптического (норадреналин) и надпочечникового (адреналин) происхождения в организме реализуются с участием адренергических синапсов и входящих в их состав пре- и постсинаптических адренорецепторов (АР), а также внесинаптических адренорецепторов, расположенных вне адренергических синапсов.

В зависимости от особенностей действия на адренорецепторы, антиадренергические вещества можно подразделить на препараты прямого и непрямого (косвенного) типа действия.

Антиадренергические вещества непрямого типа действия (симпатолитики), влияя на обмен катехоламинов (выброс медиатора, обратный захват, депонирование в синаптических пузырьках и др.), уменьшают концентрацию норадреналина в синаптической щели, снижая тем самым активность адренорецепторов.

Антиадренергические вещества прямого типа действия (адреноблокаторы) препятствуют активирующему влиянию катехоламинов на адренорецепторы эффекторных клеток за счет непосредственного связывания с адренорецепторами.

Как и в случае с адреномиметиками несколько сложнее классифицировать по типу действия антиадренергические вещества, влияющие на пресинаптические адренорецепторы, находящиеся в нервных окончаниях (адренергических, холинергических и др.).

Поскольку такие вещества вызывают эффекты за счет непосредственного взаимодействия с адренорецепторами, то их можно было бы отнести к группе препаратов прямого типа действия. Но, с другой стороны, их влияние на функцию органов и тканей обусловлено изменением концентрации медиатора (норадреналина, ацетилхолина

и др.) в синаптической щели, т.е. их можно определить и как адренергические вещества непрямого типа действия.

При рассмотрении характера адренергических влияний необходимо иметь в виду, что блокада адренорецепторов не всегда оказывает антиадренергическое действие на эффекторные клетки. В частности, при блокаде пресинаптических α_2 -АР, по принципу отрицательной обратной связи регулирующих выброс норадреналина в синаптическую щель, выделение его в синаптическую щель усиливается, т.е. развивается не антиадренергическое, а адреномиметическое действие.

При анализе эффектов антиадренергических веществ в различных органах необходимо иметь в виду, что антиадренергические вещества полностью или частично (в зависимости от тропности к отдельным типам адренорецепторов) блокируют эффекты в основном симпатического отдела вегетативной нервной системы, а это приводит к преобладанию парасимпатических влияний на органы.

Также необходимо учитывать, что антиадренергические вещества могут влиять на активность парасимпатической нервной системы за счет блокирующего действия на пресинаптические адренорецепторы, локализованные в области окончаний ряда холинергических нервов парасимпатической нервной системы, от активности которых зависит выделение ацетилхолина в синаптическую щель холинергических синапсов (например, иннервирующих ЖКТ).

Антиадренергические вещества угнетают с различной степенью избирательности адренергические влияния на эффекторные органы как норадреналина, выделяющегося в адренергических синапсах, так и адреналина, выделяющегося из надпочечников.

При блокаде пост- и пресинаптических адренорецепторов трансформируется передача регуляторных нервных импульсов симпатической нервной системы (в адренергических нервах), а при блокаде внесинаптических адренорецепторов блокируются эффекты циркулирующих в крови эндогенных катехоламинов (адреналина и норадреналина).

Применяют антиадренергические средства главным образом при лечении гипертензии, для расширения артериальных сосудов в различных органах, уменьшения частоты и силы сердечных сокращений и при других заболеваниях, связанных с чрезмерным тонусом симпатической нервной системы.

В зависимости от типа действия и тропности в отношении отдельных видов рецепторов антиадренергические вещества можно классифицировать следующим образом.

I. Антиадренергические средства прямого типа действия (блокаторы адренорецепторов, адrenoблокаторы)

1. Вещества, блокирующие α - и β -АР (неселективные α - и β -адrenoблокаторы).
2. Вещества, блокирующие α -адренорецепторы:
 - вещества, блокирующие α_1 - и α_2 -АР (неселективные α -адrenoблокаторы);
 - вещества, блокирующие α_1 -АР (селективные α_1 -АБ);
 - вещества, блокирующие α_2 -АР (селективные α_2 -АБ).
3. Вещества, блокирующие β -адренорецепторы:
 - вещества, блокирующие β_1 - и β_2 -АР (неселективные β -адrenoблокаторы);
 - вещества, блокирующие β_1 -АР (селективные β_1 -АБ);
 - вещества, блокирующие β_2 -АР (селективные β_2 -АБ).

II. Антиадренергические средства непрямого типа действия (симпатолитики)

4.3.1. Антиадренергические средства прямого типа действия (блокаторы адренорецепторов, адrenoблокаторы)

1. Вещества, блокирующие α - и β -адренорецепторы

Неселективные (неспецифические, неизбирательные) адrenoблокаторы (α - и β -адrenoблокаторы) (АБ) одновременно блокируют оба типа адренорецепторов. К ним относятся лабеталол, карведилол, проксодолол и др.

Учитывая, что β -адrenoблокирующее действие у этих препаратов преобладает над α -адrenoблокирующей активностью, в последние годы их все чаще рассматривают как β -АБ, обладающие α -адrenoблокирующей активностью.

β -Адrenoблокирующее действие этих препаратов может проявляться в отрицательном хроно-, дромо-, батмо- и инотропном эффектах, угнетении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. За счет блокирующего действия на α_1 -АР сосудов они обладают сосудорасширяющим эффектом. Сочетание β -блокирующего и периферического вазодилатирующего действий обеспечивает выраженный гипотензивный эффект.

Лабеталол (трандат) блокирует α_1 - и β_1 -АР. Он блокирует и β_2 -АР, но одновременно является их частичным агонистом. Кроме того, лабеталол угнетает обратный нейрональный захват норадреналина.

Блокирующее влияние на β -АР у лабеталола больше в 3–10 раз, чем на α_1 -АР.

Лабеталол при внутривенном введении вызывает быстрое снижение АД за счет расширения периферических сосудов и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Расширение сосудов — следствие блокады лабеталолом сосудосуживающих α_1 -АР, а из-за наличия внутренней симпатомиметической активности в отношении β_2 -АР стимуляции и сосудорасширяющих β_2 -АР. При этом не происходит значительного изменения частоты сердечных сокращений и сердечного выброса.

Благодаря неспецифической α - и β -адреноблокирующей активности лабеталол используется при различных формах артериальной гипертензии. Принимается внутрь в виде таблеток или вводится внутривенно при неотложных состояниях (гипертонический криз, феохромоцитомы, для регуляции АД до и во время операций, в том числе на сердечно-сосудистой системе и др.).

Лабеталол является относительно слабым β - и α -адреноблокатором (по β -адреноблокирующей активности лабеталол уступает пропранололу в 3–16 раз, а по α -блокирующей активности фентоламину в 2–7 раз). Отсюда менее выраженные побочные явления, характерные для избирательных α_1 - и β -адреноблокаторов.

Карведилол (акридиллол) блокирует β_1 -, β_2 -АР и α_1 -АР. Блокирующее влияние на β -АР в 10–100 раз больше, чем на α_1 -АР. Не обладает собственной симпатомиметической активностью. Препарат обладает выраженной антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью, являясь липофильным соединением.

За счет смешанного β - и α -адреноблокирующего действия карведилол осуществляет более полную блокаду симпатической активности в организме по сравнению с чистыми β -адреноблокаторами.

При приеме карведилола не происходит значительного изменения частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. В отличие от избирательных β_1 -адреноблокаторов карведилол не увеличивает плотность β_1 -АР и тем самым не усиливает неблагоприятное действие на миокард повышенной активности симпатической нервной системы, характерной для больных с хронической сердечной недостаточностью.

Будучи β -адреноблокатором угнетает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Подавляет продукцию ренина. Уменьшает пред- и постнагрузку на сердце.

Карведилол, как и лабеталол, являясь сосудорасширяющим средством (блокада постсинаптических α_1 -АР сосудов и пресинаптических

β_2 -АР, угнетающих выход норадреналина в синаптическую щель), снижает повышенное АД без сужения периферических сосудов и повышения общего периферического сопротивления сосудов, что происходит при использовании типичных β -адреноблокаторов, не обладающих сосудорасширяющей активностью. По этой же причине не возникает ощущения похолодания конечностей.

Карведилол за счет α -адреноблокирующей активности уменьшает отрицательное влияние на углеводный и липидный обмен блокады β_1 -АР. В отличие от избирательных β_1 -адреноблокаторов карведилол не снижает чувствительность периферических тканей к инсулину и утилизацию глюкозы и соответственно не вызывает гиперинсулинемию и не увеличивает уровень гликозилированного гемоглобина. Чувствительность периферических тканей к инсулину под влиянием карведилола может даже возрасти.

Продолжительность гипотензивного действия — до 24 ч, что значительно больше, чем у лабеталола.

Карведилол применяют при артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности. Среди β -адреноблокаторов в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) именно карведилол является лучшим для лечения больных сахарным диабетом с сердечной недостаточностью. Высокая эффективность карведилола для лечения указанных заболеваний продемонстрирована в исследованиях GEMINI, COPERNICUS и др.

Побочные эффекты карведилола — головокружение, головная боль, бронхоспазм, утомляемость, кожные реакции.

Проксодолол — отечественный препарат, сочетающий β - и α -адреноблокирующее действие. Обладает антигипертензивной, антиишемической и антиаритмической активностью, при местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения объема водянистой влаги. Показания к применению как у других неспецифических α - и β -адреноблокаторов (артериальная гипертензия, гипертонические кризы, стенокардия, аритмия, глаукома).

2. Вещества, блокирующие α -адренорецепторы

Основные фармакологические эффекты α -адреноблокаторов. Характерной особенностью действия α -адреноблокаторов (α -АБ), определяющей лечебный и побочные эффекты, является их блокирующее влияние на постсинаптические α_1 -АР, пре- и внесинаптические α_2 -АР, зависящее от избирательности действия в отношении того или иного типа адренорецепторов.

Сердечно-сосудистая система. α -АР, расположенные на гладкомышечных клетках сосудов, играют ведущую роль в поддержании артериального и венозного тонуса.

Блокада α -АР вызывает расширение артерий, но преимущественно — артериол, прекапиллярных сфинктеров (в том числе коронарных и легочных) и вен, что приводит к снижению ОПСС и как следствие — падению АД.

Расширение легочных артериол под влиянием α -АБ ведет к снижению давления в малом круге кровообращения и уменьшению нагрузки на миокард, что объясняет их эффективность при острой левожелудочковой недостаточности (например, при инфаркте миокарда).

α -АБ, расширяя артериолы и прекапиллярные сфинктеры, значительно улучшают кровоснабжение головного мозга, мышц, кожи, слизистых. Расширение вен (емкостных сосудов) приводит к депонированию в них крови и уменьшению венозного возврата к сердцу; это является причиной ортостатической гипотензии (резкое снижение АД при переходе из положения лежа в положение стоя), а также тахикардии.

Тахикардия развивается также в связи с блокадой пресинаптических α_2 -АР.

Мочеполовая система. Если стимуляция α_1 -АР шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры (мочеиспускательного канала), капсулы и собственно ткани предстательной железы в результате прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к повышению тонуса их гладкомышечных структур и развитию обструкции, то блокада α_1 -АР приводит к снижению тонуса гладкомышечных структур шейки мочевого пузыря и простаты, что, в свою очередь, проявляется снижением обструкции и улучшением опорожнения мочевого пузыря. Блокада α -АР дна мочевого пузыря также приводит к снижению сопротивления при мочеиспускании и ретроградной эякуляции. Сочетанное применение α -АБ и неспецифического вазодилатора папаверина непосредственно в половой орган у мужчин вызывает стойкую эрекцию.

Желудочно-кишечный тракт. Блокада α_1 -АР желудочно-кишечного тракта приводит к усилению его перистальтики и секреторной функции (повышается секреция соляной кислоты в желудке).

Орган зрения. Блокада α_1 -АР радиальной мышцы глаза вызывает сужение зрачка (миоз).

Другие эффекты. Блокада α -АР также снижает адренергическую стимуляцию потоотделения, заложенность носа и др.

а) Вещества, блокирующие α_1 - и α_2 -адренорецепторы

Группа неселективных α -адреноблокаторов (α_1 - и α_2 -АБ) включает в себя вещества природного и синтетического происхождения.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи. В группу веществ, блокирующих α_1 - и α_2 -АР, входят дигидрированные производные алкалоидов маточных рожков (*secale cornutum*) – дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин и др.

Спорынья, или маточные рожки, представляет собой склероций грибка, паразитирующего на колосьях ряда злаков, главным образом ржи. Главными алкалоидами спорыньи являются: эрготоксин, эрготамин, эргометрин и др. Спорынья содержит также биологически активные вещества: ацетилхолин, гистамин, тирамин и др.

В химическом отношении алкалоиды спорыньи являются производными лизергиновой кислоты, в молекулу которой входят индоловый и хинолиновый гетероциклы. Алкалоиды спорыньи влияют на различные типы рецепторов: α -АР, дофаминовые и серотониновые (5-HT_2) рецепторы.

Алкалоиды спорыньи, в частности эрготамин и эрготоксин, в больших дозах действуют на α -АР артериол и вызывают вазоконстрикцию, они также могут повреждать эндотелий сосудов. Из-за медленной диссоциации комплекса «эрготамин– α -АР» эффект очень продолжительный. Эрготамин, как и другие алкалоиды спорыньи, — частичный агонист 5-HT_2 -рецепторов сосудов, что может усиливать его вазоконстрикторное действие.

При длительном приеме алкалоидов спорыньи (например при употреблении в пищу загрязненного зерна или приеме препаратов спорыньи), при передозировке препаратов вследствие длительного вазоспазма развивается ишемия конечностей, что может привести к гангрене.

Алкалоиды спорыньи (эрготамин, эргометрин и др.) могут вызвать спазм коронарных артерий, что представляет опасность для больных, страдающих ишемической болезнью сердца.

Алкалоиды спорыньи избирательно действуют на матку (α_1 -АР и 5-HT_2), с возрастанием дозы наблюдаются увеличение тонуса и сильные сокращения матки. Поскольку при этом происходит механическое сдавление сосудов, то в послеродовом периоде алкалоиды спорыньи можно использовать для остановки кровотечения (эффект развивается через несколько минут и длится 2 ч). С этой целью в основном применяют эргометрин и его производное метил-эргометрин как соединения более активные и менее токсичные, чем эрготамин.

В связи с увеличением числа α_1 -АР в матке по мере развития беременности, ее чувствительность к алкалоидам спорыньи в более поздние сроки беременности повышается.

Алкалоиды спорыньи также применяют при послеродовой гипотонии или атонии матки, в том числе и после аборта.

В народной медицине алкалоиды спорыньи иногда используют для вызывания аборта, хотя, в принципе, для ускорения родов препараты спорыньи непригодны: вызывая сильные и неkoordinированные сокращения миометрия, они могут затруднять выход плода из полости матки и даже вызвать разрыв матки.

В современной медицине чаще используют дигидрированные производные алкалоидов спорыньи, при этом нежелательное действие на матку и сосудосуживающее действие эрготомина, эрготоксина и др. уменьшается путем изменения их структуры в ходе дигидрирования — частичного восстановления с присоединением 2 атомов водорода к ядру лизергиновой кислоты. Таким образом получают дигидрированные производные у которых меньше серотониновый и гладкомышечный (гладкие мышцы сосудов и матки) эффекты, но сильнее и избирательней α -адреноблокирующий эффект.

Алкалоиды спорыньи и их производные назначают для лечения мигрени. Если производное спорыньи метисергид, являющийся преимущественным блокатором серотониновых рецепторов, используется для профилактики приступов мигрени, то менее избирательные алкалоиды (эрготамин, дигидроэрготамин), действующие также на адренергические и дофаминовые рецепторы, применяются для купирования приступов мигрени.

Дигидрированные алкалоиды спорыньи включаются также в состав ряда комбинированных готовых лекарственных препаратов **вазобрал, бринердин** и др.

Фентоламин в равной степени блокирует α_1 - и α_2 -АР. В то же время он является агонистом мускариновых и Н- и Н₂-гистаминовых рецепторов. Уменьшает периферическое сопротивление, блокируя α_1 - и α_2 -АР. Частично, в результате блокады α_2 -пресинаптических адренорецепторов (при блокаде α_2 -пресинаптических адренорецепторов увеличивается выброс норадреналина в синаптическую щель, в том числе в β -адренергических синапсах), может стимулировать сердечную деятельность (выраженная тахикардия, аритмии, стенокардия).

Особенности клинического применения α_1 - и α_2 -адреноблокаторов. В основе клинического применения препаратов данной группы лежит их способность за счет блокады α -АР сосудов уменьшать

передачу адренергических сосудосуживающих импульсов и влияние циркулирующих в крови эндогенных катехоламинов на сосудистую стенку, что приводит к снятию спазмов и расширению периферических сосудов, особенно артериол и прекапиллярных сфинктеров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек, снижению АД. α -АБ снижают АД, расширяя как резистивные, так и емкостные сосуды, поэтому АД снижается в большей степени при вертикальном, чем при горизонтальном положении пациента.

Негативной стороной действия неселективных α_1 и α_2 -АБ является нарушение механизма отрицательной обратной связи выделения НА из-за блокады пресинаптических α_2 -АР, что приводит к избыточному выделению НА в синапсе и ослабляет антиадренергическое действие, а также может вызвать тахикардию. Помимо связанной с блокадой пресинаптических α_2 -АР тахикардией (она может быть и рефлекторного происхождения), при приеме α -АБ возможны также головокружение и головные боли, покраснение и зуд кожи, отеки, набухание слизистой оболочки носа, иногда тошнота и рвота, понос. Большинство побочных эффектов α -АБ (в том числе головные боли, ортостатическая гипотония, заложенность носа, задержка натрия, жидкости и др.) является прямым следствием вазодилатации.

Препараты данной группы ограниченно применяются в медицине. В основном используется их сосудорасширяющее действие при нарушениях периферического и мозгового кровообращения, связанное с блокадой α_1 -АР сосудов. Для лечения гипертонической болезни эти вещества мало пригодны из-за быстрого к ним привыкания.

Клиническое применение. При нарушении периферического кровообращения (эндоартериит, болезнь Рейно и др.); при лечении трофических язв конечностей, вяло заживающих ран, пролежней и обморожений; при шоке (геморрагическом, кардиогенном); для купирования острого приступа мигрени (дигидроэрготамин); для купирования гипертонического криза при феохромоцитоме – основного показания к применению фентоламина (при феохромоцитоме – опухоли мозгового слоя надпочечников в кровь выделяется избыточное количество адреналина). На фоне α -АБ, которые блокируют его действие на сосудосуживающие α -АР, адреналин, выделяемый опухолью, не повышает, а снижает АД за счет возбуждающего действия на сосудорасширяющие β_2 -АР сосудов).

Противопоказания к применению и побочные эффекты дигидрированных производных алкалоидов спорыньи и ницерголина в целом аналогичны таковым для других неселективных α -АБ. Препараты

этой группы противопоказаны при ишемической болезни сердца (повышают потребность миокарда в кислороде и могут спровоцировать приступ стенокардии или аритмию), при тахиаритмиях, аортальном стенозе, открытом боталловом протоке, сердечной недостаточности на фоне констриктивного перикардита, пороках сердца со снижением диастолического наполнения левого желудочка, выраженной артериальной гипотензии, при язвенной болезни (повышают секрецию в желудке соляной кислоты).

б) Вещества, блокирующие α_1 -адренорецепторы

Общая характеристика. Селективные α_1 -АБ по сравнению с неселективными α -АБ обладают меньшим количеством и меньшей выраженностью побочных эффектов, так как не блокируют пре- и постсинаптические α_2 -адренорецепторы. Селективные α_1 -АБ по избирательности действия на сосудистый тонус делятся на две основные подгруппы – вазоактивные и вазонеактивные препараты.

Вазоактивные селективные α_1 -АБ (празозин, доксазозин, теразозин) блокируют α_1 -АР как сосудов, так и предстательной железы. Они обладают выраженными сосудорасширяющими свойствами, снижают артериальное давление и вызывают рефлекторную тахикардию, снижают преднагрузку на миокард. Все селективные вазоактивные α_1 -АБ оказывают положительное влияние на липидный обмен, не влияют на углеводный обмен и обмен мочевой кислоты. Несмотря на то, что селективные α_1 -АБ обладают достаточно выраженным гипотензивным действием, их применение в качестве препаратов для лечения артериальной гипертензии, особенно у пожилых людей, в настоящее время ограничивается из-за таких побочных эффектов, как ортостатическая гипотензия, тахикардия и прогрессирование сердечной недостаточности. Тем не менее они считаются полезными для мужчин с высоким АД, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). α_1 -АБ являются самыми популярными препаратами для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в мире, что обусловлено их высокой эффективностью и быстротой развития клинического эффекта. Блокада α -АР приводит к расслаблению гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, простаты и простатической части уретры. При этом улучшается отток мочи (устраняется динамическая обструкция). Большинство α_1 -АБ обладает сопоставимым клиническим действием в отношении ДГПЖ: уменьшают симптомы в среднем на 50–60%, снижают количество остаточной мочи примерно на 50%. α_1 -АБ особенно эффективны у больных с болезненным мочеиспусканием, императивными позывами на мочеиспускание, при обструкции (нарушении оттока мочи) небольшой или умеренной степени. Достоверного измене-

ния объема предстательной железы при лечении данными препаратами не зарегистрировано. При длительном приеме α_1 -АБ симптоматическое улучшение и динамика объективных показателей обычно наблюдаются уже в первые недели их применения. Если положительного эффекта не удастся достичь через 3 месяца терапии, дальнейшее использование лекарственных средств этой группы бесперспективно.

С учетом того, что из общего числа α_1 -АР в предстательной железе человека 70% относится к подтипу α_{1A} (α_{1A} -АР участвуют в регуляции сокращений гладких мышц предстательной железы, а α_{1B} -АР – в регуляции сокращений гладких мышц сосудов), наиболее эффективны в лечении ДГПЖ вазоактивные специфические α_{1A} -АБ – тамсулозин, альфузозин.

Особенности действия и клинического применения отдельных препаратов

Вазоактивные α_1 -адреноблокаторы. Празозин (адверзутен) появился первым из группы α_1 -АБ. Его сосудорасширяющее действие связано в первую очередь с сильной α_1 -адреноблокирующей активностью (сродство к α_1 -АР в 1000 раз выше, чем к α_2 -АР) в отношении гладких мышц артериальных и венозных сосудов, что приводит к снижению повышенного АД.

Назначается при артериальной гипертензии и ранних стадиях сердечной недостаточности, ДГПЖ. Начинают лечение с 1 мг 2–3 раза в сутки, первая доза может составлять 0,5 мг, лучше вечером, после чего больной должен полежать 2–3 ч (для профилактики ортостатической гипотензии как эффекта «первой дозы»). К недостаткам празозина нужно отнести возможность развития эффекта «первой дозы» (резкое понижение АД, вплоть до ортостатического коллапса, после первого приема), развитие ранней и поздней толерантности, сосудистые побочные эффекты (гипотензия, головокружение, потливость), диспепсические расстройства, двоение в глазах. Доксазозин и теразозин считаются препаратами 2-го поколения. Отличительные свойства α_1 -АБ 2-го поколения: пролонгированный эффект (если $T_{1/2}$ для празозина составляет 2–3 ч, то для теразозина и доксазозина — 12 и 20 ч соответственно); менее характерно развитие феномена «первой дозы»; более выражены метаболическое действие и улучшение уродинамики.

Доксазозин (структурный аналог празозина) обладает гипотензивным, сосудорасширяющим, гиполипидемическим и спазмолитическим действием. Назначают обычно один раз в день. Вероятность развития ортостатической гипотензии меньше, чем у празозина. Выгодно отличается от празозина отсутствием изменений частоты сердечных сокращений (системное АД падает умеренно, без возник-

новения рефлекторной тахикардии). Показано благоприятное влияние на гипертрофию левого желудочка у больных с артериальной гипертензией.

Теразозин избирательно блокирует α_1 -АР гладкой мускулатуры чревных сосудов, предстательной железы и шейки мочевого пузыря, в связи с чем расслабляет гладкую мускулатуру шейки мочевого пузыря и сократительные элементы простаты. Способствует уменьшению дизурических явлений при аденоме. Расширяет крупные резистивные сосуды и снижает ОПСС. Обладает гиполипидемическим действием. Применяется 1 раз в день при артериальной гипертензии, аденоме предстательной железы, сердечной недостаточности в начальной стадии, гиперлипидемии. Может вызывать сонливость.

Вазонеактивные α_1 -адреноблокаторы. Вазонеактивные препараты — тамсулозин и альфузозин. В связи с высокой селективностью (блокада подтипа α_{1A} -АР и отсутствие блокады α_{1B} -АР сосудов) у них практически отсутствует вазодилатирующий эффект, вследствие чего на фоне их приема не происходит снижения АД, в том числе и при его нормальных цифрах. Это позволяет свести к минимуму побочные эффекты. Оба препарата применяются только для лечения ДГПЖ.

Альфузозин (дальфаз) снижает давление в уретре и уменьшает сопротивление току мочи; облегчает мочеиспускание и устраняет расстройства мочеиспускания. В терапевтических дозах не влияет на α_1 -АР сосудистой стенки. Поэтому применяется только при нарушениях мочеиспускания при ДГПЖ. Назначается по 5 мг 2 раза в день.

Побочные действия (диспепсические явления, головная боль, головокружение, сонливость, слабость, тахикардия, ортостатическая гипотензия, отеки, кожные высыпания) вызывает редко. С осторожностью следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца (может ухудшать течение стенокардии).

Тамсулозин (омник), как и альфузозин, имеет единственное показание — ДГПЖ. Тамсулозин проявляет селективность к различным α_1 -адренорецепторам в следующем порядке: $\alpha_{1A} > \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$. Он в 20 раз более селективен к α_{1A} -АР, чем к α_{1B} -АР. По сравнению с другими α_1 -АБ (празозин, доксазозин, альфузозин, теразозин) тамсулозин обладает наибольшей селективностью к α_{1A} -АР по сравнению с селективностью к α_{1B} -АР. Кроме того, большинство метаболитов тамсулозина являются эффективными антагонистами α_1 -АР и сохраняют селективность к α_{1A} -АР относительно α_{1B} -АР. Поэтому тамсулозин обладает наиболее избирательным действием на адренорецепторы гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и предстательной железы (подтип α_{1A} -АР).

Назначают по 1 капсуле (0,4 мг) в день. Благодаря высокой селективности и отсутствию гипотензивного эффекта нет необходимости титрования дозы тамсулозина.

Побочные действия редки и менее выражены, чем при приеме альфузозина. Как и альфузозин может вызывать ретроградную эякуляцию. С осторожностью препарат назначают пациентам с выраженными нарушениями функции печени.

в) Вещества, блокирующие α_2 -адренорецепторы

Препараты, вызывающие блокаду α_2 -адренорецепторов (α_2 -АБ), редко используют в клинической практике.

Иохимбин (йохимбин) — алкалоид из коры западноафриканского дерева *Corynanthe yohimbe* и корней *Rauwolfia serpentine*. По структуре близок к резерпину. Иохимбин селективно блокирует центральные и периферические пресинаптические α_2 -АР. За счет центрального действия вызывает эффекты, противоположные действию α_2 -агониста клонидина, — повышает АД и частоту сердечных сокращений. В больших дозах может блокировать постсинаптические α -АР. Иохимбин может улучшать сексуальную функцию, но научных доказательств этому пока недостаточно. Полагают, что улучшение эректильной функции возникает из-за усиления притока крови к половому члену и уменьшения оттока. За счет центрального действия может повышать двигательную активность и настроение, усиливать тревожность.

3. Вещества, блокирующие β -адренорецепторы

β -адренергическая регуляция играет существенную роль в регуляции функционально-метаболических процессов в организме как в норме, так и при развитии патологических процессов при многих заболеваниях. Именно в силу этого обстоятельства β -адреноблокаторы (β -АБ) сегодня являются одной из наиболее часто используемых в клинической практике групп препаратов, которые при рациональном использовании, повышают качество и продолжительность жизни больных страдающих сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

Фармакологическая активность β -адреноблокаторов в основном определяется их способностью ослаблять или полностью устранять эффекты катехоламинов и β -адреномиметиков на β -АР. Характер и выраженность фармакологических эффектов (лечебных и побочных) β -адреноблокаторов зависят в первую очередь от их тропности к β -АР различного типа.

По избирательности блокирующего действия в отношении β -АР β -адреноблокаторы делят на 3 основные группы:

- 1) вещества, влияющие на β_1 - и β_2 -АР (неизбирательные, неселективные β -адреноблокаторы);
- 2) вещества, влияющие преимущественно на β_1 -АР (избирательные, селективные β_1 -адреноблокаторы);
- 3) вещества, влияющие преимущественно на β_2 -АР (избирательные, селективные β_2 -адреноблокаторы).

К неспецифическим β -адреноблокаторам можно отнести и рассмотренные выше в группе неспецифических адреноблокаторов (α - и β -АБ) лабеталол, карведилол и др., у которых β -адреноблокирующая активность значительно преобладает над α -адреноблокирующей активностью.

Избирательность (селективность) β -адреноблокаторов в отношении подтипа β -АР дозозависима и снижается при их применении в больших дозах (например, β_1 -адреноблокатор бисопролол при увеличении дозы до 20 мг и более начинает блокировать β_2 -АР бронхов, сосудов и др.).

Кроме того, необходимо иметь в виду, что классификация тканей и органов по локализации β_1 - или β_2 -АР довольно условна, так как в них обычно находятся адренорецепторы обоих типов с количественным преобладанием одного из них. Так, например, в сердце при абсолютном преобладании β_1 -АР 20–40% от общего количества β -адренорецепторов приходится на β_2 -АР, а в легких, помимо основных β_2 -АР, содержится 25–30% адренорецепторов β_1 -типа, что приводит к появлению нехарактерной реакции даже у селективных β -адреноблокаторов.

Вещества, блокирующие β_1 - и β_2 -адренорецепторы.

Учитывая, что области клинического использования неселективных β_1 - и β_2 -адреноблокаторов (β_1 - и β_2 -АБ) и селективных β_1 -адреноблокаторов (β_1 -АБ) во многом совпадают, их фармакологические свойства и клиническое применение будут рассматриваться в одном разделе.

Локализация типов и подтипов β -АР отличается в различных органах и тканях и с учетом клинической значимости β -адреноблокирующего действия β -АБ подразделяют на 2 группы: кардиоселективные — ацебутолол, атенолол, метопролол, талинолол и др. и некардиоселективные — пропранолол (анаприлин), альprenолол, окспренолол, пиндолол, надолол, соталол и др.

В отличие от некардиоселективных препаратов, действующих одновременно на β_1 -АР сердца и β_2 -АР других органов, кардиоселективные β -АБ, блокируя β_1 -АР сердца, не влияют на органы, в которых локализованы β_2 -АР, т.е. на сосуды, гладкие мышцы бронхов, матку, поджелудочную железу и др.

К кардиоселективным препаратам, применяемым для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС), относится небиволол (небилет), который конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1 -АР и, кроме того, модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO).

Кроме избирательности в отношении β -АР, отдельные β -АБ могут обладать α -адреноблокирующей и внутренней симпатомиметической активностью, влияющей на их фармакологические свойства.

α -Адреноблокирующая активность. Наряду с β -адреноблокирующей активностью некоторым β -АБ (лабеталол, деливалол, ацебутолол, целипролол) присуща α -адреноблокирующая активность, снижающая периферическую вазоконстрикцию, характерную для β -АБ. Часть из них (деливалол, целипролол) обладает выраженной селективной β_2 -адреномиметической активностью.

Эти свойства связаны с присутствием в структуре препаратов нескольких стереоизомеров, обладающих различными видами активности.

Сосудорасширяющее действие обусловлено наличием у данных β -АБ сопутствующих α -адреноблокирующих, и/или β_2 -адреномиметических, и/или прямых вазодилатирующих (миотропных) эффектов.

Наличие β_2 -адреномиметической активности уменьшает вероятность бронхоспазма, гиперлипидемии, гипергликемии, снижения почечного кровотока при приеме препарата.

Сочетание β -блокирующего и периферического вазодилатирующего действия обеспечивает выраженный гипотензивный эффект.

Фармакологическая активность и клиническое применение отдельных препаратов из этой группы рассматривались ранее в разделе «Вещества, блокирующие α - и β -адренорецепторы».

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА). За счет внутренней симпатомиметической активности отдельные адреноблокаторы, при связывании с адренорецептором, помимо основного блокирующего действия на адренорецепторы, могут оказывать на них некоторое стимулирующее влияние, активируя при этом аденилатциклазу. Их стимулирующий эффект на адренорецепторы значительно слабее, чем у норадреналина, адреналина или изопротеренола.

Наибольшей ВСА обладают пиндолол, альпренолол и окспренолол, менее выражена она у ацебутолола и атенолола и отсутствует у пропранолола, метопролола, надолола, соталола и др.

Препараты с ВСА в меньшей степени замедляют частоту сердечных сокращений, снижают сердечный выброс, влияют на общее периферическое сопротивление (благодаря частичной стимуляции β -адренорецепторов), обладают атерогенной активностью.

Препараты с внутренней симпатомиметической активностью показаны при брадикардии.

Синдром отмены. Если длительная стимуляция β -АР ведет к снижению их плотности на мембранах клеток (феномен down-регуляции), то их угнетение приводит к повышению плотности (феномен up-регуляции).

Синдром отмены возникает при длительном приеме β -АБ, но иногда и через несколько дней терапии (через 2–3 дня). Синдром отмены обычно возникает через 1–2 дня после резкого прекращения приема, достигает наибольшей выраженности с 4-х по 8-е сутки и заканчивается через 1,5–2 нед. В его основе лежат увеличение числа β -АР на клеточных мембранах, возникающее как компенсаторная реакция на уменьшение стимулирующего влияния катехоламинов на β -АР при их блокаде (феномен up-регуляции), и высвобождение норадреналина из симпатических нервов после снятия блокады пресинаптических β_2 -АР. Плотность мембранных β -АР остается пониженной в течение нескольких дней после полной элиминации β -АБ из крови. В результате повышается чувствительность сердца к симпатoadреналовым влияниям. В крови увеличивается уровень трийодтиронина.

Проявляется синдром отмены в появлении беспокойства, дрожи в теле, внезапном повышении давления, учащении сердечных сокращений и приступов стенокардии, отрицательной динамике ЭКГ. Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены — инфаркт миокарда и внезапная смерть. Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10–14 дней (доза препарата постепенно уменьшается и увеличивается интервал между приемами).

Препараты, обладающие ВСА (как селективные, так и неселективные), могут снижать количество β -АР на мембранах клеток, уменьшая вероятность развития синдрома отмены.

Мембраностабилизирующая активность. Отдельные β -АБ обладают мембраностабилизирующей активностью (местноанестезирующий и антиаритмический эффекты) (пропранолол, окспренолол, ацебутолол и др.). Мембраностабилизирующее действие не связано с влиянием β -АБ на адренорецепторы. Оно проявляется в дозах, значительно превышающих терапевтические, и является следствием блокады натриевых и калиевых каналов в нейронах и мышечных клетках.

Липофильные и гидрофильные свойства. Большое значение для проявления фармакологической активности имеют физико-химические свойства β -АБ, в частности степень липофильности (жирорастворимости) или гидрофильности (водорастворимости) препаратов.

Липофильность определяет длительность действия β -АБ и их способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Липофильные средства (пропранолол, метопролол, окспренолол, бисопролол) быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ, быстро метаболизируются в печени, причем большая часть принятой дозы разрушается при первом же прохождении через печень, имеют большие объемы распределения и хорошо проникают через ГЭБ. Из-за активного метаболизма в печени липофильные β -АБ имеют более низкую биодоступность, поэтому их принимают 3–4 р/сут. Проникая через ГЭБ, они связываются с β -АР мозга, вызывая при длительном приеме головную боль, сонливость, депрессию, галлюцинации.

Гидрофильные β -АБ (ацебутолол, атенолол, надолол, соталол, бетаксолол, картеолол, эсмолол) всасываются хуже, метаболизируются медленнее, и их период полужизни ($T_{1/2}$) длиннее, они плохо проникают через ГЭБ. Поэтому водорастворимые препараты можно принимать 1–2 р/сут. Наиболее выраженными гидрофильными свойствами обладает надолол (коргард).

При нарушении функции печени удлиняется $T_{1/2}$ липофильных β -АБ, а при нарушении функции почек – водорастворимых. На этом основан выбор средств данной группы у больных с печеночной и почечной недостаточностью.

Несмотря на то что водорастворимые препараты хуже проникают через ГЭБ, центральные эффекты (сонливость, заторможенность, депрессия, галлюцинации) описаны не только у жирорастворимых, но и у водорастворимых β -АБ.

Сердечно-сосудистая система. Блокада β -АР приводит к снижению активности аденилатциклазы и синтеза цАМФ, уменьшается его активирующее влияние на протеинкиназы, что тормозит зависимое от протеинкиназ фосфорилирование кальциевых каналов и уменьшает приток кальция внутрь клетки в период индуцированной деполяризации. Это в свою очередь приводит к снижению кальцийзависимого выхода ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и к уменьшению его концентрации внутри клетки. В результате активность сердца снижается, и развиваются отрицательные ино-, хроно-, дромо- и батмотропный эффекты.

При применении β -АБ частота сердечных сокращений (ЧСС) обычно снижается. Из-за наличия внутренней симпатомиметической активности пиндолол и ацебутолол несколько увеличивают ЧСС.

При снижении ЧСС и силы сердечных сокращений снижается и потребление миокардом кислорода.

Общее периферическое сопротивление сосудов и сосудистое сопротивление в почках увеличиваются. Это связано с усилением сосудосуживающего действия эндогенных катехоламинов, взаимодействующих с α_1 -АР (в сосудах находятся сосудосуживающие α_1 -АР и сосудорасширяющие β_2 -АР) на фоне блокады β -АР сосудов.

Риск увеличения общего периферического сопротивления сосудов уменьшается при введении селективных β_1 -АБ метопролола, атенолола и бетаксолола.

Углеводный обмен. β -АБ оказывают сложное влияние на углеводный обмен. Они уменьшают синтез инсулина и глюкагона (основной гормон, повышающий уровень глюкозы в крови), тормозят гликогенолиз в печени. β -АБ блокируют гипергликемическое действие катехоламинов в организме.

У больных с неинсулинзависимым сахарным диабетом назначение β -АБ приводит к усилению гипергликемии. Блокируя β_2 -АР β -клеток поджелудочной железы β -АБ уменьшают секрецию инсулина и повышают базальный уровень глюкозы.

У больных с инсулинзависимым диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии, в связи с нарушением образования глюкозы при гипогликемии. При этом «выход» из гипогликемии затруднен в связи с торможением распада гликогена в печени до глюкозы. Кроме того, нередко наблюдается резкий подъем АД, так как выброс КА, посредством которого организм стремится повысить уровень глюкозы крови, при блокаде β_2 -АР сосудистой стенки вызывает прессорную реакцию, опосредованную через стимуляцию α -АР сосудов. По этим причинам β -АБ не назначают больным с инсулинзависимым сахарным диабетом.

Липидный обмен. β -АБ угнетают стимуляцию липолиза симпатической нервной системой и липолитическое действие катехоламинов. Блокада β_1 -АР в жировой ткани приводит к угнетению липолиза. Длительное применение неселективных β -АБ (например, пропранолола) приводит к повышению уровня холестерина ЛПОНП и триглицеридов в сыворотке и незначительно понижает уровень холестерина ЛПВП. Уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП существенно не изменяется. При этом часто снижается соотношение холестерина ЛПВП/холестерин ЛПНП, что повышает вероятность сосудистых пораже-

ний. Селективные β_1 -АБ в меньшей степени влияют на содержание ЛПВП. Препараты, обладающие внутренней симпатомиметической активностью, не увеличивают концентрацию триглицеридов; возможно небольшое, но стойкое увеличение содержания ЛПВП. Мощные селективные β_2 -адреномиметики при достаточной концентрации в крови также повышают содержание ЛПВП. Для сравнения, α_1 -АБ (празозин) всегда повышают содержание ЛПВП и снижают концентрацию триглицеридов в сыворотке, что является благоприятным признаком. Иногда незначительно снижаются уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП.

В то же время результаты недавних рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (BCAPS, ELVA) показали наличие у одного из β -АБ метопролол сукцината (метопролол CR/XL) при длительном приеме благоприятного влияния на ранние стадии развития атеросклероза. Наличие антиатеросклеротического действия у метопролола CR/XL было отмечено и в экспериментах на животных. Противоатеросклеротическое действие метопролола связывают со снижением центральной симпатической импульсации (в эксперименте норадреналин оказывает атерогенное действие, которое уменьшается при симпатэктомии), гемодинамическими эффектами, развивающимися при блокаде периферических β_1 -АР (уменьшение ЧСС, АД), что уменьшает повреждающее влияние гемодинамических факторов на сосуды, в частности, на эндотелий. Кроме того, метопролол уменьшает адгезию тромбоцитов в области бифуркации сонной аорты, снижает связывание ЛПНП с протеингликанами сосудистой стенки и др.

Дыхательная система. Бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ) являются противопоказанием к назначению β -АБ, так как при применении β -АБ сопротивление дыхательных путей возрастает. Неселективные β -АБ могут вызвать бронхоспазм. Селективные β_1 -АБ (в бронхах преобладают β_2 -АР) реже вызывают бронхоспазм, хотя у некоторых больных даже низкие дозы этих препаратов увеличивают сопротивление дыхательных путей. Метопролол CR/XL является единственным β -АБ, не имеющим зарегистрированных противопоказаний — бронхиальная астма и ХОБЛ.

Почки. При приеме β -АБ может ухудшаться функция почек за счет снижения сердечного выброса, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, частично от блокады β_2 -АР в сосудах почек. Значительное снижение почечного кровотока может иметь место при отсутствии гипотензивного эффекта во время приема неселективных β -АБ. β -АБ за счет блокады β -АР почек (в основном β_1 -подтипа) по-

давляют секрецию ренина, которая активируется симпатической нервной системой. Негативное влияние на почки слабее или отсутствует у кардиоселективных β -АБ или при наличии ВСА.

Матка. Применение β -АБ за счет блокады β_2 -АР, вызывающих расслабление матки, приводит к повышению ее сократительной активности.

Клиническое использование β -адреноблокаторов. β -АБ очень широко применяются в клинической практике, в наибольшей степени – в кардиологии. Они используются для лечения всех форм ИБС, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности, при состояниях после кардиохирургического вмешательства и др. Из всех β -АБ наиболее полным спектром показаний к применению обладает метопролол CR/XL (коммерческое название препарата, зарегистрированное в РФ, — беталок ЗОК), что объясняется большим опытом его практического применения в различных областях кардиологии. Он является наиболее широко назначаемым β -АБ в мире.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Благодаря антиангинальному и антиишемическому эффектам β -АБ являются основой терапии хронической (от безболевых форм до стабильной стенокардии самых высоких функциональных классов) и острой (от нестабильной стенокардии до острого инфаркта миокарда — ОИМ) ишемической болезни сердца.

Из-за этих же эффектов их используют во вторичной профилактике ИБС после перенесенного ОИМ и при оперативных вмешательствах на сердце в связи с ИБС.

Эффективность приема β -АБ для лечения и профилактики ИБС доказана многочисленными многоцентровыми исследованиями (CAPRICORN, BHAT, MIAMI, HINT, Norwegian MSG и др.), во многих из которых изучалось действие метопролола немедленного высвобождения (метопролола тартрат) и пролонгированной формы — метопролола CR/XL (беталок ЗОК). В пролонгированной форме вместо метопролола тартрата используется метопролола сукцинат, обладающий меньшей растворимостью, замедляющей скорость его высвобождения.

В настоящее время β -АБ — препараты первого ряда в лечении больных с ИБС. Применение β -АБ позволяет снизить смертность таких больных, что связывают с способностью β -АБ уменьшать адренергические влияния на сердце, благодаря чему снижаются реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и эмоциональный стресс, а также способностью уменьшать потребность миокарда

в кислороде (из-за уменьшения силы и урежения частоты сердечных сокращений), подавлять эктопическую активность, ограничивать зону некроза при инфаркте миокарда, перераспределять кровоток в пользу ишемизированного участка.

Артериальная гипертензия. Основные цели лечения больных с артериальной гипертензией – снижение повышенного АД и поддержание его на целевом уровне (для лиц молодого и среднего возраста — не выше 130/85 мм рт.ст., для лиц пожилого возраста — 140/90 мм рт.ст.). β -АБ — один из шести классов препаратов, рекомендованных ВОЗ и Международным обществом гипертензии к использованию при артериальной гипертензии. Эффективность β -АБ для снижения АД и предупреждения возможных рисков подтверждена в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ALPINE, MAPHY, MRC, RACE, STOP-Hypertension, CONVINCЕ.

Механизм гипотензивного действия β -АБ многообразен и до конца не изучен. Его связывают со снижением сердечного выброса, уменьшением частоты сердечных сокращений и симпатического тонуса с перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса, подавлением высвобождения ренина почками.

Несмотря на внедрение в последние десятилетия в клиническую практику антигипертензивных препаратов новых классов, β -АБ, наряду с диуретиками, продолжают занимать здесь прочные ключевые позиции. Их использование обеспечивает эффективный контроль АД при сохранении всех физиологических реакций сердечно-сосудистой системы на физический и эмоциональный стрессы. Преимущества использования β -АБ особенно ярко вырисовываются при сочетании артериальной гипертензии и ИБС. Несмотря на пользу, приносимую монотерапией β -АБ на первых стадиях развития гипертензии, наиболее эффективным в лечении гипертензии всех степеней является сочетание β -АБ с другими антигипертензивными препаратами в рамках так называемой комбинированной терапии: сочетание β -АБ с диуретиком, β -АБ и антагонистов кальция, α - и β -АБ. Сочетание разных по антигипертензивному действию препаратов позволяет за счет влияния на различные звенья патогенеза артериальной гипертензии добиться не простого сложения их эффектов, а потенцирования их действия и, кроме того, уменьшить частоту проявления побочных эффектов (за счет снижения дозы и нейтрализации побочных эффектов).

Нарушения ритма сердца. Еще одним из важнейших показаний клинического применения β -АБ являются разнообразные нарушения ритма сердца (от синусовой тахикардии до контроля частоты

сердечных сокращений при постоянной фибрилляции желудочков и профилактики внезапной смерти при желудочковых аритмиях высоких градаций). Следует особо отметить, что в этом отношении β -АБ представляют собой самостоятельный класс антиаритмических препаратов.

Сердечная недостаточность (СН) как закономерный итог большинства заболеваний сердца является относительно новым показателем к назначению β -АБ, применение которых позволяет снизить выраженность симптоматики, повысить переносимость физической нагрузки, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. В настоящее время способность снижать смертность у пациентов с СН в плацебоконтролируемых исследованиях доказана для трех β -АБ: карведилола (исследования ANZ, US Carvedilol, COPERNICUS), бисопролола (исследование CIBIS-I и CIBIS-II) и метопролола CR/XL (исследование MERIT-HF). В частности, по результатам двойного плацебоконтролируемого исследования MERIT-HF смертность в группе больных с хронической сердечной недостаточностью, леченых метопрололом сукцинатом CR/XL (форма с замедленным контролируемым высвобождением), значительно ниже, чем в группе плацебо (общая смертность снизилась на 34%, частота внезапной смерти на 41%, смертность вследствие прогрессирования СН — на 49%). При этом эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависит от этиологии хронической сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета.

Наряду с ингибиторами АПФ и диуретиками, β -АБ в комбинации с АПФ становятся основой для терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью. β -АБ пациентам с СН, которым они помогают, назначаются пожизненно.

Офтальмология. При местном применении (местная аппликация в виде глазных капель) β -АБ — тимолола, левобуназола уменьшается продукция внутриглазной жидкости и, возможно, улучшается ее отток, что сопровождается снижением внутриглазного давления. Назначаются для лечения открытоугольной формы глаукомы.

Акушерство и гинекология. В акушерско-гинекологической практике неспецифические β -АБ (пропранолол) используют для возбуждения и усиления родовой деятельности при ее первичной слабости и для профилактики послеродовых осложнений, связанных с нарушением сократительной способности матки.

Хирургия. Еще одной областью применения β -АБ является хирургия. При выполнении полостных или ортопедических операций

пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ОИМ и др.) профилактически и в послеоперационный период назначают β -АБ. Показано, что β -АБ способны защитить головной мозг во время операции коронарного шунтирования. Частота таких неврологических осложнений, как инсульт, кома, транзиторные ишемические атаки и энцефалопатии, снижается при назначении β -АБ почти в 2 раза. Одна из основ защитного эффекта β -АБ — нейтрализация массивного выделения адреналина и норадреналина во время хирургического вмешательства, являющегося огромным стрессом для пациента, что способствует нормализации мозгового кровообращения.

Неврология и психиатрия. β -АБ (пропранолол, окспренолол, ацебутолол и др.) иногда применяются в неврологической и психиатрической практике для купирования эмоциональных нарушений (страха, тревоги и др.). Так, пропранолол эффективен при лечении состояний тревоги, связанных с гиперреактивностью симпатической нервной системы и сопровождающихся значительной выраженностью соматических и вегетативных симптомов.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов. Большинство побочных эффектов β -АБ обусловлено их β -адреноблокирующим действием, в том числе: усугубление сердечной недостаточности у больных, у которых компенсаторным фактором служит повышенный симпатический тонус; появление бронхоспазма у больных бронхиальной астмой; повышение концентрации триглицеридов и снижение ЛПВП; похолодание конечностей из-за снижения в них кровотока; снижение физической работоспособности; повышенная утомляемость, слабость и др. Повышение тонуса бронхов, а также спазм сосудов конечностей и матки (во время беременности) вызывают в основном неселективные β -АБ за счет блокады β_2 -АР. Снижение физической работоспособности связано с уменьшением поступления энергетических субстратов в кровь и мышцы из-за угнетения липолиза (блокада β_1 -АР) и гликогенолиза (блокада β_2 -АР).

Характерное для неспецифических β -АБ отрицательное влияние на периферическое сосудистое сопротивление значительно менее выражено у селективных β_1 -АБ, вследствие чего они чаще используются при нарушениях периферического кровообращения.

Длительный прием неселективных β -АБ (особенно пропранолола в больших дозах) может способствовать развитию импотенции у мужчин, в то же время показано, что β_1 -АБ могут не только понижать, но даже усиливать (бисопролол) копулятивную функцию у молодых мужчин.

Несмотря на то что у селективных β_1 -АБ выраженность экстракардиальных побочных эффектов несколько меньше, чем у неселективных, следует иметь в виду, что во всех случаях, когда имеются противопоказания к назначению неселективных β -АБ, противопоказаны и β_1 -селективные адреноблокаторы. Это связано с неоднородностью состава β -АР в органах и тканях, наличием в них рецепторов обоих типов (β_1 - и β_2 -) при преобладании одного из них. Кроме того, избирательность действия на β_1 -АР свойственна в основном малым дозам β -АБ и в значительной степени утрачивается в терапевтическом диапазоне доз.

При назначении β -АБ необходимо принимать во внимание, что их эффективность может зависеть от особенностей генотипа пациентов, в частности от полиморфизма генов, кодирующих ферменты метаболизма β -АБ (фермент CYP2D6, принадлежащий к группе ферментов цитохрома Р-450) и синтез β -АР.

В настоящее время выявлены два основных полиморфных маркера (Arg389Gly и Ser49Gly) гена β_1 -АР, влияющих на эффективность приема β -АБ. Наличие той или иной аминокислоты (Arg, Gly или Ser) в аминокислотной цепочке β -АР в положении 49 или 389 зависит от наличия определенных нуклеотидов в соответствующих областях молекулы ДНК. Так, например, замена гуанина на цитозин в нуклеотиде 1165 ДНК приводит к замене Gly на Arg в положении 389, а замена аденозина на гуанин в положении 45 на ДНК к появлению Ser в положении 49 аминокислотной цепочки β_1 -АР.

Большинство исследований свидетельствует, что β -АБ менее эффективны у больных с генотипом Gly389Gly, т.е. доза препарата для гомозиготных носителей Gly-аллеля должна быть больше, чем у пациентов — носителей Arg-аллеля.

В заключение можно отметить, что в настоящее время в клинической практике предпочтение отдается β -АБ, обладающим высокой кардиоселективностью и биодоступностью, слабо связывающимся с белками крови и при однократном приеме в течение суток сохраняющим все положительные эффекты в широком диапазоне доз.

Ввиду неопределенности клинического использования спектр веществ, избирательно блокирующих β_2 -АР, ограничен. Типичным веществом, блокирующим β_2 -АР, является бутоксамин.

Антиадренергические средства непрямого типа действия (симпатолитики)

Антиадренергические средства непрямого типа действия (симпатолитики) — это вещества, угнетающие передачу нервных импульсов

в адренергических синапсах за счет уменьшения концентрации норадреналина в синаптической щели.

Препараты этой группы не влияют на адренорецепторы, а действуют на обмен катехоламинов в области пресинаптической мембраны нервных окончаний, блокируя передачу нервных импульсов в адренергических синапсах за счет истощения запасов норадреналина в окончаниях симпатических волокон, что приводит к уменьшению количества медиатора норадреналина, выделяющегося в синаптическую щель в ответ на нервные импульсы.

Другими словами, симпатолитики — это вещества, уменьшающие влияние норадреналина на адренорецепторы путем снижения концентрации медиатора в синаптической щели.

Симпатолитики могут уменьшать концентрацию медиатора в синаптической щели за счет различных механизмов, влияя на выброс медиатора, обратный захват, депонирование в синаптических пузырьках и т.д., снижая таким образом концентрацию норадреналина в синаптической щели ниже порогового уровня, необходимого для активации адренорецепторов.

В отличие от адренолитиков прямого типа действия, блокирующих влияние как эндогенных катехоламинов — адреналина и норадреналина, так и экзогенно введенных адреномиметиков, симпатолитики блокируют эффекты только эндогенного медиатора норадреналина, выделяющегося в ответ на нервный импульс. На фоне этих веществ активность адреномиметиков прямого типа действия может даже возрасти, а адреномиметиков непрямого типа действия (эфедрин, фенамин) снизиться.

Основные недостатки симпатолитиков — медленное развитие эффекта и длительное выключение симпатической иннервации, что приводит преобладанию парасимпатических влияний в организме (брадикардия, усиление перистальтики кишечника вплоть до поноса, возникновение тошноты, рвоты и др.).

Применяют симпатолитики в основном для снижения АД при гипертензии.

Наибольшее практическое значение имеют симпатолитики резерпин и гуанетидин (*октадин*).

Резерпин — один из алкалоидов растения раувольфии (*Rauwolfia serpentina*). Впервые этот кустарник (высотой около 1 м, с блестящими зелеными листьями и цветами розового цвета) описал в 1582 г. немецкий врач и ботаник Леонард Раувольф в своих экспедициях по Азии и Африке.

В корне *R. serpentina* содержится большое количество алкалоидов (резерпин, иохимбин и др.). Из *R. serpentina* резерпин был выделен в 1952 г. Он имеет сложное химическое строение, является производным индола. Индольная половина его молекулы напоминает серотонин (5-окситриптамин).

Под влиянием резерпина пропорционально дозе происходит постепенное снижение содержания биогенных аминов — норадреналина, дофамина и серотонина в центральных и периферических нейронах. В хромоаффинных гранулах мозгового слоя надпочечников в меньшей степени снижается содержание адреналина.

В отличие от симпатомиметиков, симпатолитик резерпин поступает в нервное окончание путем простой диффузии. Связываясь с неспецифическим переносчиком аминов в синаптических пузырьках резерпин блокирует транспорт норадреналина и дофамина в синаптические пузырьки. Он практически необратимо связывается с синаптическими пузырьками. В результате синаптические пузырьки не депонируют норадреналин и дофамин. Под влиянием резерпина запасы норадреналина в синаптических пузырьках истощаются. Так как резерпин не влияет на активность МАО, то накопившийся в результате этих процессов в аксоплазме норадреналин инактивируется ферментом путем дезаминирования. Только небольшая часть норадреналина под влиянием нервного импульса выделяется из адренергических окончаний в неизмененном виде.

На обратный нейрональный захват норадреналина через пресинаптическую мембрану в синапсе резерпин не влияет.

Резерпин уменьшает содержание норадреналина в головном мозге, сердце, сосудах, мозговом слое надпочечников и других органах. Фармакологические свойства резерпина в организме определяются его центральным и периферическим действием. Центральные эффекты резерпина являются следствием его влияния не только на обмен катехоламинов, но и других медиаторов, особенно серотонина.

Нейролептическое действие резерпина. Проникая в ЦНС резерпин истощает в ней запасы катехоламинов и серотонина, что приводит к угнетению функции мозга (нейролептическое действие). Резерпин оказывает успокаивающее (седативное) и слабое антипсихотическое действие, в связи с чем его относят также и к группе антипсихотических средств. Способствует развитию сна. Подавляет интероцептивные рефлексы. Усиливает действие снотворных и наркотических средств. Несколько угнетает дыхание, снижает температуру тела.

Артериальное давление. АД при введении резерпина снижается постепенно (максимальный эффект наблюдается через несколько дней).

Гипотензия при длительном введении резерпина связана со снижением сердечного выброса, а также с уменьшением общего периферического сопротивления сосудов и угнетением прессорных рефлексов. Ганглиоблокирующими и адреноблокирующими свойствами резерпин не обладает. На активность вазомоторного центра он также не влияет.

В связи с наличием нейролептического действия резерпин снижает АД двояко — путем симпатолитического эффекта на периферии и воздействием на ЦНС. За счет двоякого действия резерпин действует мягче, не вызывает ортостатических реакций.

Привыкания к резерпину практически не развивается. Используется длительно. Восстановительные процессы в адренергических синапсах после отмены резерпина развиваются медленно (образование новых синаптических пузырьков занимает несколько дней).

Парасимпатическая нервная система. Угнетение резерпином адренергической иннервации приводит к преобладанию холинергических эффектов (миоз, брадикардия, повышение секреторной и двигательной активности ЖКТ и др.).

Желудочно-кишечный тракт. Резерпин повышает секреторную и двигательную активность ЖКТ.

Клиническое применение. Наибольшее практическое значение имеет гипотензивный эффект, обусловленный в основном его периферическим (симпатолитическим) действием. Применяют резерпин для снижения АД при легких формах гипертонической болезни. Ортостатический коллапс при приеме резерпина практически не возникает. При быстром введении высоких доз резерпина в результате массивного высвобождения норадреналина из депо наблюдается повышение АД, которое по мере истощения запасов норадреналина постепенно снижается (т.е. имеет место двух фазность в действии препарата).

Нейролептические свойства резерпина (успокаивающее, антипсихолитическое, снижение температуры тела и др.) практического применения не имеют. В связи с истощением запасов катехоламинов и серотонина в ЦНС под влиянием резерпина могут наблюдаться угнетение функции мозга и развиваться психическая депрессия, а в связи с истощением запасов дофамина — симптомы паркинсонизма.

Побочные эффекты резерпина. При угнетении симпатической иннервации под влиянием резерпина начинают преобладать парасимпатические эффекты. При приеме резерпина:

- могут возникать нарушения функции ЖКТ, реализуемые усилением перистальтики кишечника (вплоть до поноса), спазмы кишечника (усиление освобождения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва), гиперацидные состоя-

- ния, обострение гастрита и язвенной болезни (ульцерогенный эффект), связанное с выбросом гистамина;
- благодаря усилению эффектов гистамина у больных возникает набухание слизистой оболочки носа и затруднение носового дыхания;
 - прием резерпина может сопровождаться угнетением ЦНС, слабостью, даже развитием депрессивных состояний;
 - уменьшение количества катехоламинов в бронхах способствует развитию бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

Противопоказания к применению резерпина: гиперчувствительность, эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит, неспецифический язвенный колит; бронхиальная астма; феохромоцитома; закрытоугольная глаукома; брадикардия; АВ-блокада; электросудорожная терапия; хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз сосудов головного мозга, нефросклероз, сопутствующее лечение ингибиторами МАО; беременность, период лактации.

Как симпатолитик в практической медицине чаще используют **гуанетидин** (октадин).

Симпатолитическое действие гуанетидина основано на следующих механизмах: 1) блокирует процесс высвобождения норадреналина через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель за счет стабилизации пресинаптической мембраны; 2) оказывает угнетающее влияние на мембрану синаптических пузырьков и нарушает депонирование медиатора; 3) обеспечивает конкурентное торможение транспортных систем, осуществляющих обратный нейрональный захват норадреналина через пресинаптическую мембрану.

Показано, что гуанетидин может активно транспортироваться в аксоплазму пресинаптического окончания, создавая в ней градиент в 1000–3000 раз выше, чем во внеклеточной жидкости теми же транспортными системами, что и норадреналин. Захваченный вместо норадреналина гуанетидин накапливается во внутринейрональном депо, замещая норадреналин и выделяется сам в ответ на нервную импульсацию. Так как гуанетидин не ингибирует МАО, то вытесненный в аксоплазму норадреналин разрушается. Часть норадреналина, выделившаяся в синаптическую щель, не восполняет убыль медиатора за счет обратного поглощения, так как октадин уже конкурентно занял все места связывания в системе обратного захвата.

Блокирование выделения норадреналина в ответ на нервный импульс и его обратного транспорта через пресинаптическую мембрану симпатических нервных окончаний происходит благодаря своеобразному мембраностабилизирующему («местноанестезирующему») действию гуанетидина, в результате которого тормозятся развитие деполяризации мембраны окончания и активность ее транспортных механизмов.

В результате всех этих процессов в нервных окончаниях происходит снижение содержания норадреналина и уменьшение выделения медиатора в синаптическую щель под влиянием нервного импульса. При снижении концентрации норадреналина в синаптической щели ниже порогового значения адренорецептор не активируется, и развивается симпатолитическое действие.

На уровень катехоламинов в ЦНС гуанетидин мало влияет, так как не проникает через ГЭБ. Также гуанетидин мало влияет на уровень катехоламинов в мозговом слое надпочечников.

Артериальное давление. Под влиянием гуанетидина в ответ на нервные импульсы количество выделяющегося в синаптическую щель норадреналина падает. В результате отмечается уменьшение содержания норадреналина в сердце, сосудах и других органах. Это приводит к постепенному развивающемуся снижению АД, чему способствует, особенно в первый период, уменьшение сердечного выброса, развитие брадикардии, угнетение прессорных рефлексов. Под влиянием гуанетидина снижается секреция ренина. При длительном применении октадина снижается и общее периферическое сопротивление сосудов.

Гуанетидин долго остается в окончаниях симпатических нервов, в связи с этим период его полувыведения из организма составляет 120–240 ч (5–10 сут). Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4 ч после перорального приема препарата, но стойкое терапевтическое действие возникает лишь через 5–8 дней приема гуанетидина, а после прекращения приема продолжается до двух недель. Постепенность действия связана с тем, что необходимо определенное время для истощения запасов норадреналина в симпатических окончаниях. Несмотря на медленное развитие эффекта, гуанетидин оказывает выраженное и длительное поддерживающее антигипертензивное действие.

Введение гуанетидина может приводить к непродолжительному (от нескольких минут до 1 ч и более) повышению АД в результате выделения норадреналина в синаптическую щель и последующего

увеличения сердечного выброса и сужения сосудов, которое по мере истощения запасов норадреналина постепенно снижается.

Положительным свойством гуанетидина является медленное развитие привыкания, что позволяет принимать его длительное время.

Орган зрения. Гуанетидин вызывает сужение зрачка и снижение внутриглазного давления (улучшается отток глазной жидкости из передней камеры глаза и снижается продукция внутриглазной жидкости).

Желудочно-кишечный тракт. Под влиянием гуанетидина увеличиваются моторика ЖКТ и секреция пищеварительных желез (особенно желудка).

Клиническое применение. Гуанетидин в основном используют для лечения гипертонической болезни, особенно при ее тяжелых и злокачественных формах, если не действуют другие препараты. Как гипотензивное средство гуанетидин эффективнее резерпина. Может назначаться при глаукоме.

Побочные эффекты. В отличие от резерпина, гуанетидин не проникает в ЦНС, поэтому практически не угнетает ее и не вызывает других центральных эффектов. Главный недостаток гуанетидина — выключение симпатической иннервации. Вызывая расширение, помимо артериол, емкостных сосудов (венул), гуанетидин снижает АД и возврат крови к сердцу у больных при переходе из положения лежа в вертикальное положение (ортостатическая гипотония), что приводит к обескровливанию мозга, обмороку, который может привести к травме больного.

Так как гуанетидин снижает сердечный выброс и почечный кровоток, то возникает и снижение гломерулярной фильтрации в почках. Поэтому при назначении гуанетидина может развиваться задержка воды и натрия в организме.

Может возникать затруднение носового дыхания (из-за сильного набухания слизистой оболочки носа). Со снижением симпатического тонуса связаны нарушения эякуляции, страдает половая функция.

Преобладание парасимпатического тонуса ведет к появлению брадикардии, усилению перистальтики кишечника вплоть до поноса, возникновению тошноты и рвоты. Поэтому гуанетидин используют лишь при тяжелых формах гипертонической болезни.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, беременность, период лактации.

Глава 5

Биохимическая фармакология местных анестетиков

Местные анестетики (МА) используют для исключения болевой и других видов чувствительности при выполнении различных хирургических вмешательств, болезненных и диагностических манипуляций, а также для лечения аритмий. Данные препараты вызывают местное обезболивание вследствие блокирования образования потенциала действия в чувствительных нервных окончаниях и ингибирования проведения возбуждения по нервному волокну при сохранении сознания.

Первым МА для поверхностной анестезии был кокаин, выделенный из листьев *Erythroxylon coca* немецким ученым Альбертом Ньюманом в 1860 г. Начало клинического использования кокаина относится к 1884 г., когда австрийский врач-психиатр З. Фрейд рекомендовал его для лечения морфиновой зависимости. В том же году русский врач И.Н. Кацауров применил кокаин для операций в глазной практике, а доктор В.С. Холстед использовал кокаин в инъекционной форме для проводниковой анестезии в хирургической практике.

5.1. Химическая структура и фармакологическая активность местных анестетиков

Местные анестетики имеют следующую химическую структуру: ароматическая часть — промежуточная цепь — аминная часть (рис. 5.1).

Изменения в каждом из звеньев этой структуры сказываются на обезболивающем действии препарата. Например, увеличение молекулярной массы, удлинение промежуточной цепи до определенной

величины, включение дополнительного атома углерода в ароматическую или в аминную часть анестетика усиливают собственные анестезирующие свойства препарата, приближая их к максимально возможным. Дальнейшее увеличение молекулярной массы, напротив, приводит к ослаблению анестезирующего действия препарата. Ароматическая часть молекулы местного анестетика обычно определяет степень его липофильности, а аминная часть — гидрофильность. Химическая модификация любого из краевых участков молекулы нарушает связывание препарата с белками, что, в свою очередь, сказывается на его анестезирующих характеристиках. Например, присоединение бутиловой группы к ароматическому звену молекулы прокаина повышает его липофильность и связывание с белками. Это сопровождается усилением обезболивающего действия препарата и удлинением продолжительности его действия (тетракаин). Присоединение бутиловой группы к аминному концу молекулы мепивакаина трансформирует этот препарат, делая его еще более липофильным и прочно связывающимся с белками. Такой препарат (бупивакаин) обладает более мощным и продолжительным действием. Если в молекулу лидокаина ввести пропил вместо этиловой группы на аминном конце и этиловую группу к альфа-углероду промежуточной цепи, получаем препарат этидокаин. Последний лучше растворим в липидах, прочнее связывается с белками, обладает более выраженным и стойким местным анестезирующим действием.

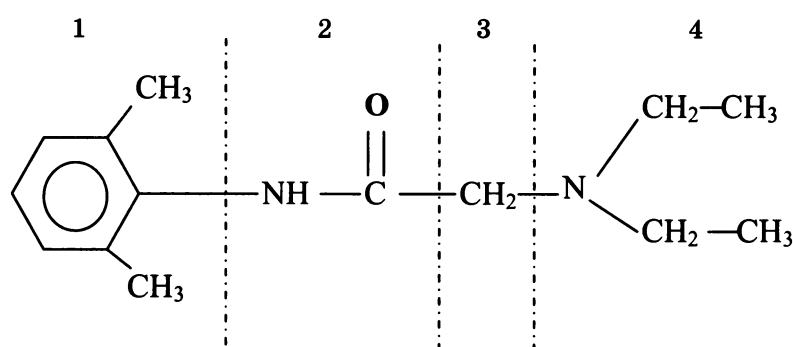


Рис. 5.1. Химическая структура местных анестетиков:

- 1 — ароматическое кольцо; 2 — сложноэфирная или амидная связь;
3 — углеводородная цепочка; 4 — терминальная аминогруппа

Локальные анестетики, используемые в клинической практике, можно распределить на 2 различные в химическом отношении категории: 1) аминоэфирные препараты с эфирным звеном, расположенным между ароматическим концом молекулы и промежуточной цепью (прокаин, тетракаин); 2) аминокамидные препараты, содержащие аминное звено между ароматическим концом и промежуточной цепью (лидокаин, бупивакаин). Основные различия между соединениями, содержащими эфир или амид, заключаются в путях их метаболизма и в их аллергизирующем потенциале. Эфирсодержащие препараты гидролизуются в плазме под действием псевдохолинэстеразы, а аминокамидные соединения разрушаются ферментами печени. Парааминобензойная кислота является одним из метаболитов, образующихся при гидролизе эфирсодержащих препаратов. У некоторых больных эта кислота способна индуцировать реакции аллергического типа. Соединения аминокамидного типа не распадаются с образованием парааминобензойной кислоты и крайне редко вызывают аллергические реакции.

5.2. Механизм действия местных анестетиков

Механизм действия МА заключается в блокировании потенциал-зависимых натриевых каналов плазматических мембран нервных волокон, вследствие чего увеличивается их порог возбуждения и уменьшается величина потенциала действия. Поэтому МА понижают или полностью подавляют возбудимость чувствительных нервных окончаний в слизистых оболочках, коже и других тканях при непосредственном контакте. В первую очередь препараты эффективны при острой ноцицептивной и нейрогенной боли. Наиболее подвержены действию МА безмиелиновые и тонкие миелиновые волокна, по которым проводятся температурные и болевые чувствительные импульсы. Толстые миелиновые волокна, ответственные за проведение тактильных чувствительных импульсов, менее чувствительны к действию МА.

Каналы в состоянии покоя (доминирующее состояние при более отрицательных потенциалах мембраны) имеют значительно меньшую аффинность к МА, чем активные (открытые) или инактивированные каналы (доминирующее состояние при более положительных потенциалах мембраны). Поэтому эффект препарата в какой-либо концентрации более выражен в активных действующих аксонах, чем в находящихся в состоянии покоя. Между деполяризациями аксона часть натриевых каналов восстанавливается от блокады местными анестетиками. Это восстановление идет в 10–1000 раз медленнее, чем

восстановление каналов от нормальной физиологической инактивации. В результате удлиняется рефрактерный период, и нерв может проводить меньшее количество импульсов.

Натриевые каналы быстрые — гетеротримерные комплексы гликозилированных белков с молекулярной массой: альфа субъединица 260 кД, бета1 — 36 кД и бета2 — 33 кД. Альфа субъединица представляет собой 4 гомологичных домена (I–IV), каждый из которых содержит 6 трансмембранных альфа-спиральных сегментов (S1–S6) и внутримембранную петлю. Собственно натриевый ионофор образован 4 доменами. Канал открывается за счет смещения потенциалчувствительных S4 (воротных) структур в ответ на изменение мембранного потенциала. Через несколько миллисекунд после открытия каналы закрываются — инактивация. Инактивационные ворота образованы короткой внутриклеточной петлей между доменами 3 и 4.

Рецептор для МА представлен тремя центрами в S6: Фен-1764 — гидрофильный центр — для связывания замещенной аминной группы МА; Тир-1771 — гидрофобный центр — для связывания ароматического радикала и изолейцин-1760 — представляет собой наружную границу рецептора (замена этой аминокислоты на аланин позволяет МА входить в канал с наружной поверхности клетки). Доказанные участки связывания для токсинов в натриевом канале — IV S6 (аконитин, веротридин, батрахотоксин), I S6 (полиэфирные токсины), S3–S4 (альфа-токсин скорпиона), SS2 всех доменов (тетродотоксин, сакситоксин).

Повышение уровня внеклеточного кальция частично блокирует действие МА за счет увеличения поверхностного потенциала мембраны, которое переводит ее в состояние покоя. Наоборот, повышение концентрации внеклеточного калия деполяризует мембранный потенциал и стимулирует инактивацию. Это усиливает эффект МА.

Хотя было показано, что МА блокируют много других каналов, в том числе и химически регулируемые синаптические каналы, не доказана значительная роль этих эффектов в клиническом действии препаратов. С другой стороны, экспериментальные исследования нервных волокон и миокардиоцитов показали, что препараты, которые продлевают потенциал действия, могут значительно повышать чувствительность натриевых каналов к блокаде местными анестетиками. Это можно объяснить тем, что аффинность активированных и инактивированных каналов к местным анестетикам выше, чем аффинность каналов в состоянии покоя.

Большинство используемых в клинике локальных анестетиков выпускают в виде растворов солей (например, 0,5–2,0% раствор ли-

докаина гидрохлорида). В таких растворах соли локальных анестетиков присутствуют как в виде незаряженных оснований (В), так и в виде положительно заряженных катионов (ВН^+). Соотношение между этими компонентами определяется специфичностью состава самого вещества (рН_0) и величиной рН раствора. Поскольку рН величина постоянная для любого химического соединения, то соотношение свободной основы (В) и заряженного катиона (ВН^+) будет зависеть от величины рН раствора МА. По мере снижения величины рН и роста концентрации H^+ равновесие будет смещаться в сторону заряженных катионных форм. И напротив, по мере роста рН и снижения концентрации ионов H^+ равновесие будет смещаться в сторону свободных основных форм (рис. 5.2).

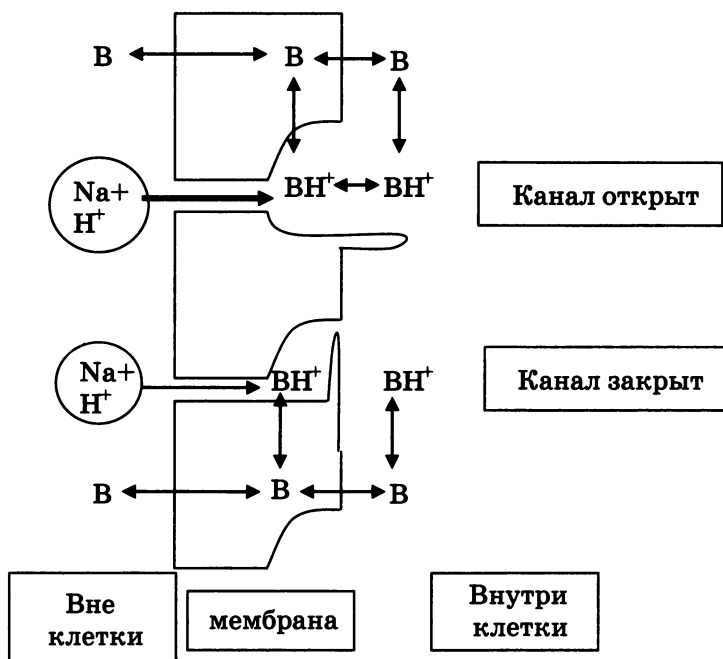


Рис. 5.2. Механизм действия МА на натриевые каналы мембран нейронов (описание в тексте)

В действии МА принимают участие 2 фактора: 1) диффузия через оболочки нерва и его мембраны; 2) процессы связывания на некоторых участках клеточной мембраны. Основная форма (В, рис. 5.2) опреде-

ляет преимущественную диффузию через нервную мембрану в направлении аксоплазмы, где происходит конверсия в катионы (BH^+). Катионы главным образом вовлекаются в соединение с рецепторными зонами в натриевом канале, что и приводит к его блокаде.

МА (например, лидокаин) входят в натриевый канал со стороны аксоплазмы. Следовательно, для проявления анестетической активности рН межклеточной жидкости не должен быть слишком низким. Так, в очаге воспаления (кислая среда) анестетик представлен преимущественно заряженной формой, неспособной диффундировать внутрь клетки, он не проявляет своей активности.

МА могут блокировать любые нервные волокна, но их действие не ограничивается только потерей чувствительности. Паралич двигательных волокон иногда полезен, однако он сужает возможности пациента выполнять указания врача, например при родах. Во время спинальной анестезии двигательный паралич может вызвать нарушения дыхания, а блокада вегетативных нервов — гипотензию. Разные нервные волокна отличаются по чувствительности к действию местных анестетиков, это зависит от их миелинизации и размера. При воздействии МА на корешок нерва тонкие волокна В и С блокируются первыми, затем волокна А. Таким образом, проведение боли исчезает в первую очередь, затем подавляются другие виды чувствительности, а далее и двигательные функции.

МА действуют предпочтительно на тонкие волокна, проводящие электрические импульсы на короткие расстояния. В ходе анестезии такие волокна блокируются первыми, прерывая проведение по коротким участкам нерва. Для прекращения проведения по миелинизированным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла. Чем толще нерв, тем больше расстояние между узлами, и это частично объясняет большую резистентность толстых волокон к МА. Миелинизированные волокна блокируются раньше, чем безмиелиновые того же диаметра. По этой причине преганглионарные В-волокна блокируются раньше, чем безмиелиновые С-волокна. Другая причина предпочтительной блокады чувствительных волокон связана с зависимостью действия МА от характеристик деполяризации. Вызванная ими блокада более выражена при большей частоте и длительности деполяризации. Сенсорные, особенно болевые, волокна имеют высокую частоту импульсации и сравнительно длительный потенциал действия (до 5 мс). Двигательные волокна посылают импульсы с меньшей частотой и более коротким потенциалом действия ($< 0,5$ мс), потому они блокируются позже и большими концентрациями МА анестетиков, чем сенсорные волокна.

Анатомические особенности, которые иногда изменяют названные правила дифференцированной блокады нервов, — это положение волокон в пучке. В крупных нервных стволах двигательные волокна часто расположены по наружной поверхности и поэтому первыми контактируют с препаратом, который введен в окружающие ткани. Следовательно, в крупных нервных стволах двигательная блокада наступает раньше, чем чувствительная. В конечностях проксимальные чувствительные волокна расположены на наружной поверхности нерва, а дистальные — в его центре. Поэтому во время инфильтрационной блокады крупного нерва анестезия сначала развивается проксимально, а затем распространяется дистально, когда анестетик начинает проникать в центр нерва.

Таким образом, последовательность процессов, приводящих к проводниковой блокаде периферического нерва под влиянием МА, можно представить следующим образом:

1. Диффузия основных форм МА через оболочку нерва и нервную мембрану.
2. Восстановление равновесия между основными и катионными формами МА на аксиальной поверхности нервной мембраны.
3. Проникновение внутрь и фиксация МА в зоне рецепторов в натриевом канале.
4. Блокада натриевого канала.
5. Угнетение проведения натрия.
6. Снижение скорости и степени фазы деполяризации потенциала действия.
7. Невозможность достигнуть порогового уровня потенциала.
8. Недостаточное развитие потенциала действия.
9. Проводниковая блокада.

Растворимость в липидах является первым лимитирующим фактором обезболивающей способности препарата. Для проникновения через мембрану нервной клетки анестетики должны обладать достаточно высокой липофильностью. Например, прокаин наименее растворим в липидах и малоэффективен. В то же время тетракаин обладает высокой липофильностью и наиболее выраженным обезболивающим действием среди препаратов эфирного ряда. Экспериментальные исследования показали, что в организме человека корреляция между липофильностью анестетика и его действенностью не столь выражена, как в опытах на изолированном нерве. Лидокаин был почти вдвое активнее прилокаина и мепивакаина в опытах на препаратах изолированного нерва. Однако у человека все три анестетика оказывали примерно одинаковое действие. Точно

так же этидокаин, более активный, чем бупивакаин в опытах на изолированном нерве, в условиях клиники оказался слабее. Разное действие локальных анестетиков в лабораторных условиях и в клинике может быть обусловлено различным их распределением в тканях и сосудорасширяющим эффектом. Например, лидокаин расширяет сосуды сильнее, чем мепивакаин или прилокаин, и поэтому быстрее абсорбируется. Меньшие по размерам молекулы лидокаина также предрасполагают к более быстрому наступлению блокады при клиническом использовании. Очень высокая липофильность этидокаина приводит к тому, что весьма значительные количества этого препарата захватываются жировой тканью эпидурального пространства. Поэтому для создания невральной блокады остается меньшее число молекул, чем это имеет место при назначении бупивакаина.

Помимо растворимости препарата в липидах, его обезболивающее действие определяется также и другими факторами. Сопоставление величин коэффициентов распределения и анестезирующего действия локальных анестетиков эфирного и амидного рядов показало, что это действие у аминоэфиров значительно выше, чем у аминокамидов даже при одинаковых коэффициентах распределения. Аминоэфиры взаимодействуют с большим числом различных рецепторов, что обеспечивает им значительно большие возможности действия.

5.3. Фармакокинетика местных анестетиков

Активность МА и их токсичность определяются такими факторами, как абсорбция из места инъекции, распределение, метаболизм и выделение.

Абсорбция. Темпы рассасывания МА зависят от места его инъекции, от использования сосудосуживающих средств и от фармакологических свойств самого препарата. Аппликации МА на области с богатым кровоснабжением, например на слизистую трахеи, приводят к очень быстрой абсорбции и более высокому уровню препарата в крови, чем после инъекции МА в зоны с менее активным кровоснабжением, например в сухожилие. При региональной анестезии (проводниковой блокаде крупных нервов) максимальные уровни местного анестетика в крови понижаются в зависимости от места введения в следующем порядке: межреберное > корешковое > эпидуральное > в плечевое сплетение > область седалищного нерва.

Взаимосвязь между местом введения анестетика и скоростью его рассасывания имеет непосредственное клиническое значение,

так как одинаковая доза препарата может оказаться токсичной при одном пути введения и нетоксичной — при другом. Например, введение 400 мг лидокаина без эпинефрина для блокады межреберных нервов может повысить содержание препарата в крови до 7 мкг/мл. У некоторых пациентов при такой концентрации развиваются токсические эффекты в ЦНС. Такая же доза лидокаина, примененная для блокады плечевого сплетения, создает в крови концентрацию не выше 3,5 мкг/мл, очень редко вызывающую побочные реакции.

Абсорбция МА и соответственно уровень его концентрации в крови определяются общей дозой препарата вне зависимости от путей его введения. В отношении большинства препаратов существует прямая зависимость между дозой введенного анестетика и величиной пика его концентрации в крови. Например, уровень лидокаина в крови возрастает с 1,5 до 4 мкг/мл при увеличении его дозы, введенной в поясничную область эпидурально, с 200 до 600 мг. Уровень мепивакаина или лидокаина в крови возрастает на 0,5–2 мкг/мл вне зависимости от места введения при повышении дозы препарата на 100 мг.

Пик концентрации МА в крови при проведении региональной анестезии зависит от общей дозы введенного препарата, но не от объема инъецированного раствора или от его концентрации.

Для увеличения продолжительности действия МА в их растворы добавляют вазоконстрикторы (обычно эпинефрин) в концентрации 5–20 мкг/мл. Эпинефрин уменьшает системную абсорбцию МА из депо (места инъекции), снижая в нем кровоток. Это особенно выражено для препаратов среднего и короткого действия, например прокаина, лидокаина, артикаина. Снижение локального кровотока увеличивает местную концентрацию препарата, а значит, и захват его нервом. Кроме того, на фоне вазоконстрикторов общие токсические эффекты уменьшаются вследствие понижения концентрации анестетика в периферической крови в несколько раз. Сочетание снижения системной абсорбции и повышения захвата препарата нервом приводит к продлению действия МА на 50%. Такой эффект вазоконстрикторов наблюдается в меньшей степени при применении жирорастворимых МА длительного действия (бупивакаин), видимо, потому что их молекулы прочно связываются с тканями.

МА легко проникают во все жидкие среды организма. Как и многие другие препараты, местные анестетики связываются с белками плазмы, где главную роль играют глобулины и альбумины. Глобулины сильнее связывают МА, но количество их меньше, чем альбуминов, которые их связывают менее активно. Существует корреляция между связыванием МА белками крови и соотношением их содержания

в плазме и эритроцитах (П/Э). Бупивакаин и этидокаин в наибольшей степени связываются с белками крови и показывают самое высокое соотношение П/Э. Для прилокаина характерны самые низкие величины П/Э и низкое связывание с белками. Лидокаин и мепивакаин занимают промежуточное положение в связывании с белками и в соотношении П/Э.

После начальной фазы быстрого распределения, во время которой препарат накапливается в хорошо перфузируемых тканях, прежде всего в мозгу, печени, почках и сердце, наступает медленная фаза распределения в ткани с меньшим кровоснабжением: мышцы и жировую ткань. В течение наиболее длительного срока самое значительное содержание препарата может удерживаться в скелетных мышцах. Хотя эти ткани не обладают особым аффинитетом к данному классу соединений, большая масса мышц делает их наиболее значительным резервуаром МА в организме.

Содержание анестетиков в периферических артериях и в венах также отражает особенности их распределения. Так, исследование крови, взятой из плечевой артерии и из вены одновременно, позволило высчитать соотношение концентраций препаратов в них. Это венозно-артериальное соотношение составляло для лидокаина 0,73 и для прилокаина 0,47. Следовательно, скорость диффузии в мышцы у прилокаина была гораздо выше, чем у лидокаина. Это частично объясняет более низкую концентрацию прилокаина, создающуюся в крови.

Особой клинической проблемой является проникновение МА через плаценту. Принято считать, что эти препараты преодолевают плацентарный барьер в силу процессов пассивной диффузии. Однако скорость и степень диффузии значительно варьируют у разных препаратов и прямо коррелируют со степенью их связывания с белками крови матери (табл. 5.1). Соотношение уровней бупивакаина в пупочной вене к уровню в материнской крови (Пв/М) самое низкое, в то время как связывание с белками у него самое высокое.

Пути метаболизма локальных анестетиков варьируют в зависимости от их химического состава. Так как эфирные связи легче гидролизуются, чем амидные, эфиры обычно имеют более короткое действие.

Препараты из группы эфиров и близкие к прокаину подвергаются гидролизу в плазме крови под воздействием фермента псевдохолинэстеразы. Что касается выведения, то менее 2% принятой дозы прокаина выделяется в неизмененном виде с мочой. Выводится преимущественно парааминобензойная кислота — основной мета-

болит прокаина (до 90%). Второй из главных метаболитов прокаина — диэтиаминоэтанол выводится с мочой в неизмененном виде всего на 33%.

Таблица 5.1

Взаимосвязь емкости белкового связывания, соотношения плазма/ эритроциты и распределения плод/мать у разных местных анестетиков

Препарат	Емкость белкового связывания, %	Соотношение плазма/эритроциты	Соотношение плод/мать
Прилокаин	55	0,88	1–1,8
Лидокаин	64	1,34–2,1	0,52–0,69
Мепивакаин	77	2,6	0,69–0,71
Этидокаин	94	7,5	0,14–0,35
Бупивакаин	95	7,8	0,31–0,44

МА типа амидов и из группы лидокаина разрушаются главным образом ферментами печени. Амидные местные анестетики чаще дают токсические эффекты у больных с нарушениями функции печени. Например, средний период полувыведения лидокаина может быть увеличен с 1,8 ч у обычных пациентов до 6 ч и более у пациентов с тяжелыми повреждениями печени. Другие органы также принимают участие в метаболизме анальгетиков типа амидов. Так, некоторые метаболиты образуются при экспозиции препаратами со средами почки.

Метаболизм препаратов типа амидов сложнее, чем анестетиков, относящихся к эфирам. Идентифицированы многие из образующихся метаболитов. Основную роль в метаболизме лидокаина играют процессы оксидативного деэтилирования до образования моноэтилглицинэксилидина с последующим гидролизом до ксилидина. Выведение МА из группы амидов осуществляется почками. В основном выводятся метаболиты, в неизмененном виде с мочой выделяется не более 5% введенной дозы препарата. Отмечается обратная корреляция между почечным клиренсом препаратов данной группы и их способностью связываться с белками плазмы. Обратно пропорциональная зависимость существует также между почечным клиренсом препарата и pH мочи, что указывает на ведущую роль процессов неионной диффузии в экскреции этих препаратов. Подкисление мочи вызывает ионизацию третичных оснований до форм, более растворимых в воде. Последние легче выводятся с мочой, так как их реабсорбция затруднена.

5.4. Клиническое применение местных анестетиков

Рассмотренные сведения о фармакодинамике и фармакокинетике МА указывают на необходимость учета их анестезирующей активности, токсичности, стабильности растворов, продолжительности действия, растворимости в воде и липидах и способности проникать через слизистые оболочки при назначении МА для разных видов местной анестезии.

В зависимости от способа введения анестезирующего препарата различают следующие виды местной анестезии.

Терминальная (поверхностная, аппликационная) анестезия достигается путем смазывания кожных покровов и слизистых оболочек. Поверхностная анестезия используется в офтальмологии (закапывание), в ЛОР-практике (смазывание или орошение), при вмешательствах на дыхательных путях (бронхография, бронхоскопия) и при фиброгастроскопии (орошение). Для поверхностной анестезии препараты наносят на эпителий конъюнктивы глаза и роговицы — тетракаин (0,25–0,5% растворы), лидокаин (1–4% растворы; гель; 10% раствор в виде аэрозоля или спрея); на слизистую оболочку полости носа — тетракаин (0,25–0,5% растворы), лидокаин (1–4% растворы; гель; 10% раствор в виде аэрозоля); на слизистую оболочку носоглотки, гортани, полости рта, пищевода, прямой кишки, дыхательных и мочевых путей — лидокаин (1–4% растворы; гель; 10% раствор в виде спрея); на слизистую оболочку влагалища — лидокаин (1–4% растворы; гель; 10% раствор в виде спрея).

Инфильтрационная анестезия основана на пропитывании раствором анестетика тканей в области будущего операционного доступа. В настоящее время данный метод чаще всего используется хирургами при несложных операциях (аппендэктомия, грыжесечение, удаление доброкачественных опухолей, секторальная резекция молочной железы и др.). Во всех областях хирургии применяют 0,25–0,5% растворы прокаина и лидокаина, 0,125–0,5% растворы тримекаина, 0,125–0,25% растворы бупивакаина, 0,25–0,5% растворы артикаина; в стоматологической практике — 0,5–1,0% растворы прокаина, лидокаина и артикаина с эпинефрином (в разведении 1:80 000 до 1:200 000) и без него.

Проводниковая (регионарная) анестезия основана на прерывании проводимости по нервному стволу. Проводниковая анестезия используется: в стоматологии — прокаин (1–2% растворы), лидокаин (1–2% растворы), тримекан (1–2% растворы), артикаин (2–4% растворы); в хирургии, травматологии, ортопедии, акушерстве и

гинекологии — прокаин (1–2% растворы), лидокаин (1–2% растворы), тримекан (1–2% растворы), артикаин (2% раствор), бупивакаин (0,25–0,5% растворы).

Эпидуральная и каудальная анестезия используется при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях, а также для послеоперационного обезболивания, обезболивания родов и в качестве лечебных блокад (1–2% растворы лидокаина, 2% раствор тримекаина или артикаина, 0,25–0,5% растворы бупивакаина).

Субарахноидальная (спинальная) анестезия широко используется при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностях и др. (2–5% растворы лидокаина, 5% раствор тримекаина или артикаина, 0,5% раствор бупивакаина).

Внутрикостная анестезия применяется при операциях на конечностях.

Новокаиновые блокады. При ряде заболеваний или травмах для хорошего обезболивания показаны прокаиновые блокады. Эффект таких блокад зависит от блокады нервных окончаний и стволов, а также от действия прокаина на регуляторные процессы ЦНС: 1) паранефральная блокада по А.В. Вишневскому: 80–120 мл 0,25% раствора прокаина вводят в паранефральную клетчатку. Выполняется при остром панкреатите, остром холецистите, кишечной непроходимости, послеоперационном парезе и параличе кишечника; 2) шейная вагосимпатическая блокада — выполняется при травмах грудной клетки, при ишемической болезни сердца; 3) блокада круглой связки печени: выполняется при остром холецистите, остром панкреатите; 4) внутритазовая блокада по Школьникову — выполняется при переломах костей таза. Блокада мест переломов костей: при переломах костей в зону гематомы вводят 30–50 мл 0,5–1% раствор новокаина.

5.4.1. Продолжительность действия местных анестетиков

Продолжительность обезболивания под влиянием МА зависит прежде всего от степени их связывания с белками натриевых каналов. Чем выше аффинитет и прочнее связь этих химических соединений, тем дольше будет блокирован рецептор в натриевом канале. Результатом этого и станет более продолжительная блокада проводимости нерва. Большая часть информации о связывании МА с белками получена на примере взаимодействия этих веществ с белками плазмы. При этом постулировано, что процессы связывания МА в нервной мембране и в плазме крови идентичны.

Лабораторные исследования установили, что МА, слабо связывающиеся с белками (например, прокаин), быстро вымываются из изолированного нерва. В то же время такие препараты, как тетракаин, бупивакаин, длительно задерживаются в нем. Опыты *in vivo*, в том числе и в клинических условиях, подтвердили, что существует зависимость между белковым связыванием МА и продолжительностью их действия. Например, прокаин обеспечивает блокаду плечевого сплетения в течение 30–60 мин, в то время как бупивакаин поддерживает ее на протяжении до 10 ч.

Продолжительность местной анестезии у человека в значительной степени зависит от сосудистых изменений на периферии, вызванных самими обезболивающими средствами. Все применяемые ныне МА оказывают двоякое влияние на гладкие мышцы сосудов. В малой концентрации эти вещества вызывают сужение сосудов, а в терапевтической — их расширение. Однако величина вазодилатации, вызываемой отдельными анестетиками, весьма различна. Например, лидокаин обладает более мощным сосудорасширяющим действием, чем мепивакаин. В экспериментах на изолированном нерве эти препараты блокируют проведение нервного импульса примерно на одинаковый срок, однако *in vivo* лидокаин обеспечивает анестезию на более короткое время, чем мепивакаин. Если же одновременно с анестетиками вводятся сосудосуживающие вещества, то продолжительность действия всех трех МА становится одинаковой.

5.4.2. Наступление действия местного анестетика

Развитие блока проводимости в изолированном нерве зависит прежде всего от величины pK_a соответствующего анестетика. Эта величина равна показателю pH при условии, что ионизированная и неионизированная формы этого химического соединения присутствуют в равных количествах. Диффузия МА через оболочку нерва и через нервную мембрану определяется прежде всего незаряженной формой препарата. Поэтому сроки наступления обезболивания находятся в прямой зависимости от количества препарата в его основной форме (табл. 5.2).

Процентное содержание МА в форме основания при его введении в ткани с pH 7,4 обратно пропорционально pK_a этого вещества. Например, лидокаин имеет pH 7,7. Когда этот препарат вводят в ткани с pH 7,4, то около 65% его общего количества находится в ионизированной форме и остальные 35% остаются неионизированными. Тетракаин имеет pK_a 8,6. Поэтому в тканях с pH 7,4 только 5% этого препарата

остаются неионизированными, а остальные 95% приобретают форму заряженного катиона. Величина pK_a бупивакаина 8,1, и в тканях с обычным pH лишь около 15% его количества присутствуют в неионизированной форме, а 85% — в форме заряженного катиона. Следовательно, лидокаин относится к препаратам с быстрым наступлением действия (низкие показатели pK_a), в то время как действие прокаина и тетракаина наступает медленно (высокие величины pK_a). Бупивакаин занимает промежуточное положение как по величине pK_a , так и по срокам наступления его действия.

Таблица 5.2

Соотношение pK_a к процентному содержанию основных форм и время развития 50% проводникового блока в изолированном нерве

Препарат	pK_a	Процент оснований при pH=7,5	Начало, мин
Прилокаин	7,7	35	2– 4
Лидокаин	7,7	35	2–4
Этидокаин	7,7	35	2–4
Бупивакаин	8,1	20	5–8
Тетракаин	8,6	5	10–15
Прокаин	8,9	2	14–18

Наступление блока проводимости *in vivo* зависит частично и от других условий. Эффект может задерживаться вследствие диффузии препарата через окружающие нерв ткани. Например, лидокаин и прилокаин обладают одинаковыми pK_a и одновременно проявляют свое действие на изолированном нерве. Однако *in vivo* влияние прилокаина иногда может сказываться позже, чем лидокаина. Это различие обусловлено лучшей способностью последнего диффундировать через различные тканевые структуры. Большое значение имеет концентрация введенного анестетика. Например, 0,25% бупивакаин замедленно проявляет свое действие, но при повышении концентрации до 0,75% сроки наступления анестезии значительно сокращаются. Быстрое действие хлоропрокаина *in vivo* можно объяснить не только легкостью его диффузии через тканевые структуры, но и высокой концентрацией (3%) вводимого препарата. У хлоропрокаина pK_a примерно 9, и его действие на изолированном нерве проявляется замедленно. Правда, благодаря низкой токсичности этого препарата его можно назначать в высоких концентрациях. Поэтому быстрый эффект после инъекции хлоропрокаина может объясняться большим количеством его молекул в окружении периферического нерва.

5.4.3. Различия сенсорной и моторной блокады

Важный для клиники фактор — способность локального анестетика избирательно блокировать чувствительные и двигательные волокна. Бупивакаин оказался первым из препаратов, обладающих относительной специфичностью в отношении чувствительных волокон. Он создавал адекватную сенсорную анестезию/аналгезию, не сопровождающуюся глубоким угнетением движений. Поэтому бупивакаин широко применяют эпидурально в хирургической и в акушерской практике, а также для устранения послеоперационной боли, используя его способность создавать адекватную аналгезию при минимальной блокаде двигательных волокон. Эти свойства наиболее выражены при введении 0,25 или 0,5% раствора. Благодаря этому роженица может быть избавлена от болей, но способна двигать ногами. Это послужило одной из главных причин широкой популярности длительной эпидуральной анестезии бупивакаином при родах. Повышение концентрации препарата до 0,75% заметно углубляет как сенсорную, так и моторную блокаду, ускоряет наступление анестезии и увеличивает ее продолжительность.

Раздельное влияние этидокаина на чувствительность и на моторику не столь выражено. Адекватная анестезия достигается при эпидуральном введении этидокаина в концентрации 1,5%. При этой дозировке действие препарата проявляется очень быстро и продолжается длительно. Однако обезболивающий эффект сочетается с глубокой двигательной блокадой. Следовательно, этидокаин относится к препаратам, особенно ценным для эпидуральной анестезии в хирургической практике, когда одновременно с обезболиванием желательна глубокая мышечная релаксация. Этидокаин как раз и обеспечивает быстрый и длительный эффект при хорошей анестезии, сочетающейся с глубокой двигательной блокадой. В то же время столь значительное воздействие этидокаина на двигательную функцию ограничивает его применение в акушерской практике и в устранении послеоперационных болей.

Факторы, объясняющие дифференцированное воздействие бупивакаина на чувствительность и на моторику, изучены недостаточно. Исследования на изолированном нерве показали, что бупивакаин в малых концентрациях раньше всего блокирует немиелинизированные С-волокна и лишь в последующем — спустя некоторое время — миелинизированные А-волокна. Этидокаин блокирует С- и А-волокна примерно с одинаковой скоростью. Предполагается, что замедленная блокада А-волокон бупивакаином связана с относительно более высоким pK_a этого препарата. Более мелкие незаряженные молекулы легче

диффундируют через тканевые барьеры, окружающие А-волокна (высокая степень их миелинизации и большой диаметр). Сочетание *in vivo* таких факторов, как замедленная диффузия бупивакаина и его абсорбция из места инъекции, значительно снижает число молекул препарата, преодолевающих в конечном счете мембрану больших двигательных А-волокон. Это число может оказаться недостаточным для блокады их проводимости. В то же время более слабый барьер вокруг малых С-волокон пропускает достаточно молекул бупивакаина к рецепторам их нервной мембраны, обеспечивая анестезию. Таким образом, бупивакаин, вероятно, обладает оптимальным pK_a и липофильностью, требующимися для дифференцированной сенсорной моторной блокады.

В зависимости от клинической активности анестезирующих препаратов их можно классифицировать следующим образом:

- препараты слабой обезболивающей активности и кратковременного действия — прокаин и хлоропрокаин;
- препараты промежуточной обезболивающей активности и средней продолжительности действия — лидокаин, мепивакаин и прилокаин;
- препараты высокой обезболивающей активности и большой продолжительности действия — тетракаин, бупивакаин и этидокаин.

В отношении сроков наступления своего действия хлоропрокаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин и этидокаин относятся к препаратам, дающим быстрый эффект. Бупивакаин причисляют к препаратам промежуточного действия, а прокаин и тетракаин — к препаратам, замедленно вызывающим обезболивание.

Факторы, влияющие на анестетическую активность в клинике. Анестезиологический профиль МА определяется в основном их фармакологическими характеристиками. Тем не менее на качество региональной анестезии могут влиять также и другие факторы:

1. Дозировка.
2. Дополнительное введение сосудосуживающих средств.
3. Место введения.
4. Насыщенность углекислотой и pH-регулирование.
5. Добавки.
6. Смеси.
7. Беременность.
8. Возраст.

Дозировка местных анестетиков. По мере нарастания дозы местного анестетика его действие будет наступать быстрее, проявляться сильнее и продолжаться дольше.

Само увеличение дозировки МА может осуществляться либо введением больших количеств раствора, либо увеличением его концентрации. В клинической практике чаще всего предпочитают назначать более концентрированные растворы соответствующих препаратов. Например, увеличение концентрации эпидурально вводимого бупивакаина с 0,125 до 0,5% (в том же объеме жидкости) сопровождается более быстрым наступлением обезболивания, большей его глубиной и продолжительностью. Точно так же у хирургических больных повышение концентрации эпидурально вводимого бупивакаина с 0,5 до 0,75% (соответственное увеличение дозы со 100 до 150 мг) приводит к развитию более быстрой, глубокой и длительной анестезии. Одновременно возрастает и степень моторной блокады. Приведенные данные показывают, что именно дозировка препарата, а не объем или концентрация раствора играют ведущую роль в определении анестезиологического действия. Объем вводимого раствора может влиять на зону распространения обезболивания. Например, 30 мл 1% раствора лидокаина при введении эпидурально вызывают обезболивание, распространяющееся на 4,3 dermatoma выше, чем при введении 10 мл 3% раствора того же препарата. Таким образом, за исключением зоны распространения анестезии, ее основные характеристики (сроки наступления, глубина и продолжительность) определяются количеством введенного препарата.

Дополнительное введение сосудосуживающих средств. Вазоконстрикторы, особенно эпинефрин, часто добавляют в растворы МА с целью уменьшить сосудистую абсорбцию и позволить большему числу молекул препарата проникнуть через нервную мембрану. Благодаря этому увеличивается глубина и продолжительность анестезии. Концентрация эпинефрина в растворах МА обычно равна 1:200 000 (5 мкг/мл). Как показал опыт, эта концентрация эпинефрина обеспечивает оптимальную степень вазоконстрикции при использовании лидокаина для эпидуральной анестезии. Другие сосудосуживающие средства, например норэпинефрин или фенилэфрин (мезатон), также могут применяться вместе с растворами местных анестетиков. Эквивалентные концентрации эпинефрина и фенилэфрина в одинаковой степени продлевают спинальную анестезию, вызванную тетракаином.

Влияние эпинефрина на продолжительность обезболивания варьирует в зависимости от особенностей примененного анестетика и от места его введения. Так, продолжительность действия всех препаратов увеличивается, если эпинефрин прибавляется к препаратам, используемым для инфильтрационной анестезии или для периферической

блокады нервной проводимости. Эпинефрин также увеличивает продолжительность эпидуральной анестезии, вызываемой прокаинам и лидокаином, но не влияет на сроки обезболивания при эпидуральном введении бупивакаина. Отсутствие действия эпинефрина при введении прилокаина связано с сосудорасширяющим влиянием последнего, выраженным сильнее, чем у лидокаина. Высокая липофильность бупивакаина также может объяснить ослабление влияния эпинефрина, он в значительной степени абсорбируется эпидуральной жировой тканью, а затем, постепенно высвобождаясь, удлиняет сроки анестезии.

Пролонгирование и/или усиление центральных блокад связывают с прямым α_2 -адреномиметическим действием эпинефрина на спинной мозг. Этот механизм имеет значение при спинальной анестезии, меньшее — при эпидуральной. Из-за опасности ишемических некрозов эпинефрин необходимо использовать с большой осторожностью. Его не следует применять при блокаде нервов пальцев. Недопустимо использование сосудосуживающих веществ при длительном капельном введении МА для обеспечения продленных блокад в хирургии и акушерстве. При осуществлении блокад периферических нервов, в частности в стоматологии, разрешают использование МА, содержащих эпинефрин в концентрации 1:100 000–1:80 000.

Место инъекции. МА часто группируют по срокам наступления их действия и по его продолжительности. Однако эти характеристики во многом зависят от метода анестезии. Наиболее быстрое, но и непродолжительное действие МА оказывают при субарахноидальном и подкожном их введении. Наиболее медленное развитие анестезии и самая большая ее продолжительность наблюдаются при блокаде плечевого сплетения. Так, при субарахноидальном введении бупивакаина действие его проявляется уже через 5 мин и продолжается 3–4 ч. Но при блокаде плечевого сплетения первые признаки действия бупивакаина обнаруживаются спустя 20–30 мин, а продолжительность анестезии возрастает до 10 ч.

Различия сроков наступления анестезии и продолжительности ее действия, зависящие от места инъекции препарата, определяются анатомическими особенностями соответствующей области. Кроме того, имеют значение скорость сосудистой абсорбции и объем препарата, введенного для регионального обезболивания. Быстрое развитие спинальной анестезии объясняется слабостью спинных оболочек вокруг спинного мозга и введением МА в его непосредственное окружение. В то же время относительно небольшое количество препарата, используемое при данной методике, обуславливает сравнительно корот-

кую продолжительность анестезии. При блокаде плечевого сплетения замедленное наступление обезболивания связано с депонированием МА на некотором расстоянии от нервных корешков. Препарат достигает нервных клеток лишь после диффузии через различные тканевые барьеры. Большая длительность анестезии при блокаде плечевого сплетения, вероятно, обусловлена слабым рассасыванием препарата из этой области и гораздо большим его количеством, необходимым при данном методе обезболивания.

5.5. Насыщенность углекислотой и pH-регулирование

В опытах, проведенных на изолированном нерве, установлено, что двуокись углерода увеличивает диффузию МА через оболочки нерва. Это приводит к более быстрому наступлению блокады и к снижению максимальной концентрации (C_m) МА, обеспечивающего проводниковую блокаду. Более быстрая и глубокая блокада, вероятно, объясняется диффузией двуокиси углерода через нервную мембрану, приводящей к снижению pH аксоплазмы. Более низкие величины pH стимулируют внутриклеточное образование активных катионных форм МА, которые и связываются с рецепторами в натриевом канале. Кроме того, катионные формы анестетика плохо диффундируют через клеточную мембрану. Таким образом, препарат удерживается в аксоплазме (ситуация ионной ловушки).

До настоящего времени остаются неясными механизмы, ускоряющие действие растворов анестетиков, насыщенных углекислотой. Несомненно, что такие растворы усиливают сенсорную и моторную блокаду при введении в эпидуральное пространство. Главное их преимущество может проявиться при блокаде плечевого сплетения и выразиться в более плавном угнетении проводимости лучевого, срединного и локтевого нервов.

Ощелачивание растворов МА применяется также для ускорения проводниковой блокады. Добавление бикарбоната натрия повышает pH растворов анестетика и увеличивает содержание незаряженной основной формы препарата. При этом повышается скорость диффузии препарата через оболочки нервов и нервные мембраны, сокращаются сроки наступления анестезии. Клинические исследования подтвердили, что добавление бикарбоната натрия к растворам бупивакаина и лидокаина значительно сокращает латентный период до наступления блокады плечевого сплетения и эпидуральной блокады. Одновременно с повышением pH раствора бупивакаина увеличивается и продолжительность вызываемой им анестезии.

Смеси. Для обеспечения региональной анестезии можно использовать смеси МА. Основой подобной практики служило стремление компенсировать короткую продолжительность действия анестетиков и медленное наступление эффекта при введении бупивакаина или тетракаина. Однако заметных клинических преимуществ от введения смеси МА не обнаружено, а бупивакаин обеспечивает вполне приемлемые сроки наступления и продолжительность анестезии. Кроме того, разработка методов катетеризации сделала возможными повторные введения быстродействующих препаратов типа лидокаина, поддерживающих обезболивание в течение необходимого времени.

Беременность. Общеизвестно, что эпидуральная и спинальная анестезия у беременных женщин наступает быстрее, чем у небеременных. Это связано с механическими факторами, обусловленными беременностью. Вследствие расширения эпидуральных вен у беременных уменьшается объем эпидурального и субарахноидального пространств, способствуя тем самым продольному распространению растворов локальных анестетиков.

Физиологические сдвиги, вызванные беременностью, также играют роль в заметном повышении чувствительности к МА. Например, пространственное распространение анестезии остается одинаковым в I триместре беременности и в самом ее конце. Поэтому одни лишь механические факторы не объясняют повышенного распространения анестезии у рожениц. При проведении исследований на изолированном нерве от беременных крольчих были установлены более быстрое развитие проводникового блока блуждающего нерва и более высокая его чувствительность к растворам МА. Эти результаты позволяют предполагать, что гормональные изменения, связанные с беременностью, способны влиять на реактивность нервной мембраны при действии МА. Таким образом, на всем протяжении беременности дозировку любых препаратов для местной анестезии необходимо снижать.

Необходимо также учитывать различное влияние МА на гладкую и поперечнополосатую мускулатуру у женщин в родах. Эпидуральная и субарахноидальная анестезия сопровождается изменениями сократительной активности матки и эффективности потуг. Парацервикальная блокада укорачивает I период родов и облегчает раскрытие шейки матки. Напротив, эпидуральное и субарахноидальное введение МА приводит к удлинению II периода родов за счет угнетения рефлексов с тазового дна и снижение активности потуг (за счет релаксации мышц брюшного пресса).

Возраст. В педиатрической и гериатрической практике при эпидуральной и субарахноидальной анестезии уменьшают дозы МА.

Популяционные особенности. Как и для остальных препаратов, для МА характерна индивидуальная реакция пациентов. В целом чувствительность популяции к МА описывает кривая нормального распределения: 70% людей демонстрируют нормальную реакцию, 15% — гипореакцию на препарат, 15% — гиперреакцию. Задачей анестезиолога является индивидуальный подбор самого МА и его дозы в зависимости от задачи и возможности проявления токсического действия.

Побочные реакции. МА редко вызывают побочные реакции, если их вводят в соответствующие анатомические области. Тем не менее общие и местные токсические изменения могут развиваться, особенно при назначении необычно высоких доз препаратов, при случайном их введении в просвет сосудов или субарахноидально. Применение некоторых препаратов способно вызывать особые реакции. Их примером могут служить аллергические изменения при назначении прокаина или препаратов из группы аминоэфиров, а также метгемоглобинемия при использовании прилокаина.

Если содержание МА в крови существенно возрастает (например, в результате случайной внутрисосудистой инъекции), развиваются системные токсические эффекты, выраженность которых зависит от концентрации МА. Общие токсические реакции на МА проявляются чаще всего со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Изменения в ЦНС развиваются под влиянием меньших доз и при более низких концентрациях анестетиков в крови, чем это требуется для нарушений сердечно-сосудистой системы (циркуляторный коллапс). МА редко вызывают побочные реакции подобного типа, но при их возникновении эти нарушения приобретают тяжелые формы, трудно поддающиеся устранению.

Первым симптомом изменений ЦНС, связанных с применением МА, служит головокружение, к которому в последующем присоединяются нарушения зрения и слуха (расплывчатость предметов и шум в ушах). Возможно развитие таких признаков, как дезориентация и сонливость. Пациенты сначала начинают жаловаться на странные ощущения типа звона в ушах или онемения кожи вокруг рта, иногда появления металлического привкуса. Подобные симптомы не имеют строгой последовательности в своих проявлениях, но могут служить как предупреждение. Значительное изменение настроения пациента предвещает потерю сознания, которое обычно сопровождается появлением судорог типа «гранд-мал». Объективным симптомом является перевозбудимость, выражающаяся приступами дрожи, мышечными подергиваниями и тремором. Вначале вовлекаются мышцы лица

и дистальных отделов конечностей, а в последующем могут развиваться генерализованные судороги тонико-клонического характера. Если доза анестетика была достаточно высокой или препарат быстро вводили внутривенно, то указанные выше признаки возбуждения ЦНС быстро сменяются распространенной депрессией. Судороги внезапно прекращаются, возникают нарушения дыхания вплоть до полной его остановки. Признаки возбуждения связаны с блокадой тормозящих путей в коре мозга под воздействием МА. Выключение процессов торможения позволяет проявиться симптомам возбуждения вплоть до судорог. При высокой дозировке МА вслед за процессами торможения угнетаются и процессы возбуждения, что выражается симптомами распространенной депрессии. В некоторых случаях угнетение ЦНС может проявляться без предшествующей фазы возбуждения, особенно если пациенты получали также и другие депрессанты. Исследования с внутривенным введением бупивакаина и лидокаина здоровым добровольцам также подтвердили существование взаимозависимости между собственно обезболивающим действием разных анестетиков и их дозой, вызывающей токсические изменения ЦНС.

При неизбежности применения больших доз для профилактики судорог целесообразна премедикация бензодиазепинами, например диазепамом в дозе 0,1–0,2 мг/кг парентерально. При возникновении судорог необходимо предотвратить гипоксемию и ацидоз. Хотя оксигенотерапия не предотвращает развитие судорог, гипероксемия после их начала считается благоприятным фактором. Наоборот, гиперкапния и ацидоз повышают риск развития судорог. Следовательно, для терапии судорог рекомендуется гипервентиляция. Гипервентиляция повышает рН крови, что понижает содержание внеклеточного калия. Это гиперполяризует трансмембранный потенциал аксонов, что стимулирует развитие низкоаффинного состояния покоя натриевых каналов, приводящее к снижению системной токсичности МА.

Судороги, вызванные МА, можно лечить и малыми дозами короткодействующих барбитуратов, например тиопенталом в дозе 1–2 мг/кг или диазепамом — 0,1 мг/кг внутривенно. Двигательный компонент судорог можно подавить короткодействующим миорелаксантом, в частности сукцинилхолином (0,5–1 мг/кг внутривенно). Следует подчеркнуть, что сукцинилхолин не влияет на ЭЭГ — картину центральных корковых процессов развития судорог. В особо тяжелых случаях судорог интубация совместно с введением сукцинилхолина и механической вентиляцией легких помогает предотвратить аспирацию желудочного содержимого и облегчить проведение гипервентиляции. В большинстве случаев подобные реакции возникают в резуль-

тате случайного внутривенного введения дозы МА, предназначенной для эпидуральной блокады или блокады крупного периферического нерва. В принципе предупреждение таких осложнений должно основываться только на уверенности врача в том, что нарушений техники блокады не произошло. Можно использовать введение тест-дозы для профилактики внутрисосудистого введения анестетика. Однако и эта процедура не дает полной гарантии, поэтому рекомендуется кратное введение основной дозы препарата с 30–60-секундными перерывами между болюсами. Это снизит скорость попадания препарата в циркуляцию и позволит избежать неприятных проблем.

МА могут непосредственно воздействовать на сердце и на периферические сосуды. Электрофизиологические изменения в миокарде, возникающие при воздействии МА, характеризуются прежде всего снижением максимальной скорости деполяризации вследствие замедления проницаемости для натрия по быстрому натриевому каналу миокардиоцита. Под влиянием МА также снижаются продолжительность потенциала действия и эффективный рефракторный период. Однако отношение эффективного рефракторного периода к продолжительности потенциала действия возрастает как в волокнах Пуркинье, так и в миокарде желудочков.

Электрофизиологические изменения, возникающие под влиянием отдельных анестетиков, различны. Так, бупивакаин подавляет быструю фазу деполяризации ($V_{\text{макс}}$) в волокнах Пуркинье и в мышечной ткани желудочков значительно сильнее, чем лидокаин. Кроме того, темпы выхода из состояния блокады сосочковых мышц, обработанных бупивакаином, значительно ниже, чем после их обработки лидокаином. Это замедление темпов приводит к неполному восстановлению $V_{\text{макс}}$ между потенциалами действия, особенно при высокой частоте сердечных сокращений. Лидокаин, напротив, не препятствует быстрой нормализации электрофизиологических показателей даже при тахикардии. Эти различия позволили предположить, что лидокаин обладает антиаритмическим действием, а бупивакаин имеет определенный аритмогенный потенциал.

Чрезмерно высокая концентрация МА подавляет спонтанную активность синусного узла, вызывая синусовую брадикардию и даже остановку сердца. Более мощные МА подавляют сократимость сердечной мышцы в большей степени, чем препараты слабого обезболивающего действия. В зависимости от угнетающего действия на миокард МА можно разделить на 3 группы. Наиболее мощные анестетики (бупивакаин, тетракаин) даже в самых низких концентрациях подавляют сердечную сократимость. Препараты умеренной обезболивающей

активности (лидокаин) составляют промежуточную группу в отношении сроков подавления активности миокарда. Анестетики наиболее слабого действия (прокаин) подавляют сократительную способность миокарда только при высокой их концентрации.

Самое частое изменение ЭКГ при интоксикации бупивакаином — это медленный идиовентрикулярный ритм с широкими комплексами *QRS* и электромеханической диссоциацией. Реанимация проводится обычными поддерживающими методами (своевременной коррекцией ацидоза гипервентиляцией и введением бикарбоната), а также активным использованием эпинефрина и атропина. Ропивакаин — другой амидный МА, похожий по местным эффектам на бупивакаин. Предварительные данные показывают, что он обладает меньшей кардиотоксичностью, чем бупивакаин.

МА оказывают двухфазное влияние на гладкие мышцы сосудов. В малых дозах эти препараты вызывали у животных и у человека снижение артериального кровотока на периферии, повышение периферического сосудистого сопротивления при сохранении величины внутрисосудистого давления. В более высоких дозах МА усиливали кровоток в периферических артериях, что свидетельствовало об их расширении.

Двухфазность влияния МА на периферические сосуды, вероятно, связана с изменениями концентрации кальция в гладких мышцах. Между ионами кальция в гладких мышцах и МА существует конкурентный антагонизм. Анестетики способны вытеснять ионы кальция из мест их фиксации в клеточной мембране, вызывая тем самым диффузию этих ионов в цитоплазму гладких мышечных клеток. Подобное повышение концентрации кальция в цитоплазме может стимулировать взаимодействие kontraktilных белков, ведущее к повышению мышечного тонуса и вазоконстрикции. Однако по мере роста содержания анестетиков на мембране клеток гладких мышц смещение ионов кальция приводит к уменьшению их концентрации в цитоплазме и к ослаблению взаимодействия между сократительными белками гладких мышц. Это приводит к релаксации и расширению сосудов.

В целом отмечается прямая зависимость между анестезирующим действием и угнетающим влиянием МА на сердечно-сосудистую систему. Случаи быстро наступавшей и тяжелой депрессии сердечной деятельности описаны после случайного внутривенного введения наиболее мощных препаратов (бупивакаин). Наблюдались тяжелые аритмии, не поддававшиеся лечебному воздействию. Таким образом, наиболее сильные и более липофильные анестетики, такие как бупивакаин, могут вызывать более выраженное кардиотоксическое

действие, чем менее активные и менее липофильные препараты типа лидокаина.

Скелетные мышцы, вероятно, чувствительнее других тканей к раздражающему действию МА. В целом более мощные и длительно действующие препараты (бупивакаин) вызывают в месте их введения более заметные повреждения, чем менее активные анестетики короткого действия (лидокаин). Изменения, возникающие в скелетных мышцах, имеют обратимый характер, регенерация происходит быстро. Обычно она завершается спустя 2 нед после инъекции локального анестетика. Гистологические изменения в скелетных мышцах в месте введения анестетика не совпадают с клиническими проявлениями раздражения.

Аллергические реакции. Препараты из группы аминоэфиров могут провоцировать аллергические реакции (1% случаев). Эти препараты относятся к производным парааминобензойной кислоты, которая и является аллергеном. МА из группы аминокамидов хотя и не вызывают аллергических реакций, но в их растворах могут присутствовать консерванты, например метилпарабен, близкий по своей химической структуре парааминобензойной кислоте. Внутривенное введение метилпарабена вызывает положительную кожную реакцию.

Факторы риска развития побочных реакций. К факторам риска относятся: беременность, нарушения состава крови (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз), нарушение функции печени и/или почек, гипопроотеинемия, анемия, гиповолемия.

Профилактика токсических проявлений МА:

- использование малотоксичных препаратов;
- оценка действия пробной дозы раствора, содержащего эпинефрин;
- применение рекомендуемых доз.

МА следует вводить медленно (не быстрее 10 мл/мин) и поддерживать вербальный контакт с пациентом. Соблюдение техники введения, например в стоматологии при проводниковой анестезии — «нет кости — нет инъекции», для исключения повреждения нервного ствола. Необходима готовность к использованию медикаментов и оборудования для купирования токсических реакций и проведения реанимационных мероприятий.

Взаимодействие с другими препаратами. *Антихолинэстеразные средства*, применяемые для лечения миастении, угнетают холинэстеразу плазмы и тканей, что замедляет метаболизм МА группы сложных эфиров. В свою очередь эфиры могут оказывать негативное влияние на течение миастении.

Опиаты. Допустимо использовать в сочетании с МА для пролонгирования эпидуральной анестезии морфин (2–5 мг), промедол (10 мг), фентанил (50–100 мкг). При субарахноидальном введении дозы опиатов уменьшают в 10 раз. При распространенных центральных блокадах внутривенное введение опиатов может приводить к брадикардии и артериальной гипотонии. При превышении рекомендуемых доз опиатов существует опасность поздних нарушений дыхания центрального генеза.

При лечении β -адреноблокаторами не рекомендуется использовать растворы МА, содержащие адреномиметики.

Дроперидол, галоперидол и фенотиазины могут стать причиной выраженной артериальной гипотензии и тахикардии при использовании в МА, содержащих вазопрессоры.

Эффект МА усиливают: эпинефрин, бикарбонат натрия, гиалуронидаза, наркотические анальгетики, магний. Действие МА ослабляют: гистамин, атропин, барбитураты, серотонин, глюкоза.

МА следует вводить с осторожностью, если пациент применяет: трициклические антидепрессанты, соединения фенотиазина, ингибиторы моноаминооксидазы, неселективные β -блокаторы, некардиоселективные β_1 - и β_2 -адреномиметики, кардиоселективные β_1 -адреномиметики.

В общем, местные анестетики очень эффективны и при правильном применении безопасны. Однако для безопасного и эффективного их применения требуются знания фармакодинамики и фармакокинетики местных анестетиков, их способности обеспечивать региональную анестезию, а также внимательная оценка статуса пациента.

Глава 6

Биохимическая фармакология психотропных средств

К психотропным средствам относятся препараты для коррекции нарушений высшей нервной деятельности и расстройств эмоциональной сферы. В той или иной степени психотропные средства оказывают воздействия на рецепторы головного мозга. Некоторые из их рецепторных эффектов представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Последствия блокады ряда рецепторов, играющих роль
в механизме действия психотропных средств

Рецептор	Эффекты
D2	«Псевдопаркинсонизм», экстрапирамидные побочные эффекты, облегчение психоза
H1	Сонливость, прибавка веса
$\alpha 1$	Ортостатическая гипотензия, тахикардия
$\alpha 2$	Облегчение депрессии
5-HT _{2A}	Облегчение психоза, депрессии, тревоги
M	Нарушения зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи, нарушения памяти

Классификация современных психотропных средств включает следующие группы:

1. Антипсихотические средства и нормотимики.
2. Анксиолитики.
3. Антидепрессанты.
4. Психостимуляторы.

6.1. Антипсихотические средства и нормотимики

6.1.1. Общая характеристика

К антипсихотическим относятся средства для устранения продуктивной симптоматики психических расстройств — бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения. Препараты данной группы объединяются названием «нейролептики».

Термин «нейролептики» предложен в 1967 г. во время разработки первой классификации психотропных медикаментов.

Несколько ранее была предложена группа средств для профилактики и сглаживания маниакальной симптоматики — «нормотимики». К нормотимикам относятся соли лития и некоторые противосудорожные средства (вальпроаты, карбамазепин). Они уступают по эффективности нейролептикам, но в ряде случаев легче переносятся при профилактическом приеме.

Нейролептики — средства, оказывающие своеобразное успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. От седативных средств нейролептики существенно отличаются наличием антипсихотической активности — способностью подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями.

Термин «нейролептики» в значительной мере связан с характерным для большинства данных препаратов симптомокомплексом побочных эффектов — нейролепсией, характеризующейся заторможенностью, экстрапирамидными расстройствами и ортостатическими реакциями. Степень выраженности нейролепсии снижена у ряда современных нейролептиков. Часто нейролептики классифицируют как антипсихотические средства («антипсихотики»).

Выраженным снотворным действием нейролептики в обычных дозах не обладают, но могут вызывать дремотное состояние и способствовать наступлению сна; они усиливают действие снотворных и других успокаивающих (седативных) средств, проявляют антигистаминную активность, потенцируют действие наркотических средств, наркотических анальгетиков («нейролептанальгезия»), ненаркотических анальгетиков, местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимулирующих препаратов.

Молекулярный механизм антипсихотического действия нейролептиков связан с блокированием преимущественно дофаминовых

и серотониновых подкорковых структур. При этом снижение передачи нервных импульсов в дофаминовых системах мезолимбической и мезокортикальной областей мозга является необходимым условием антипсихотического действия. Нежелательные экстрапирамидные побочные явления и повышение уровня пролактина в крови являются проявлением угнетения дофаминовых структур в экстрапирамидной системе и нарушения гипоталамо-гипофизарного взаимодействия. Снижение передачи импульсов в дофаминовых нейронах триггерной зоны и рвотного центра обеспечивает противорвотное действие, свойственное многим антипсихотикам.

Многим нейролептикам свойственна центральная и периферическая антиадренергическая активность, а некоторым — холинолитическая, противогистаминная и противосеротониновая активности. Характерной особенностью ряда нейролептиков является их способность оказывать каталептогенное действие. Относительно редким опасным для жизни осложнением при длительной терапии является нейролептический синдром, требующий смены или отмены препарата.

При длительном применении нейролептиков, как правило, к ним развивается привыкание, возможно развитие депрессии. Лекарственной зависимости не возникает, однако возможно развитие толерантности. Чрезвычайно важным является отсутствие у нейролептиков способности вызывать эйфорию, они являются препаратами первой линии для лечения наркоманий. Среди разнообразных побочных эффектов, возникающих при применении нейролептиков, можно отметить общую вялость, апатию, сонливость, сухость во рту, гипотонию, ортостатический коллапс, гинекомастию, остеопороз. Нередко наблюдаются диспепсические нарушения.

Эти свойства у разных нейролептиков выражены в разной степени, их сочетание с основным антипсихотическим эффектом определяет профиль действия и показания к применению в психиатрии и других областях медицины.

6.1.2. Классификация нейролептиков

Существует ряд классификаций антипсихотических средств в зависимости от химического строения, времени создания и клинических особенностей.

За относительно небольшой срок после открытия антипсихотической активности производных фенотиазина было синтезировано большое количество нейролептиков так называемого первого поколения. Общим в их действии была сильная антипсихотическая активность

в сочетании с выраженными экстрапирамидными расстройствами и другими проявлениями нейролепсии. Они отличаются главным образом по химическому строению, на чем и основана их классификация.

1. Производные фенотиазина:

- диалкиламиноалкильные (алифатические) производные (аминазин, пропазин, левомепромазин);
- пиперазиновые производные (метеразин, трифтазин, этаперазин);
- пиперидиновые производные (тиоридазин, неулептил).

2. Производные тиоксанта (хлорпротиксен):

- производные бутирофенона и дифенилбутилпиперидина — галоперидол, трифлуперидол, дроперидол, флуспирилен, меторин;
- производные индола — резерпин, карбидин;
- нейролептики разных химических групп — клозапин, сульпирид, оланзапин, кветиапин, рисперидон.

Классификация по химическому строению служит отправной точкой для получения новых соединений.

Клиническая классификация выделяет нейролептики, антипсихотическое действие которых сопровождается седативным (алифатические производные фенотиазина, резерпин и др.) или активирующим (энергезирующим) эффектом (пиперидиновые производные фенотиазина, некоторые бутирофеноны).

Некоторым нейролептикам присущи элементы антидепрессивного действия (сульпирид).

Алифатические фенотиазины обладают сильной адренолитической и холинолитической активностью, что клинически проявляется выраженным седативным эффектом и мягким действием на экстрапирамидную систему. Пиперазиновые фенотиазины и бутирофеноны обладают слабыми адренолитическими и холинолитическими, но сильными дофаминблокирующими свойствами, т.е. наиболее выраженным глобальным антипсихотическим действием и значительными экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными эффектами. Пиперидиновые фенотиазины, тиоксантены и бензамиды занимают промежуточное положение и обладают преимущественно средним антипсихотическим действием и умеренно, или слабо выраженными экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными явлениями. Отдельную группу составляют атипичные антипсихотики (амисульприд, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипразидон, арипипразол), которые обладают достаточно выраженным общим антипсихотическим действием и отсутствием или дозо-

зависимыми экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными эффектами.

В спектре клинической активности антипсихотиков выделяют несколько определяющих параметров.

Глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие — способность препарата равномерно редуцировать различные проявления психоза и препятствовать прогрессивности заболевания.

Первичное седативное (затормаживающее) действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, сопровождается глобальным депримирующим действием на ЦНС, в том числе явлениями брадипсихизма, нарушениями концентрации внимания, снижением вигилитета (уровня бодрствования) и гипнотическим действием.

Избирательное (селективное) антипсихотическое действие — связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы-мишени состояния, например, на бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения мышления или поведения; обычно развивается вторично вслед за глобальным антипсихотическим эффектом.

Активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие — обнаруживается прежде всего у больных шизофренией с негативной (дефицитарной) симптоматикой.

Когнитотропное действие — проявляется при применении атипичных антипсихотиков в их способности улучшать высшие корковые функции (память, внимание, исполнительскую деятельность, коммуникативные и другие познавательные процессы).

Депрессогенное действие — способность некоторых, преимущественно седативных антипсихотиков при длительном применении вызывать специфические (заторможенные) депрессии. Некоторые препараты (например, рисперидон, кветиапин, zipразидон, тиоридазин, флупентиксол, сульпирид и др.) обладают определенной способностью редуцировать вторичную депрессивную симптоматику у больных шизофренией.

Неврологическое (экстрапирамидное) действие — связано с влиянием на экстрапирамидную систему мозга и проявляется неврологическими нарушениями — от острых (пароксизмальных) до хронических (практически необратимых); неврологическое действие минимально у атипичных антипсихотиков.

Соматотропное действие — связано в основном с выраженностью адrenoлитических и антихолинергических свойств препарата. Про-

является в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах, в том числе гипотензивных реакциях и гиперпролактинемии.

Наибольшее значение при выборе нейролептика имеет соотношение первых двух параметров, т.е. глобального антипсихотического и первичного седативного эффектов, на основании чего выделяют:

- 1) группу *седативных антипсихотиков* (левомепромазин, хлорпромазин, промазин, хлорпротиксен, алимемазин, перициазин и др.), которые независимо от дозы сразу вызывают определенный затормаживающий эффект;
- 2) препараты с мощным глобальным антипсихотическим действием или *инцизивные антипсихотики* (галоперидол, зуклопентиксол, пипотиазин, тиопроперазин, трифлуоперазин, флуфеназин), которым при применении в малых дозах свойственны активирующие эффекты, а с нарастанием дозы возрастают и их купирующие психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику свойства;
- 3) *дезингибирующие антипсихотики* (сульпирид, карбидин и др.), преимущественно (т.е. в большом диапазоне доз) обладающие растормаживающим, активирующим действием;
- 4) в силу особого механизма действия и спектра психотропной активности отдельную группу составляют *атипичные антипсихотики* (клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, амисульприд, зипразидон, сертиндол и др.), которые, обладая отчетливым антипсихотическим эффектом, не вызывают или вызывают дозозависимые экстрапирамидные расстройства и способны корректировать негативные и когнитивные нарушения у больных шизофренией.

Дифференцированный подход к назначению антипсихотиков осуществляется с учетом клинической картины, индивидуальной переносимости и в соответствии со спектром психофармакологического действия и побочных эффектов препарата.

Для всех современных антипсихотиков характерен феномен так называемого «антипсихотического порога», ниже которого антипсихотическое действие не реализуется, и проявляются лишь неспецифические эффекты — снотворный, седативный и противотревожный, или, напротив, активирующий и растормаживающий, а также противорвотный. Поэтому иногда выделяется группа (скорее, тактика применения) так называемых «малых нейролептиков», используемых по показаниям, сходным для анксиолитиков — хлорпротиксен, сонапакс, некоторые производные бутирофенона, малые дозы других нейролептиков, еще не вызывающих истинного антипсихотического эффекта.

Такое применение нейролептиков допустимо в целях седации, в частности при гипертонической болезни, однако нет прямых доказательств наличия в данном случае полноценного анксиолитического действия.

Согласно современным требованиям, антипсихотическая терапия должна включать 3 последовательных этапа:

1. Купирующую, или активную, терапию, направленную на быстрое купирование психотической симптоматики. Продолжительность — 4–12 нед.
2. Долечивающую, стабилизирующую, или поддерживающую, терапию, имеющую целью подавление резидуальной продуктивной симптоматики, коррекцию негативных нарушений, восстановление социально-трудовой адаптации и предотвращение или лечение рецидивов. На этом этапе проводится постепенное снижение дозировок с целью уменьшения седативного эффекта нейролептика. Продолжительность — 3–9 мес.
3. Противорецидивную, или профилактическую, терапию, проводится для предотвращения развития новых приступов и замедления темпа прогрессирования заболевания. Продолжительность неопределенная, но не менее 1–2 лет.

Следует отметить, что при длительном курсе лечения различия в активности нейролептиков сглаживаются, и на первый план выходят их побочные эффекты, которые и определяют переносимость и во многом успешность терапии. До настоящего времени примерно у 20–40% пациентов регистрируется недостаточный ответ на терапию антипсихотическими препаратами, что требует разработки новых антипсихотиков.

Совершенствование нейролептиков привело к выделению трех поколений препаратов, отличающихся главным образом степенью выраженности побочных эффектов.

Препараты I поколения (производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена) сохраняют свои позиции ввиду высокой антипсихотической активности, эффективности в экстренных ситуациях. Галоперидол является «золотым стандартом» при сравнении и поиске новых нейролептиков.

Выраженность побочных эффектов привела к необходимости создания нейролептиков II поколения, имеющих главным образом сниженную экстрапирамидную симптоматику.

Нейролептики II поколения [производные бензамида (сульпирид), индола (молиндон), гамма-карболина (карбидин), дибенздиазепина (клозапин)] по целому ряду фармакологических свойств существенно

отличаются от своих предшественников. Главным отличием новых нейролептиков от их классических предшественников оказалось то, что они не вызывают или почти не вызывают экстрапирамидных расстройств (в связи с чем эти препараты и получили название атипичных), не обладают каталептогенным эффектом, не блокируют действие фенамина и апоморфина на уровне базальных ганглиев мозга, не вызывают гиперпролактинемии у больных. Ввиду сниженного взаимодействия с дофаминовыми структурами соединения этой группы получили название «атипичные нейролептики», причем они проявляют отчетливое антипсихотическое действие в клинике, их эффективность обнаруживается не только по отношению к позитивной, но также, что особенно важно, и при негативной симптоматике психозов. Имеются данные о том, что атипичные нейролептики могут оказывать благоприятное влияние на когнитивные нарушения у больных шизофренией. Препараты не вызывают гинекомастии в отличие от классических нейролептиков. Однако некоторые из препаратов данной группы оказались относительно токсичными, вызывая, например, агранулоцитоз (клозапин).

Наиболее современные представители атипичных нейролептиков относятся к III поколению — рисперидон, оланзапин, кветиапин и др., они отличаются высоким антипсихотическим действием, не уступающим галоперидолу, слабой выраженностью вплоть до отсутствия экстрапирамидной симптоматики, малой токсичностью.

Создание новых антипсихотических средств стало возможным на основе изучения спектра их рецепторного взаимодействия с дофамино-, серотонино-, адрено- и гистаминергическими структурами ЦНС.

6.1.3. Механизм действия нейролептиков

В физиологических механизмах центрального действия нейролептиков существенное значение имеет их влияние на ретикулярную формацию мозга, проявляющееся в устранении ее активирующего действия на кору больших полушарий. Разнообразные эффекты нейролептиков связаны также с воздействием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы.

Из нейрохимических механизмов действия нейролептиков наиболее изучено их влияние на процессы синаптической медиации нервных импульсов. В настоящее время накоплено много данных о влиянии нейролептиков на адренергические, дофаминергические и холинергические процессы мозга.

Нейролептики угнетают катехоламинореактивные (адрено- и дофаминореактивные) системы гипоталамуса и ретикулярной формации мозга и понижают их чувствительность к нейромедиаторам. Не исключено, что ослабление интенсивности катехоламинергических процессов мозга является одним из патогенетических элементов механизма действия нейролептиков, поскольку, по современным данным, ряд психопатологических процессов сопровождается изменением образования, накопления и обмена катехоламинергических нейромедиаторов норадреналина и дофамина.

Антипсихотическая активность нейролептиков обусловлена преимущественно их влиянием на дофаминергические рецепторы лимбической системы мозга, а угнетение центральных адренергических рецепторов (в частности, в ретикулярной формации) обуславливает седативное действие, а также наблюдаемые в клинике гипотензивные эффекты.

С угнетением медиаторной активности дофамина связана не только антипсихотическая активность нейролептиков, но и вызываемый ими основной побочный эффект — экстрапирамидные расстройства, сходные с паркинсонизмом.

Нейролептики могут рассматриваться как антагонисты дофаминовых рецепторов мозга, о чем свидетельствуют данные радиорецепторных исследований, способность нейролептиков блокировать эффекты прямых (апоморфин) и непрямых (фенамин) агонистов дофаминовых рецепторов, каталептогенное действие нейролептиков, в основе которого лежит блокада дофаминовых рецепторов нигро-стриатной системы — предполагаемый нейрохимический механизм нейролептического экстрапирамидного синдрома. Все эти данные послужили основанием для формулирования гипотезы дофаминергической рецепторной блокады, предложенной А. Carlsson (1963–1987), чьи исследования удостоены Нобелевской премии в области медицины.

Побочные экстрапирамидные эффекты полностью не коррелируют с антипсихотической активностью нейролептиков, что свидетельствует о неодинаковой чувствительности различных дофаминергических структур мозга к разным химическим соединениям; это создает перспективы для получения нейролептиков с избирательным антипсихотическим действием без выраженных побочных экстрапирамидных эффектов.

В настоящее время создан ряд нейролептиков, преимущественно влияющих на серотониновые рецепторы. У них отсутствуют или снижены экстрапирамидные расстройства. Ввиду малого сродства этих препаратов к дофаминовым рецепторам их называют атипичными нейролептиками (II поколения). Данные об относительном сродстве

атипичных нейролептиков в сравнении с «типичным» галоперидолом приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2

Характеристики рецепторного аффинитета атипичных нейролептиков и галоперидола (относительное сродство, отн.ед.)

Тип рецептора	Клозапин	Оланзапин	Ремоксиприд	Рисперидон	Галоперидол
Дофаминовый					
D ₁	85	31	Нет	75	10
D _{2L}	60	11	125	1,5	0,5
D _{2S}	35	11	54	1,5	0,5
D ₃	300	–	–	–	–
Нет	6,7	2,0	–	–	–
D ₄	9	27	Нет	–	2,0
D ₅	35	–	–	–	27
Серотониновый					
5-НТ _{1A}	875	нет	Нет	16	Нет
5-НТ _{2A}	8	5	Нет	0,6	74
5-НТ _{2C}	12	23	Нет	16	Нет
5-НТ ₃	170	140	Нет	Нет	Нет
5-НТ ₆	4	2,5	Нет	425	Нет
5-НТ ₇	6,3	104	Нет	1,4	263
Холинергический					
M ₁	1,8	1,9	Нет	Нет	Нет
M ₂	21	18	Нет	Нет	Нет
M ₃	13	25	Нет	Нет	Нет
M ₄	12	13	Нет	Нет	Нет
M ₅	3,7	–	Нет	Нет	Нет
Адренергический					
α ₁	7	19	Нет	2	46
α ₂	8	280	Нет	3	360
β ₁	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Прочие					
Гистаминовый H ₁	6	7	Нет	155	Нет
Сигма	Нет	–	60	–	5

Как видно из данных, приведенных в табл. 6.2, средняя терапевтическая доза типичного нейролептика (галоперидола) обеспечивает связывание 70–80% дофаминовых рецепторов базальных ганглиев мозга, что коррелирует с высокой степенью риска возникновения экстрапирамидных расстройств. В противоположность этому применение атипичных нейролептиков (клозапина) сопровождается преимущественным связыванием препарата с серотониновыми рецепторами типа 5-НТ₂, чему соответствует низкая вероятность развития побочного экстрапирамидного эффекта.

Идеология поиска «идеального» нейролептика стала строиться на основе представления о необходимости сочетания в его фармакологическом и рецепторном профиле высокого сродства к дофаминовым рецепторам типа D₂ (по существу, к этому подсемейству относятся также подтипы D₃ и D₄, к которым атипичные нейролептики проявляют высокое сродство) и одновременно к серотониновым рецепторам 5-НТ₂ типа. Исследования показали, что связывание с дофаминовым рецептором D₁ подтипа, широко представленным в области базальных ганглиев мозга, не является обязательным условием проявления антипсихотического действия; специально созданный селективный блокатор этого рецептора в клинике психозов оказался неэффективным.

Результатом развития нового направления явилось создание и введение в практику III поколения антипсихотических препаратов, к которым можно отнести рисперидон, раклоприд, ремоксиприд, оланзапин и кветиапин. Все они, как и их предшественники (клозапин и др.), могут быть с некоторыми оговорками отнесены к атипичным антипсихотическим препаратам. Высокая клиническая эффективность при лечении психозов для препаратов этой группы продемонстрирована достаточно убедительно. С позиций современного понимания механизмов действия этих веществ несомненный интерес представляет сравнительная характеристика их рецепторного профиля, т.е. сочетания аффинитета к тем или другим нейротрансмиссивным рецепторам мозга (см. табл. 6.2). С целью сравнения здесь же представлены рецепторные характеристики галоперидола. Для последнего в отличие от атипичных нейролептиков характерно очень высокое сродство к дофаминовым рецепторам типа D₂, включая все их разновидности, и относительно слабое сродство к серотониновым рецепторам типа 5-НТ₂. Большое значение для психофармакологического профиля галоперидола имеет, по-видимому, его способность связываться с адренорецепторами типа α₁, а возможно, и с «сигма» участком рецепторно-канального

комплекса глутаматного рецептора NMDA-типа. Рецепторный профиль рисперидона–нейролептика, получившего в последнее время большую известность, прямо противоположен профилю галоперидола, здесь обращает на себя внимание очень высокое сродство к серотониновым рецепторам типа 5-HT_{2A} при сохранении практически такого же уровня активности по отношению к D₂ дофаминовым рецепторам.

Дальнейшие изыскания в области синтеза атипичных нейролептиков касались изучения их механизма действия и получения на этой основе новых соединений, обладающих принципиально новыми свойствами по сравнению с традиционными нейролептиками, механизм действия которых сводился к блокаде дофаминовых рецепторов типа D₂. При этом было установлено, что большинство атипичных нейролептиков по механизму действия подразделяются на две группы.

Первая группа препаратов, включающая клозапин, оланзапин и кветиапин, характеризуется взаимодействием с несколькими различными нейромедиаторными системами, в частности с дофаминовыми, серотониновыми, норадренергическими, холинергическими и гистаминовыми рецепторами.

Вторая группа препаратов, состоящая из рисперидона, амперозидона, сертиндола и зипразидона, оказывает свое действие преимущественно за счет влияния лишь на 2 типа рецепторов — дофаминовые и серотониновые. При этом способность блокировать серотониновые рецепторы у этих препаратов превосходит способность связываться с дофаминовыми рецепторами типа D₂.

Полагают, что именно это и объясняет наступление так называемого «антинегативного» эффекта и отсутствие или слабую выраженность побочных экстрапирамидных эффектов, поскольку между дофаминергическими и серотониновыми структурами в определенной мере существуют реципрокные отношения.

Все названные атипичные нейролептики к настоящему времени прошли исследования как в лабораторно-экспериментальных, так и клинических условиях, в которых в целом был подтвержден спектр антипсихотической активности этих соединений.

В последние годы благодаря разрешающим возможностям современных методов исследования (позитронная эмиссионная томография) сформировались новые представления о влиянии нейролептиков на дофаминовые рецепторы, согласно которым длительность блокады последних играет ведущую роль в механизме действия этих препаратов, превосходя по значению мощность и объем блокады.

При этом, чем короче блокада D_2 -рецепторов, тем в большей степени эндогенный дофамин способен осуществлять свои физиологические функции (в том числе контроль когнитивных процессов), и, наоборот, чем длительнее блокада D_2 -рецепторов, тем отчетливее дефицит дофамина и, следовательно, ослабления ряда функций, опосредуемых этим нейромедиатором. В соответствии с гипотезой «fast-off- D_2 » (быстрым восстановлением функции D_2 -рецепторов), к нейролептикам, характеризующимся быстрой диссоциацией от D_2 -рецепторов, относятся амисульпид, клозапин и кветиапин (атипичные антипсихотики), а медленной диссоциацией — такие типичные нейролептики, как галоперидол и хлорпромазин.

Рisperидон, оланзапин и кветиапин являются современными нейролептиками, обладающими психоэнергизующим действием и характеризующимися сниженными побочными эффектами. Важная особенность препаратов — терапевтическая эффективность при развитии резистентности к классическим нейролептикам. Их прием значительно легче переносится больными и способствует их социальной адаптации. Вместе с тем из-за выраженного антисеротонинового действия не рекомендуется прием указанных препаратов при наличии депрессивной симптоматики.

Характерным свойством ряда нейролептиков (производные бутирофенона и фенотиазина) является их способность ингибировать обратный захват ГАМК-пресинаптическими нервными окончаниями мозга, что может играть определенную роль в реализации синаптического эффекта этих веществ.

Многочисленные биохимические исследования показали, что нейролептики, прежде всего аминазин, оказывают сложное влияние на многие стороны обмена в ЦНС. Еще в ранних исследованиях было выявлено, что некоторые нейролептики изменяют потребление кислорода тканью мозга, что, видимо, обусловлено их влиянием на активность различных ферментов дыхательной цепи, в основном дегидрогеназ. В дальнейшем было установлено, что угнетение энергетического обмена ткани мозга при действии нейролептиков имеет сложную природу: возможно ингибирование транспорта электронов, разобщение дыхания и фосфорилирования и ингибирование переноса энергии. Кроме того, во многих работах обнаружено ингибирующее действие нейролептиков на активность мембранных АТФаз (в первую очередь Na^+ , K^+ -зависимых).

Эти эффекты, по-видимому, не являются специфическими, а обусловлены способностью нейролептиков взаимодействовать с биологи-

ческими мембранами и таким образом влиять на различные процессы клеточного метаболизма.

6.1.4. Некоторые особенности клинического применения нейролептиков

Атипичные антипсихотики (АА) лучше переносятся, экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия наблюдаются реже, механизм действия несколько отличается от такового у классических (типичных) нейролептиков. Препараты могут редуцировать негативную симптоматику и когнитивные нарушения у больных шизофренией. При длительном применении больные лучше соблюдают режим терапии, реже наблюдаются рецидивы заболевания.

Несмотря на лучшую, в целом, переносимость, особенно в отношении развития экстрапирамидной симптоматики, при применении АА нередко наблюдается увеличение веса тела (особенно при применении клозапина и оланзапина), головокружение, ортостатическая гипотония (главным образом в период титрации дозы), сопровождающаяся в некоторых случаях ритмом синкоп или рефлекторной тахикардией, экстрапирамидная симптоматика (как правило, нерезко выраженная и транзиторная, корригирующаяся снижением дозы или антихолинергическими препаратами), редко поздняя дискинезия (при длительном приеме); крайне редко — удлинения интервала *QT* с нарушением ритма (сертиндол, зипразидон), злокачественный нейролептический синдром и диабет II типа (инсулинорезистентная гипергликемия), особенно у предрасположенных больных (при применении клозапина и оланзапина). Частота возникновения побочных эффектов при назначении некоторых препаратов представлена в табл. 6.3.

При купировании психомоторного возбуждения наиболее часто используемыми группами психотропных средств являются антипсихотики и бензодиазепины. Препарат должен отвечать следующим требованиям: 1) быстрое начало действия; 2) удобство и простота применения; 3) благоприятный профиль безопасности; 4) короткий период полувыведения; 5) минимальный уровень лекарственных взаимодействий.

Для купирования возбуждения предпочтительны атипичные антипсихотики, способные в большей степени вызывать седацию (оланзапин, кветиапин).

Таблица 6.3
Частота развития побочных эффектов при применении атипичных антипсихотиков
и галоперидола

Препараты	Галоперидол	Амисуль- пирид	Клозапин	Олан- запин	Риспе- ридон	Кветиа- пин	Зипра- зидон	Сертин- дол
Побочные эффекты	+++	+	0	+	++	+	+	+
Акатизия/паркинсонизм	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	(+)
Поздняя дискинезия	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Судорожный синдром	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	++
Удлинение интервала QT	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Нарушения обмена глюкозы	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	+
Нарушения липидного обмена	+	++	+++	+++	++	++	0	+
Запоры	++	0	(+)	(+)	++	++	+	++
Гипотензия	0	0	+	0	0	0	0	0
Агранулоцитоз	+	+	+++	+++	++	++	0	+
Увеличение массы тела*	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Гиперпролактинемия	++	++	0	0	++	0	0	0
Галакторея	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Дисменорея	+++	(+)	+++	+++	+	++	(+)	(+)
Седация	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)
Злокачественный нейролептический синдром	0	0	+++	++	(+)	+	(+)	+
Холинолитические	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+
Сексуальные нарушения	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+

Примечание. 0 отсутствуют; (+) в отдельных случаях (нет разницы с плацебо); + очень редкие (менее 1%);

++ редкие (менее 10%); +++ частые (более 10%); ? данные отсутствуют; * увеличение массы тела в течение 6–10 недель: + незначительное (0–1,5 кг), ++ среднее (1,5–3 кг), +++ сильное (более 3 кг).

Среди типичных антипсихотических средств предпочтителен выбор галоперидола (разовая доза 5–10 мг перорально или внутримышечно). Галоперидол следует применять с осторожностью, в случае развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС) необходимо присоединение к терапии биперидена (1–4 мг перорально, 5 мг парентерально/3–12 мг/сут) или тригексифенидила (1–4 мг однократно/3–12 мг/сут). В качестве корректора ЭПС также возможно назначение бета-адреноблокаторов (атенолол 30–60 мг/сут) и бензодиазепинов (диазепам 5–20 мг однократно/ 10–20 мг/сут).

Для купирования возбуждения обычно назначаются анксиолитики — бензодиазепины с коротким и средним периодами полувыведения: лоразепам (1–2 мг однократно/4–6 мг/сут) и диазепам (5–10 мг однократно/ 10–40 мг/сут). Если психомоторное возбуждение связано с присоединением маниакального аффекта, дополнительно могут присоединяться вальпроат натрия (150–500 мг за прием/суточная доза 600–1500 мг), или соли лития (оксидат, карбонат), при терапии которыми необходим мониторинг концентрации препарата в плазме (терапевтический уровень — 0,8–1,2 ммоль/л, токсический порог — 1,4 ммоль/л).

При сохраняющейся неустойчивой ремиссии, а также тенденции к частым обострениям показано применение нейролептиков пролонгированного действия: зуклопентиксола деканоат, флупентиксола деканоат, галоперидола деканоат, флуфеназина деканоат, рисперидона (в виде микросфер). В случае неустойчивости достигнутой ремиссии необходимо проведение долечивающей или стабилизирующей антипсихотической терапии: продолжение назначения эффективного нейролептика без значительного снижения дозы. В случае стабильности ремиссионного состояния возможно постепенное снижение доз нейролептиков до поддерживающих. Оправдано эпизодическое назначение симптоматических средств — гипнотиков (нитразепам, зопиклон, золпидем), анксиолитиков (феназепам, диазепам). При длительной поддерживающей терапии предпочтение отдается препаратам с минимально выраженным седативным, затормаживающим действием и преобладанием дезингибирующей и антиаутистической активности (активирующие и атипичные антипсихотики).

При выявлении предрецидивных расстройств (нарушения сна, появление или усиление поведенческих расстройств, углубление аффективных колебаний, усиление остаточной или выявление другой психопатологической симптоматики) требуется своевременное увеличение доз препаратов.

При наличии в клинической картине ремиссии циркулярных аффективных расстройств рекомендуется назначение нормотимиков (солей лития, карбамазепина, вальпроатов, ламотриджина). При наличии в структуре психоза выраженного депрессивного аффекта обосновано присоединение антидепрессантов в дозах, достаточных для купирования патологически измененного аффекта.

На первом этапе активной терапии определяющими являются выраженность антипсихотического действия и скорость наступления терапевтического эффекта, а на втором — на первый план выходят способность препарата влиять на негативную симптоматику, возможность плавного изменения дозировок; существенную роль также играют дополнительные терапевтические эффекты, позволяющие избежать комбинирования с другими лекарственными средствами для купирования коморбидных нарушений. Для третьего этапа антипсихотической терапии наиболее важными являются положительные профили безопасности и переносимости препарата. До настоящего времени примерно у 20–40% пациентов регистрируется недостаточный ответ на терапию антипсихотическими препаратами, что делает особо актуальным разработку вопросов преодоления резистентности.

В ряде исследований показана целесообразность комбинированного использования атипичных нейролептиков с различными профилями рецепторной активности с целью преодоления резистентности к нейролептической терапии. По данным J. Munro et al. (2004), с этой целью наиболее оправданным является назначение комбинации амисульприда и клозапина. Как показали M. Ziegenbein et al. (2006), исследовавшие эффективность комбинированной терапии (клозапин + амисульприд) у 15 больных шизофренией с терапевтической резистентностью, применение данного подхода позволяет в течение 12-месячного курса добиться улучшения состояния у 73% пациентов при сохранении начальной дозировки амисульприда (на уровне 600 мг/сут) и снижения инициальной дозировки клозапина в среднем на 15% (до уровня менее 500 мг/сут). Дополнительное назначение амисульприда приводило к двукратному снижению числа нежелательных явлений, таких как увеличение массы тела, гиперсаливация и седация. При этом новых побочных эффектов в дополнение к уже отмечавшимся при предшествующей терапии клозапином не наблюдалось. Существуют отдельные, пилотные данные об эффективности совместного назначения амисульприда с оланзапином, рисперидоном и zipразидоном с целью преодоления терапевтической резистентности.

Механизм эффективности сочетанного назначения атипичных нейролептиков до настоящего времени окончательно не выяснен

и может быть объяснен как изменением концентрации одного из нейролептиков под влиянием второго, так и синергическим воздействием этих препаратов на рецепторные системы. Обследование пациентов с применением метода позитронной эмиссионной томографии показало, что присоединение амисульприда повышает уровень связывания D_2 -рецепторов в базальных ганглиях с 46% при монотерапии клозапином до 76%. Традиционно считается, что данный показатель должен находиться в диапазоне 70–80%, что позволяет достигать терапевтического эффекта при минимальной выраженности экстрапирамидных расстройств.

Клозапин блокирует множество рецепторов, включая дофаминовые (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), серотониновые (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}), М-холинорецепторы (M_1 , M_2 , M_3 , M_5), α_2 -адренорецепторы и H_1 -рецепторы. Кроме того, он активирует M_4 -холинорецепторы. Клозапин отличается высокой эффективностью в отношении продуктивных симптомов, в том числе устойчивых к действию других нейролептиков, и отсутствием экстрапирамидных побочных эффектов. Однако он вызывает такие опасные осложнения, как агранулоцитоз (0,5—1% случаев), эпилептические припадки (2% случаев) и в редких случаях — миокардит и кардиомиопатию.

Шесть из восьми двойных слепых рандомизированных испытаний, посвященных клозапину, показали его преимущество перед типичными нейролептиками (галоперидолом и хлорпромазином). Поэтому клозапин следует назначать в первую очередь больным с недостаточным терапевтическим ответом при лечении другими нейролептиками. Назначение клозапина показано также при суицидальных мыслях и суицидальном поведении. Кроме того, препарат целесообразно использовать при стойкой враждебности и агрессивности.

Риск агранулоцитоза при лечении клозапином составляет 1,3% в год. Он наиболее высок в первые 6 месяцев лечения, и в этот период число лейкоцитов и нейтрофилов определяют еженедельно. В дальнейшем анализ можно повторять раз в 2 нед, поскольку риск агранулоцитоза, судя по всему, существенно снижается (примерно 3 случая на 1000). Уровень лейкоцитов должен оставаться выше 3000 /мкл, а абсолютное число нейтрофилов — выше 1500 /мкл. В 1989 г. в США было 149 случаев агранулоцитоза, из них 48 (32%) окончились смертью. С внедрением систематического наблюдения за уровнем лейкоцитов число смертных случаев заметно снизилось. Между 1989 и 1997 гг. среди 150 409 больных, получавших клозапин и включенных в регистр, который ведет производитель препарата, наблюдалось 585 случаев агранулоцитоза, из них смертью закончилось только 9.

Таким образом, систематическое наблюдение за уровнем лейкоцитов позволило снизить частоту агранулоцитоза до 0,5%. Риск миокардита с развитием кардиомиопатии, сердечной недостаточности и летальным исходом при применении клозапина выше в 17–322 раза. Абсолютный риск, по разным оценкам, составляет от 1:500 до 1:10 000. Клозапин может вызывать эпилептические припадки. В среднем риск составляет 2,8%. С увеличением дозы риск повышается: при низких дозах (< 300 мг/сут) риск составляет 1%, при средних (300–599 мг/сут) — 2,7%, при высоких (> 599 мг/сут) — 4,4%. Риск припадков повышается также при быстром увеличении дозы клозапина. Скорость увеличения дозы не должна превышать 25–50 мг/сут.

Рisperидон — атипичный нейролептик, который блокирует дофаминовые (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), серотониновые (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}) рецепторы, α_1 и α_2 адренорецепторы и Нj-рецепторы. Эффективности рisperидона в остром периоде посвящены многочисленные клинические испытания, в которых его сравнивали с плацебо, типичными (галоперидол, перфеназин) и атипичными антипсихотиками. Плацебо-контролируемые испытания неизменно показывают, что при остром рецидиве рisperидон уменьшает тяжесть психических нарушений и продуктивную симптоматику, а также повышает вероятность успеха терапии.

Сравнение рisperидона с другими атипичными антипсихотиками при лечении острых эпизодов обычно показывает сходную эффективность препаратов, в том числе при резистентной шизофрении.

В период ремиссии рisperидон превосходит галоперидол по способности предотвращать рецидивы. В исследовании с участием 397 больных шизофренией и шизоаффективным психозом определяли риск рецидива при применении галоперидола (11,7 мг/сут) и рisperидона (4,9 мг/сут). При применении галоперидола риск оказался в 1,93 раза выше. По данным того же исследования, рisperидон превосходил галоперидол по влиянию на показатель тяжести психических нарушений.

По данным плацебо-контролируемого исследования, рisperидон вызывал небольшое повышение риска инсульта у больных с деменцией. Применять препарат у таких больных следует с осторожностью. У пожилых больных шизофренией без деменции повышения риска инсульта не отмечено.

Оптимальная доза для взрослых составляет от 2 до 6 мг/сут. Более высокие дозы необходимы в редких случаях; как правило, они вызывают экстрапирамидные расстройства, не усиливая терапевтического действия. При появлении лекарственного паркинсонизма дозу снижают.

В начале лечения, особенно при подборе дозы, необходимо тщательное наблюдение: в этот период возможны экстрапирамидные расстройства, ортостатическая гипотония и рефлекторная тахикардия, гиперпролактинемия, сонливость, повышение веса, гипергликемия и гиперлиппротеидемия.

Особого внимания требуют больные с деменцией: у этой категории больных рисперидон повышает риск развития инсульта.

Основной метаболит рисперидона — 9-гидроксирисперидон — по своим фармакологическим свойствам ничем, по-видимому, не отличается от своего предшественника и оказывает такое же терапевтическое действие. $T_{1/2}$ рисперидона составляет 3 ч, а 9-гидроксирисперидона — 24 ч. Эта особенность фармакокинетики дает возможность принимать препарат 1 р/сут. Следует учитывать, однако, что рисперидон вызывает артериальную гипотензию, поэтому в начале лечения, особенно у пожилых, суточную дозу лучше делить на два приема. Рисперидон превращается в 9-гидроксирисперидон под действием изофермента цитохрома Р-450.

Оланзапин — атипичный нейролептик, который блокирует дофаминовые (D_1 , D_2 , D_3 , D_4), серотониновые ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$) рецепторы, М-холинорецепторы (M_1 , M_2 , M_3 , M_5), α -адренорецепторы и H_1 -рецепторы.

Эффективность оланзапина в остром периоде изучена в ряде клинических испытаний, где его сравнивали с плацебо, типичными (галоперидол, хлорпромазин) и атипичными антипсихотиками. Плацебо-контролируемые исследования показали, что оланзапин уменьшает тяжесть психических нарушений, устраняет позитивные симптомы и повышает вероятность успеха терапии (определяемую, например, как снижение показателя тяжести психических нарушений на 20% и более). Однако данные о влиянии разных доз оланзапина на негативные симптомы не полностью согласуются между собой. Вероятно, уменьшение выраженности негативных симптомов объясняется действием оланзапина на вторичные негативные симптомы (например, обусловленные паркинсонизмом и психозом), а не прямым действием на первичные негативные симптомы. Оланзапин превосходил галоперидол по вероятности успеха терапии, улучшению показателя тяжести психических нарушений, уменьшению выраженности продуктивных и негативных симптомов.

Кветиапин блокирует дофаминовые (D_1 , D_2), серотониновые ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$) рецепторы, α_1 - и α_2 -адренорецепторы и H_1 -рецепторы.

Эффективность кветиапина в остром периоде изучена в нескольких испытаниях, где его сравнивали с плацебо, типичными (галоперидол, перфеназин) и атипичными антипсихотиками. Все плацебо-контролируемые испытания показали, что кветиапин уменьшает показатель тяжести психических нарушений, повышает вероятность успеха терапии (определяемого, например, как снижение показателя тяжести психических нарушений на 20% и более) и устраняет продуктивную симптоматику. Свидетельства о способности кветиапина устранять негативные симптомы не столь убедительны, так как данные об эффективности разных доз не полностью согласуются между собой. Вероятно, уменьшение выраженности негативных симптомов объясняется действием кветиапина на вторичные негативные симптомы (например, обусловленные паркинсонизмом и психозом), а не прямым действием на первичные негативные симптомы. Сравнительные испытания показали, что кветиапин не уступает, а в ряде случаев превосходит типичные нейролептики (галоперидол, хлорпромазин) по влиянию на показатели тяжести психических нарушений, продуктивную и негативную симптоматику, а также вероятность достижения терапевтического ответа. Метаанализ этих испытаний показал примерно одинаковую эффективность кветиапина и типичных нейролептиков.

В настоящее время созданы высокоэффективные и безопасные нейролептики, обеспечивающие проведение адекватной психофармакотерапии. Новые антипсихотические средства имеют менее выраженные побочные эффекты, что расширяет их возможную область применения и дает преимущества перед классическими нейролептиками. Среди проблем, требующих решения, следует отметить наличие относительно мало выраженных побочных эффектов, а также развитие толерантности к нейролептическим средствам. «Идеальный» нейролептик должен хорошо сочетаться с другими психотропными средствами и препаратами для лечения соматических заболеваний, не вызывать толерантности и быть пригодным для создания пролонгированных лекарственных форм.

6.2. Анксиолитики

6.2.1. Общая характеристика

Анксиолитики (транквилизаторы, атарактики) устраняют состояние страха, тревоги, психической напряженности. В отличие от нейролептиков они не обладают выраженными антипсихотическими свойствами.

Применяются при неврозах, пограничных (от неврозов к психозам) состояниях и других заболеваниях, протекающих с невротической симптоматикой.

Транквилизирующее действие отдельных препаратов сопровождается активирующим или седативным эффектом. Большинство анксиолитиков оказывают наряду с транквилизирующим эффектом выраженное в разной степени миорелаксирующее и противосудорожное действие. Миорелаксирующие свойства связаны с влиянием препаратов на ЦНС, а не с периферическим курареподобным действием; такие вещества называют поэтому «центральными релаксантами».

Торможение рефлексов, нарушение концентрации и внимания делают недопустимым их прием людьми, чья профессия требует быстрой и точной реакции, в частности водителям транспортных средств. Анксиолитики усиливают действие седативных и снотворных средств, к ним формируется пристрастие и толерантность, в высоких дозах они вызывают состояние, близкое к эйфории и употребляются наркоманами. Симптомы, возникающие при отмене бензодиазепинов, особенно при их длительном применении, наблюдаются достаточно часто и связаны с различными патогенетическими механизмами. Они включают тревожные расстройства, возбуждение, напряжение, расстройство сна, головную боль, боль в мышцах, тошноту, металлический привкус во рту, нарушения зрения, нарушения чувствительности, головокружение, потерю аппетита и др. Иногда встречаются тяжелые реакции, в том числе эпилептические припадки и делирий.

История транквилизаторов ведет начало с конца 1950-х гг., когда были синтезированы первые соединения с противотревожной активностью — мепробамат, гидроксизин, соединения бензодиазепинового ряда. Известно несколько сотен соединений, обладающих анксиолитическим действием. С середины 1970-х гг. формируется мнение о недопустимости бесконтрольного использования транквилизаторов в качестве седативных средств. После 1990 г. в мире не зарегистрировано ни одного нового транквилизатора бензодиазепинового ряда. Однако необходимость в эффективных седативных средствах приводит к широчайшему назначению и безрецептурному приему транквилизаторов и в настоящее время. Седативным и в некоторой степени анксиолитическим действием обладает ряд нейролептиков (так называемые «малые нейролептики») и антидепрессантов (флуоксетин), антигистаминных средств (димедрол, супрастин), используемых при терапии тревожной симптоматики психических расстройств и в качестве возможной альтернативы бензодиазепинам.

6.2.2. Классификация анксиолитиков

Собственно к транквилизаторам относятся следующие группы химических соединений (по М.Д. Машковскому):

1. Производные бензодиазепина (хлордiazепоксид, diaзепам, оксазепам).
2. Производные дифенилметана (амизил, метамизил).
3. Карбаминовые эфиры замещенного пропандиола (мепротан, изопротан).
4. Транквилизаторы разных химических групп (оксилидин, триоксазин).

Клиническая классификация выделяет:

- *транквилизаторы-анксиолитики — алпразолам, феназепам, хлордiazепоксид, diaзепам, клоназепам, лоразепам, гидроксизин;*
- *дневные транквилизаторы — мезапам, грандаксин;*
- *транквилизаторы со снотворной активностью — нитразепам, рогипнол, дормикум.*

Ведущие позиции среди транквилизаторов занимают соединения бензодиазепинового ряда.

По продолжительности действия (с учетом эффекта активных метаболитов) бензодиазепины можно классифицировать так:

- *длительного действия ($T_{1/2}$ — 24–48 ч): diaзепам, хлордiazепоксид и др.;*
- *средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — 6–24 ч) — алпразолам, оксазепам, лоразепам;*
- *короткого действия ($T_{1/2}$ менее 6 ч) — мидазолам и др.*

Все бензодиазепины являются липофильными соединениями. Липофильность разных веществ этой группы варьирует более чем в 50 раз, наиболее липофильными из бензодиазепинов являются diaзепам и мидазолам.

При приеме внутрь бензодиазепины хорошо всасываются из ЖКТ, преимущественно из двенадцатиперстной кишки (абсорбция зависит от нескольких факторов, в том числе от липофильности). Наиболее быстро всасываются diaзепам и триазолам, наименее быстро — оксазепам, лоразепам. Антациды могут понижать скорость (но не степень всасывания) некоторых бензодиазепинов, в том числе diaзепам и хлордiazепоксида. При внутримышечном введении бензодиазепины всасываются медленнее, чем при приеме внутрь (исключение составляют лоразепам и мидазолам, которые при внутримышечном введении всасываются быстро). Время достижения максимальной

концентрации в плазме крови после однократного приема для разных препаратов варьирует от 30 мин до нескольких часов. Равновесная концентрация в крови при курсовом приеме бензодиазепинов обычно достигается в течение нескольких дней после начала терапии (для бензодиазепинов с коротким и средним периодом полувыведения) или в течение 5 дней — 2 нед (для препаратов с длительным периодом полувыведения). Бензодиазепины и их метаболиты характеризуются высокой степенью связывания с белками крови, варьирующей от 70% (алпразолам) до 98% (диазепам).

Высокая липофильность обуславливает проникновение этих лекарственных средств через ГЭБ и другие биологические барьеры, а также значительную скорость перераспределения из ЦНС в ткани (жировая ткань, мышцы). Объем распределения бензодиазепинов достаточно высок.

Первичный метаболизм бензодиазепинов происходит в печени. Исключение составляют дикалия клоразепат и флуразепам, которые быстро метаболизируются в ЖКТ и не попадают в системный кровоток в клинически значимых количествах. Действие оказывают их активные метаболиты, которые в дальнейшем подвергаются биотрансформации в печени. Большинство бензодиазепинов подвергается микросомальному окислению в печени, в основном путем N-деметилирования или гидроксирования до активных или неактивных метаболитов. Затем метаболиты подвергаются конъюгации либо дальнейшей биотрансформации.

В процессе метаболизма у многих бензодиазепинов образуются одинаковые активные метаболиты, некоторые из них применяются как самостоятельные лекарственные средства (оксазепам и др.). Длительность терапевтического эффекта для бензодиазепинов, имеющих активные метаболиты, определяется не $T_{1/2}$ исходного вещества, а $T_{1/2}$ активных метаболитов. Например, $T_{1/2}$ дезметилдиазепама (нордиазепама), являющегося активным метаболитом хлордиазепоксида, диазепама и дикалия клоразепата, составляет, по одним данным, более 30–100 ч, по другим — 40–200 ч, что значительно превышает периоды полувыведения исходных веществ. Некоторые бензодиазепины не образуют активных метаболитов — лоразепам, оксазепам, темазепам и др. и подвергаются только процессу конъюгации под действием глюкуронилтрансферазы с образованием глюкуронидов.

Бензодиазепины (и их метаболиты) выводятся преимущественно через почки в виде конъюгатов, менее 2% — в неизмененном виде, небольшая часть — через кишечник.

Некоторые фармакокинетические параметры бензодиазепинов зависят от возраста. Так, у пациентов пожилого возраста может по-

вышаться объем распределения. Кроме того, у пациентов пожилого возраста и детей может быть удлинен период полувыведения.

Время появления и длительность эффектов для бензодиазепиновых анксиолитиков не всегда связаны с их периодом полувыведения, но при курсовом приеме эти параметры в значительной степени коррелируют. При приеме повторных доз бензодиазепинов с длительным $T_{1/2}$ происходит кумуляция самого препарата и/или его активных метаболитов. С этим связан эффект последствия препаратов (диазепам и др.). Накопление бензодиазепинов с коротким или средним периодом полувыведения обычно минимально, и они быстро выводятся из организма после окончания терапии.

Спектр клинического использования анксиолитиков связан в основном с их противотревожным действием. Бензодиазепины применяют при всех видах тревожных расстройств (они могут быть показаны для лечения тревожных состояний или для кратковременного устранения симптомов тревоги).

6.2.3. Механизм действия анксиолитиков

Нейрофизиологические исследования показали, что под влиянием транквилизаторов происходит уменьшение возбудимости подкорковых областей мозга (лимбической системы, таламуса и гипоталамуса), ответственных за осуществления эмоциональных реакций, а также торможение взаимодействия между этими структурами и корой мозга. Транквилизаторы оказывают также тормозящее влияние на полисинаптические спинальные рефлексy, вызывая этим миорелаксацию.

В нейрoхимическом аспекте транквилизаторы оказывают менее выраженные эффекты, чем нейролептики. Пропандиолы не влияют на медиаторы нервного возбуждения. Бензодиазепины умеренно тормозят образование и действие дофамина и норадреналина в структурах мозга.

Установлено, что бензодиазепины усиливают процессы торможения в системах головного мозга, где нейромедиатором является ГАМК.

ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) — основной тормозной нейротрансмиттер в ЦНС — синтезируется при декарбоксилировании глутамата. ГАМК действует на две основные группы молекулярных рецепторов — ионотропные рецепторы типа ГАМК-А/ГАМК-С и метаботропные рецепторы типа ГАМК-В. ГАМК-А-рецептор представляет собой канал для ионов хлора. При его активации ионы хлора входят в нейрон и повышают его порог возбудимости, снижая активность межнейронной передачи и возбудимость ЦНС в целом. Бензодиазепины

усиливают действие ГАМК на ГАМК-А-рецептор, что и обуславливает их транквилизирующий эффект. ГАМК-А-рецепторы у млекопитающих состоят как минимум из 16 субъединиц, которые сгруппированы в семь классов. Комбинации этих субъединиц обуславливают существование множества изоформ рецепторов, причем композиция субъединиц определяет специфичность эффектов аллостерических модуляторов ГАМК-А-рецепторов (таких как нейростероиды, цинк, бензодиазепины и барбитураты). Композиция субъединиц также определяет кинетику активации рецепторов и может оказывать влияние на их десенситизацию. Композиция субъединиц ГАМК-А-рецепторов в нейронах может меняться во время эпилептогенеза.

Канал ГАМК-А-рецептора проницаем для ионов хлора и в некоторой степени для бикарбоната. В нервной системе активация ГАМК-А-рецепторов, как правило, приводит к входу Cl^- в нейрон и к гиперполяризации клетки. Необходимый градиент ионов хлора поддерживается калий/хлорным котранспортером, который начинает выкачивать Cl^- наружу после прекращения стимуляции рецептора.

В ГАМК-А-рецепторе существуют целый ряд модуляторных сайтов, отличных от сайта связывания ГАМК. Вещества, воздействующие на данные сайты, повышают или, наоборот, снижают эффективность активации ГАМК-А-рецепторов агонистом. Одним из таких сайтов аллостерических модуляторов является бензодиазепиновый сайт. Этот сайт представляет собой мишень для антиконвульсантов, барбитуратов и бензодиазепинов. Активация бензодиазепинового сайта ведет к увеличению сродства гамма-аминомасляной кислоты к ГАМК-А-рецептору. Различия ГАМК-рецепторов по их чувствительности к бензодиазепинам могут быть объяснены неодинаковым составом входящих в данные рецепторы субъединиц. Другим сайтом аллостерической модуляции ГАМК-А-рецепторов является сайт связывания барбитуратов. ГАМК-А-рецепторы, чувствительные к барбитуратам, более широко распространены в мозгу, чем ГАМК-А-рецепторы, чувствительные к бензодиазепинам.

Помимо соединений, обладающих всеми характерными для современных транквилизаторов фармакологическими и лечебными свойствами, получен ряд веществ, оказывающих транквилизирующий эффект, но отличающихся по действию от «классических» транквилизаторов. Эти вещества обычно обозначают как «дневные» транквилизаторы. По силе транквилизирующего действия они уступают, например, феназепаму, но оказывают меньшее седативное действие и в терапевтических дозах не вызывают выраженной миорелаксации. У них слабо выражено или отсутствует противосудорожное действие.

Они меньше нарушают работоспособность, их можно шире назначать в дневные (рабочие) часы, препараты способны улучшать настроение у депрессивных больных. К «дневным» транквилизаторам относятся соединения различных химических групп — мебикар, бензодиазепины мезапам и грандаксин.

Следует отметить, что с развитием толерантности при длительном приеме необходимость увеличивать дозу сглаживает различия в эффективности различных групп бензодиазепинов.

Наиболее широкое распространение бензодиазепиновых транквилизаторов в современной практике, в том числе при самолечении, обусловлено преимущественно их антистрессорным действием — способностью устранять нервное напряжение у здоровых людей. Потребность в таких средствах обуславливает необходимость поиска новых транквилизирующих средств.

Преимуществами бензодиазепинов при их использовании для профилактики стресса является быстрота наступления эффекта, в отличие от небензодиазепиновых средств, которым требуется несколько дней до наступления значимого седативного эффекта. Бензодиазепины не имеют выраженных нейровегетативных побочных эффектов, характерных для нейролептиков. Главным недостатком бензодиазепиновых транквилизаторов является возможность формирования привыкания, поэтому их рекомендуется назначать короткими курсами, однако даже многомесячный прием не формирует у большинства пациентов выраженной зависимости. Возможность развития эйфории при использовании высоких доз и использование бензодиазепинов в качестве наркотиков привело к административным ограничениям их назначения, что вызывает необходимость поиска новых антистрессорных средств.

Один из первых анксиолитиков — гидроксизин; в последнее время привлек внимание как средство антистрессорного и главным образом противотревожного действия, в связи с отсутствием выраженного привыкания его назначение расширяется. По механизму действия он относится к антигистаминным средствам, блокирующим H_1 -рецепторы гистамина, несколько уступая по активности бензодиазепинам и проявляя более выраженные вегетативные побочные эффекты.

Гидроксизин быстро всасывается из ЖКТ, пик концентрации в плазме достигается через 2 ч после перорального приема.

Для препарата характерны выраженное седативное действие, противорвотное, антигистаминное, М-холиноблокирующее и центральное миорелаксирующее действия. Гидроксизин проходит через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Период полувы-

ведения зависит от возраста и составляет 7 ч у детей, 20 ч у взрослых и 29 ч — у пожилых людей. Седативный эффект проявляется через 30–45 мин после приема внутрь. Побочными эффектами являются сонливость, слабость (особенно в начале лечения, для устранения следует снизить дозу); сухость во рту, головная боль, головокружение, потливость, гипотензия, тошнота, задержка мочеиспускания, запор, нарушение аккомодации, аллергические реакции; очень редко — тремор и судороги (при передозировке). Препарат следует с осторожностью назначать больным с глаукомой, гипертрофией простаты, затруднением мочеиспускания, запором. Известен под коммерческим названием «Атаракс».

Новой отечественной разработкой является небензодиазепиновый транквилизатор афобазол, разработанный в НИИ фармакологии РАМН и выпускаемый ЗАО «Мастерлек» также влияет на функционирование ГАМК-А рецептора. К нему не формируется выраженного привыкания. Афобазол по химической структуре относится к производным меркаптобензимидазола. У него не обнаружено свойств агониста бензодиазепиновых рецепторов. Действие препарата основано на торможении мембранозависимых изменений в ГАМК-рецепторе, в связи с чем снижается его доступность для соответствующего лиганда. Афобазол относится к «короткоживущим» препаратам, период полувыведения которого составляет $0,82 \pm 0,54$ ч, время достижения максимальной концентрации — $0,85 \pm 0,13$ ч, а удержание препарата в организме — в среднем $1,6 \pm 0,86$ ч. В доклинических исследованиях афобазола на животных доказаны его анксиолитическое действие и отсутствие седативного эффекта.

При сравнительных клинических испытаниях афобазола и диазепама у пациентов с тревожными расстройствами выявлены постепенное развитие клинического эффекта и лучшая переносимость афобазола. Данный препарат может иметь преимущество перед бензодиазепинами при хроническом приеме. Особенности действия афобазола являются постепенное развитие анксиолитического эффекта с преимущественным влиянием на когнитивную составляющую тревоги, хорошая переносимость, отсутствие синдрома отмены при резком прекращении приема препарата. Появление нового анксиолитика с таким благоприятным для клинической практики сектором психофармакологической активности свидетельствует о перспективах его применения при генерализованной тревоге в широкой амбулаторной практике (в том числе неврологической и общесоматической) у гериатрических пациентов, у лиц, находящихся в стрессовой ситуации.

Имеющиеся в настоящее время анксиолитики в целом удовлетворяют потребности клинической практики. Бензодиазепиновые транквилизаторы по скорости наступления эффекта, хорошей сочетаемости с другими лекарственными средствами и минимуму побочных реакций превосходят другие препараты этой группы, по-прежнему оставаясь самыми назначаемыми в качестве антистрессорных и противоневрозных средств. Проблемой, требующей решения, остается возможность привыкания и немедицинского использования бензодиазепинов. Актуальной задачей является создание транквилизатора без выраженного седативного эффекта.

6.3. Антидепрессанты

6.3.1. Общая характеристика

Антидепрессанты применяются при депрессивных состояниях, которые характеризуются апатией, тоскливым настроением, психической и двигательной заторможенностью. Нарушается умственная и физическая работоспособность, тяжелая степень психической депрессии может приводить к суицидальным попыткам, что и определяет социальную значимость данной патологии. Антидепрессивные средства, восстанавливающие настроение, психическую и двигательную активность, первоначально назывались тимоаналептиками.

Препараты для лечения депрессий оказывают влияние на концентрацию ряда нейромедиаторов, а также их рецепторов в головном мозге, различия в их взаимодействии с медиаторными системами определяют эффективность фармакотерапии и ее побочные эффекты.

Депрессия является чрезвычайно распространенным патологическим состоянием с различной степенью выраженности. В некоторых случаях возможна коррекция настроения с использованием немедикаментозных методов, а также препаратов растительного происхождения и гомеопатических средств в качестве компонента психотерапии. Назначение антидепрессантов должно проводиться только при четко установленном диагнозе, их прием пациентами по другим показаниям (например, в качестве седативных средств) нежелателен ввиду возможных побочных эффектов и развития толерантности. Необходимо учитывать взаимодействие антидепрессантов с другими лекарственными средствами (в первую очередь психотропными и сердечно-сосудистыми), так как депрессия часто сопутствует соматическим заболеваниям, является проявлением многих неврологи-

ческих и психических расстройств. До 30% пациентов с депрессиями резистентны к терапии, что определяет необходимость поиска новых антидепрессивных средств.

6.3.2. Нейрохимические механизмы антидепрессивного эффекта

В настоящее время установлены 3 основных механизма действия антидепрессантов — влияние на обратный захват моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина), ингибция МАО (моноаминоксидаз, окисляющих норадреналин и дофамин) и прямое взаимодействие с рецепторами катехоламинов и серотонина.

К «типичным» антидепрессантам относятся препараты, изменяющие концентрацию нейромедиаторов (например, ингибиторы МАО и обратного захвата серотонина), к «атипичным» преимущественно соединения рецепторного действия, мало или не влияющие на уровень норадреналина и серотонина в ЦНС.

Препараты растительного происхождения (зверобоя) по некоторым данным также способны повышать уровень серотонина в ЦНС. Положительный эффект может наблюдаться при назначении средств, регулирующих метаболические процессы в нервной системе.

Существует ряд гипотез патогенеза депрессивных состояний. Длительное время признавалась так называемая катехоламиновая гипотеза депрессий, связывающая их проявления с дефицитом норадреналина и дофамина в ЦНС. Основой фармакологических поисков в соответствии с ней являлось получение веществ, способных повышать концентрацию норадреналина (НА) в ЦНС, блокируя обратный захват НА либо ингибируя его метаболизм с участием МАО. Однако нет прямых доказательств, что сдвиги метаболизма катехоламинов отражают изменения настроения и поведения, характерные для больных депрессиями.

Широкое распространение получила гипотеза о роли нарушений обмена серотонина в генезе депрессивных состояний (индоламинергическая теория депрессий). У некоторых больных было выявлено снижение уровня метаболита серотонина-5-оксииндолуксусной кислоты в ликворе. Серотонинергический компонент действия антидепрессантов привлек особое внимание после работ, выявивших ингибирующее действие ряда препаратов на обратный захват серотонина нервными окончаниями. Однако при попытках выявить закономерности между степенью ингибции захвата и терапевтическим эффектом не было выявлено корреляции. В организме трициклические антидепрессанты — третичные амины, обладающие выраженным угнетающим влиянием

на захват серотонина, образуют метаболиты, тормозящие захват НА. Отдельные препараты из группы «атипичных» антидепрессантов не влияют на процессы обратного захвата нейромедиаторов.

Данные об изменении суточных ритмов колебания плотности ряда мембранных рецепторов (адренергических, холин, дофамин, опиатных, бензодиазепиновых) и секреции мелатонина при депрессии, позволили сформулировать циркадную теорию депрессивных состояний. Применение антидепрессантов способствует нормализации биоритма содержания мелатонина, нарушение которого может быть причиной депрессии. Введение этого гормона эпифиза модулирует эффект антидепрессантов. Данная гипотеза продолжает развиваться.

В последние годы большое внимание уделяется постсинаптическим эффектам антидепрессантов. Наиболее общим свойством всех препаратов этой группы является снижение активности НА-зависимой аденилатциклазы при их хроническом введении. Не только фармакологические агенты, но и другие терапевтические приемы (электросудорожная терапия) сопровождаются снижением чувствительности этой ферментной системы. Параллельно с изменением реакции аденилатциклазы снижается и число β -адренорецепторов. Временные параметры адаптивных перестроек рецепторного аппарата совпадают со сроками развития терапевтического эффекта. Понижающая регуляция β -адренорецепторов приводит к повышению активности α -адренергических нейронов и стимуляции ЦНС. Содержание β -адренорецепторов в головном мозге пропорционально их количеству на тромбоцитах. Уменьшение числа этих рецепторов на тромбоцитах может служить одним из критериев оценки эффективности антидепрессантов. Сравнительная рецепторная активность антидепрессантов и их способность блокировать обратный захват биогенных аминов представлены в табл. 6.4. Данные о наличии постсинаптических эффектов у этих препаратов послужили основой для гипотезы адаптационных перестроек рецепторного аппарата нервных клеток путем изменения количества мест связывания лигандов и влияния на внутриклеточные механизмы трансформации химического сигнала. Действие антидепрессантов может быть прямым («атипичные» антидепрессанты) или опосредованным изменением концентрации медиатора (НА, серотонина и др.) (ингибиторы МАО, имипраминоподобные препараты).

Эта гипотеза в настоящее время является признанной и на ее основе ведется поиск новых препаратов.

Таблица 6.4

**Сравнительная рецепторная активность современных
антидепрессантов*, отн. ед.**

Препарат	Характер воздействия									
	Блокада обратного захвата			Блокада рецепторов						
	норадре- налина	серото- нина	дофа- мина	H ₁	M ₁	α ₁	α ₂	D ₂	5HT ₂	5HT ₃
Амитриптилин	3	3	4	2	1	1	2	4	3	3
Амоксапин	2	4	4	3	4	2	4	1	1	?
Бупропион	5	6	3	5	6	5	6	6	6	?
Дезипрамин	1	4	5	4	3	3	5	4	5	5
Доксепин	3	4	5	1	2	1	3	4	3	7
Имипрамин	3	3	4	3	2	2	4	4	4	4
Кломипрамин	3	2	4	3	2	2	5	2	4	1
Мапротилин	2	6	4	2	4	2	5	4	4	7
Миансерин	4	5	5	2	4	2	1	4	2	3
Нортриптилин	2	4	4	3	2	2	4	4	3	4
Пароксетин	4	1	4	6	3	5	5	4	6	2
Сертралин	5	2	3	6	5	4	4	5	6	1
Тримипрамин	4	5	4	1	2	1	3	3	3	7
Тразодон	5	4	6	4	5	1	1	4	2	7
Флувоксамин	5	2	4	6	6	5	5	6	6	7
Флуоксетин	4	2	4	5	5	5	5	6	5	2
Циталопрам	6	2	6	4	5	4	6	6	6	7

* Не включены ингибиторы MAO.

6.3.3. Классификация современных антидепрессантов

Классификация современных антидепрессантов (по Раевскому К.С., с модификациями) включает следующие группы:

1. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) и родственные им соединения.

Представители — амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, кломипрамин, пипофезин (азафен) пиразидол, доксефин, тримипрамин.

Механизм действия — неселективное угнетение обратного захвата норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) нервными окончаниями головного мозга.

2. Ингибиторы моноаминоксидазы:

а) неселективные — ниламид, фенелзин, транилципромин.

б) селективные ингибиторы МАО типа А — моклобемид, пиразидол, метралиндол.

3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Представители — флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, кломипрамин, тразодон.

Механизм действия — избирательное угнетение обратного захвата серотонина нервными окончаниями.

4. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина. Представители — венлафаксин, милнаципран, дулоксетин.

Механизм действия — избирательное угнетение обратного захвата НА и серотонина нервными окончаниями.

5. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин).

6. Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия («атипичные»).

7. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗНиД).

6.3.4. Характеристика групп антидепрессантов

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) и родственные им соединения

Основными представителями «типичных» трициклических антидепрессантов являются **имизин (имипрамин)** и **амитриптилин**. Они не влияют на активность МАО, тормозят обратный нейрональный захват преимущественно серотонина путем взаимодействия с имипраминовыми рецепторами пресинаптической мембраны серо-

тонинергических нейронов. Имипраминовый рецептор представляет собой трансмембранный белок — переносчик серотонина. Предполагается, что эндогенными лигандами имипраминовых рецепторов являются серотонин и соединения из группы пиримидинов (тимидин, уридин), способные вытеснять имипрамин из специфических связывающих участков.

При некоторых формах депрессивных состояний наблюдается снижение числа имипраминовых рецепторов тромбоцитов, которое нормализуется в процессе лечения и может служить критерием эффективности терапии. **Имизин** снижает число, но не аффинность β -адренорецепторов, что приводит к повышению активности адренергических структур ЦНС и к психоэнергизирующему эффекту. Препарат блокирует М-холинорецепторы, в связи с чем возможны сухость во рту вплоть до образования трещин и эрозий слизистой, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания. Наряду с уменьшением депрессии и повышением активности могут усиливаться бред и галлюцинации. Наблюдаются кожные аллергические реакции, нарушения сердечного ритма. При передозировке возможны бессонница и возбуждение.

Также к типичным трициклическим антидепрессантам относится **амитриптилин**. Он блокирует обратный захват серотонина. Антидепрессивный эффект сочетается с седативным влиянием. Побочные эффекты связаны с его холинолитическими свойствами — сухость во рту, запоры. Имизин и амитриптилин нельзя сочетать с неселективными ингибиторами МАО, они противопоказаны при глаукоме. Типичный трициклический антидепрессант **азафен** лишен холинолитической активности и не вызывает галлюцинаций.

Коаксил — антидепрессант из группы трициклических производных. Механизм его действия связывают с повышением обратного нейронального захвата серотонина нейронами коры головного мозга и гиппокампа. Коаксил повышает спонтанную активность пирамидальных клеток и увеличивает скорость их восстановления после функционального подавления. По характеру действия на нарушения настроения коаксил занимает промежуточное положение между седативными и стимулирующими антидепрессантами.

Ряд четырехциклических антидепрессантов (**пиразидол**, **инказан**) сочетает торможение обратного захвата нейромедиаторов с ингибированием МАО. Угнетение МАО носит обратимый характер, а холинолитического действия эти препараты не оказывают. Их нельзя сочетать с ингибиторами МАО и симпатомиметиками. Ввиду отсутствия холинолитического действия они могут применяться при глаукоме. К препаратам, не влияющим на обратный захват нейромедиаторов,

относятся атипичные трициклические антидепрессанты (иприндол) и некоторые из четырехциклических соединений (мапротилин, мiansерин). Это препараты относительно мягкого действия, используемые для лечения депрессий легкой и средней тяжести, их механизм действия связан с прямым блокированием НА-зависимой аденилатциклазы.

Наряду с трициклическими (классическими) антидепрессантами в настоящее время широкое применение находят препараты разного химического строения.

Для антидепрессантов разных групп, отличающихся по химической структуре, характерна различная степень селективности сродства к мембранным транспортерам моноаминов — норадреналина, дофамина, серотонина, а также к отдельным рецепторам. Группа классических трициклических антидепрессантов отличается значительной неоднородностью сродства к отдельным моноаминовым транспортерам. Так, имипрамин, обладая практически одинаковым аффинитетом к переносчикам 5-НТ и норадреналина, проявляет значительно меньшее сродство к системе захвата дофамина.

Следует отметить, что, несмотря на появление большого числа новых препаратов с более избирательным действием на обратный захват норадреналина/серотонина, классические антидепрессанты имипрамин и амитриптилин по-прежнему широко используются в лечении депрессивных состояний, представляя собой своего рода «золотой стандарт».

Главным отличием «классических» трициклических антидепрессантов (ТЦА) является относительно широкий нейрхимический профиль, т.е. способность воздействовать не только на захват моноаминов, но и на центральные и периферические холинорецепторы мускаринового типа, β -адрено- и гистаминовые рецепторы. С этим свойством связано большинство побочных эффектов антидепрессантов (седативный эффект, ортостатическая гипотензия, аритмогенное действие, кардиотоксичность, нарушение аккомодации, дизурические расстройства и др.). Антидепрессанты II поколения, к числу которых относятся селективные ингибиторы захвата моноаминов, обладают более узким нейрхимическим профилем, не проявляют аффинитета к большинству рецепторов и в связи с этим лучше переносятся, у них меньше выражены отмеченные выше побочные эффекты. Вместе с тем, как показали широкие клинические исследования, новые антидепрессанты по терапевтической эффективности, как правило, не превосходят своих классических предшественников первой генерации.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Существуют 2 типа моноаминоксидаз (МАО) — А и В. Субстраты, окисляемые МАО типа А — норадреналин, серотонин, а для МАО типа В — фенилэтиламин. Оба типа фермента окисляют тирамин. Для развития антидепрессивного эффекта необходима блокада МАО типа А. Ингибиторы МАО могут усиливать эффекты сосудосуживающих моноаминов (тирамина, фенилэтиламина), содержащихся в некоторых пищевых продуктах (сыр, сливки, кофе, пиво, вино). В обычных условиях эти амины разлагаются под влиянием МАО, содержащейся в тонком кишечнике и печени. При угнетении активности фермента может проявляться сосудосуживающее действие этих соединений. В клинике используются селективные (блокаторы МАО типа А) и неселективные (угнетающие оба вида фермента) ингибиторы МАО.

Первым препаратом из группы неселективных ингибиторов МАО было производное гидразина **ниаламид**. Он имел ограниченное применение для лечения депрессивных состояний, сочетающихся с заторможенностью, при невралгиях и других болевых синдромах. Побочные эффекты — беспокойство, головная боль, сухость во рту, гипотония. Наиболее выраженным побочным эффектом у неселективных ингибиторов МАО является так называемый «сырный синдром» — адреномиметические эффекты, возникающие при употреблении пищевых продуктов, содержащих тирамин (сыр, бананы, кофе) — повышение артериального давления, аритмия и обострение симптомов ишемической болезни сердца. Использование противотуберкулезных средств — производных гидразина также может приводить к развитию отдельных проявлений сырного синдрома.

К более современным препаратам этой группы относятся **фенелзин** и **транилципромин** (производные амфетамина). Антидепрессивный эффект развивается несколько быстрее, чем при использовании ниаламида. «Сырный синдром» при их использовании несколько менее выражен, однако их не рекомендуется сочетать с адреномиметическими средствами. Неселективные ингибиторы МАО, угнетая ферментные системы печени, участвующие в метаболизме лекарственных веществ, удлиняют и усиливают действие многих препаратов (барбитуратов, транквилизаторов, гипотензивных средств), а также алкоголя. Вследствие этого во избежание непредвиденного патологического опьянения следует предупреждать больных о невозможности приема алкоголя. Ниаламид и другие неселективные ингибиторы МАО не следует назначать одновременно с трициклическими антидепрессантами, которые увеличивают выход катехоламинов из нервных окончаний; необходима диета с исключением тираминсодержащих продуктов.

Более перспективными являются обратимые, селективные ингибиторы МАО типа А, например моклобемид и родственное ему средство бефол. Они обладают психоэнергизирующим действием, способностью купировать расстройства, резистентные к предшествующему лечению, не обладают холинолитическими и кардиотоксическими свойствами, не усиливают действие прессорных аминов пищи. Могут сочетаться с нейролептиками, транквилизаторами и трициклическими антидепрессантами. Их достоинствами является быстрота наступления терапевтического эффекта (на 2–3-й день), возможность в связи с небольшими побочными эффектами использовать у пожилых и ослабленных больных, а также амбулаторно. Способностью избирательно блокировать МАО типа А обладает четырехциклический антидепрессант пиразидол. Этот препарат также блокирует обратный захват норадреналина и других моноаминов. Следует учитывать, что селективность ингибирования МАО относительна и зависит от дозы, поэтому следует с осторожностью назначать данные препараты пациентам с ИБС и гипертонической болезнью.

Все ингибиторы МАО (селективные и неселективные) нельзя применять в сочетании с симпатомиметическими веществами (адреналин, эфедрин, фенамин).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Антидепрессанты данной группы являются наиболее широко используемыми в терапии депрессивных расстройств, относятся к препаратам первого ряда. Не уступая или превосходя по эффективности трициклические антидепрессанты, СИОЗС превосходят их по безопасности и отсутствию побочных эффектов. Номенклатура препаратов этого типа действия постоянно увеличивается. Наибольший клинический опыт накоплен при использовании **флуоксетина**, данный препарат наряду с **амитриптилином** является стандартом при оценке эффективности антидепрессантов. Несколько позже в практику были введены **флувоксамин**, **пароксетин**, **циталопрам**, **эсциталопрам**, **сертралин**.

Основным преимуществом указанных препаратов является значительно сниженное холинолитическое действие, что позволяет применять их у более широкого контингента больных. Свое название СИОЗС получили из-за большей селективности в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина (по меньшей мере в 10 раз). Кроме того, СИОЗС имеют незначительное сродство к α_1 -адренорецепторам, М-холинорецепторам, гистаминовым H_1 -рецепторам, что обеспечивает их хорошую переносимость. СИОЗС, в отличие от ТЦА, не обладают способностью к блокированию мед-

ленных натриевых каналов, в связи с чем они более безопасны при передозировке.

Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным, но и противотревожным (анксиолитическим) действием. Поэтому они эффективны при наличии у больных депрессией сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов.

Общим в их молекулярном механизме действия является способность взаимодействовать с пресинаптическими рецепторами серотонина. На 80–95% эти соединения связываются с белками крови, что обуславливает относительно длительное их нахождение в организме.

Флуоксетин — производное феноксипропиламина. Применяется при различных видах депрессий, особенно сопровождающихся страхом. Является одним из популярнейших за рубежом препаратов («Прозак») ввиду малого количества побочных эффектов, низкой дозы и эффективности при однократном приеме в течение суток. Средняя терапевтическая доза — 20 мг/сут, максимальная — 60–80 мг/сут. При пероральном приеме период полувыведения составляет 3 сут, выводится в виде активного метаболита (десметилфлуоксетина) в течение 1 нед. Препарат обладает анорексигенным действием, слабой холинолитической активностью. Его нельзя сочетать с ингибиторами МАО. Ингибиторы МАО могут применяться не ранее чем через 5 нед после отмены флуоксетина. Флуоксетин чрезвычайно широко используется за рубежом в качестве средства, повышающего работоспособность в сочетании с действием, подобным анксиолитическому. Хотя нет указаний на формирование выраженной психической зависимости от данного препарата, имеются отдельные сообщения о возможном повышении частоты суицидных попыток при длительном применении флуоксетина. **Флувоксамин** сильно и специфически ингибирует обратный захват серотонина, относительно мало влияя на захват норадреналина и дофамина. По антидепрессивному действию и показаниям к применению он сходен с имипрамином, амитриптилином и флуоксетином, но лучше переносится ввиду сниженной холинолитической активности.

Широкое применение в последнее время получил **пароксетин**, один из наиболее мощных и селективных ингибиторов захвата серотонина. Препарат вызывает адаптивные изменения в состоянии соматодендритных (тип 5-НТ_{1А}) и терминальных (НТ_{1В/1D}) ауторецепторов серотонина, ингибирует активность NO-синтазы — фермента, катализирующего образование оксида азота. Пароксетин эффективен не только при депрессии, но и при лечении тревожных состояний.

Тразодон оказывает антидепрессивное действие, сочетающееся с анксиолитическим и транквилизирующим эффектами. В малых до-

зах может применяться в качестве анксиолитического средства при невротических и соматических депрессиях. По фармакологическим свойствам и нейрхимическому действию отличается от типичных антидепрессантов: не уменьшает депрессивного влияния резерпина, ослабляет центральные эффекты фенамина и периферическое действие норадреналина; не влияет на нейрональный захват катехоламинов, но избирательно блокирует захват серотонина. Специфической особенностью trazodona является сильное нормализующее влияние на фазовую структуру сна и способность подавлять кошмары при депрессиях и тревожных состояниях. Это влияние реализуется даже в малых дозах препарата не оказывающих заметного антидепрессивного влияния. Поэтому trazodon получил широкое распространение за рубежом в качестве снотворного и седативного препарата при бессоннице (не только депрессивного происхождения), а также как корректор бессонницы и кошмаров при терапии СИОЗС или ТЦА. Специфической особенностью trazodona является также способность улучшать эректильную функцию у мужчин (вплоть до вызывания приапизма — болезненных спонтанных эрекций), не связанная с антидепрессивной активностью и реализующаяся при любом типе функционального (не органического) нарушения эрекции. Trazodon используется для лечения импотенции, эректильной дисфункции, в том числе не связанной с депрессией или тревогой. Начальная доза при приеме внутрь составляет по 50 мг 3 раза в день, а в зависимости от тяжести депрессии до 500 мг в день. Побочное действие выражено слабо и проявляется сонливостью, понижением артериального давления. Препарат не следует назначать с ингибиторами МАО.

Анализ сравнительной эффективности СИОЗС показывает, что новые препараты циталопрам, сертралин на 7–10 дней раньше вызывают наступление клинического улучшения и на 15–25% превосходят флуоксетин, являющийся одним из «золотых стандартов» антидепрессивной терапии.

При различных типах депрессий целесообразно выбирать наиболее адекватный антидепрессант: циталопрам рекомендован для лечения преимущественно тревожных и апато-адинамических; пароксетин — при лечении преимущественно меланхолических депрессий; сертралин — при лечении депрессий с тревожно-фобическими проявлениями; флувоксамин — для лечения меланхолических и тревожных типов депрессий; флуоксетин — для терапии апато-адинамических депрессий.

Побочные эффекты СИОЗС проявляются ажитацией, акатизией, тревогой, инсомнией (чрезмерная стимуляция 5-НТ₂-рецепторов)

и тошнотой, неприятными ощущениями в желудке, диареей, головной болью (чрезмерная стимуляция 5-НТ₃-рецепторов). Незначительная холинолитическая активность отмечается у 40–60% пациентов.

Наиболее опасным, хотя и редким побочным эффектом является развитие серотонинового синдрома при использовании СИОЗС, особенно в случае сочетания их с ингибиторами МАО.

К диагностическим критериям серотонинового синдрома относятся наличие не менее 3 из следующих симптомов:

- изменение психического состояния (спутанность, гипомания);
- миоклонические судороги;
- гиперрефлексия;
- потливость;
- дрожь в теле;
- тремор;
- диарея;
- нарушение координации;
- лихорадка;
- ажитация.

Не рекомендуется одновременное назначение двух препаратов из группы СИОЗС, их сочетание с ингибиторами МАО, кломипрамина, селегилина, бупирона, лития, трамадола, карбамазепина и триптофана.

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСиН)

Механизм действия данных препаратов заключается в избирательном угнетении обратного захвата НА и серотонина нервными окончаниями.

Результаты сравнительных исследований СИОЗС и ТЦА показали, что в ряде случаев трициклические антидепрессанты (амитриптилин и кломипрамин) превосходят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина по клинической эффективности при лечении тяжелых депрессивных состояний. Сочетанное применение трициклического и СИОЗС антидепрессантов вызывало более выраженный лечебный эффект чем изолированное использование СИОЗС (флуоксетина).

Была также выявлена взаимосвязь на рецепторном уровне между адрено- и серотониновыми структурами в ЦНС. Установлено, что в ядрах шва головного мозга на серотонинергических нейронах присутствуют α_1 -адренорецепторы, активация которых норадреналином стимулирует нейрональную активность.

Таким образом, соединения, стимулирующие активность как адрено-, так и серотонинергических структур могли быть перспективными в качестве антидепрессантов. **Венлафаксин** является наиболее изученным препаратом данной группы. Взаимодействует с адрено- и серотониновыми рецепторами. Он по рецепторному профилю близок к ТЦА (амитриптилину), однако имеет значительно сниженную холинолитическую активность. Венлафаксин быстрее других антидепрессантов снижает концентрацию β -адренорецепторов, что способствует ускорению начала лечебного эффекта. В ряде плацебо-контролируемых исследований он показал более высокую эффективность, чем ТЦА, и более быстрое наступление клинического улучшения, чем СИОЗС. Использование венлафаксина может быть оправдано для замещения комбинированной терапии депрессивных расстройств — меланхолической, резистентной и тревожной депрессии. Преимуществом данного препарата является относительно малая токсичность, что позволяет использовать относительно больший диапазон доз, чем при назначении СИОЗС. Венлафаксин хорошо абсорбируется при применении внутрь, достигая пика плазменной концентрации уже через 1–2 ч и метаболизируется в печени посредством изоэнзима 2D6 до основного активного метаболита — О-дезметилвенлафаксина и посредством CYP3A3/4 — до двух неактивных метаболитов. При этом О-дезметилвенлафаксин обладает той же фармакологической пропорцией, что и венлафаксин. В отличие от СИОЗС, 80–95% которых связываются с белками, этот показатель у венлафаксина равен 25%, что объясняет тот факт, что при одинаковой концентрации препаратов в плазме крови уровень свободной активной фракции венлафаксина значительно выше, чем у СИОЗС. Период полувыведения венлафаксина составляет 4–5 ч, а его основного метаболита 10–14 ч, что позволяет назначать препарат дважды в день. Благоприятный профиль лекарственных взаимодействий венлафаксина объясняется его слабой ингибцией большинства печеночных изоферментов. Так, его ингибция CYP2D6 в 7–300 раз меньше, чем СИОЗС, а его взаимодействие с CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19 отсутствует. Милнаципран эффективен в несколько меньших дозах, чем венлафаксин, незначительно проникает через плацентарный барьер.

Дулоксетин — сбалансированный и мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Сбалансированность означает приблизительно одинаковое взаимодействие с транспортными субъединицами, осуществляющими обратный захват указанных медиаторов. Препарат относится к числу антидепрессантов с наиболее сильным сродством (аффинитетом) к транспортным субъединицам серотонина и норадреналина.

По величине аффинитета к транспортным системам, оцениваемым *in vitro* в виде концентрации ЛВ, требующейся для ингибции 50% от максимума мест связывания, определяемых радиолигандным методом, дулоксетин в 3 раза превосходит венлафаксин.

Восстановление с помощью дулоксетина баланса между серотонинергической и норадренергической медиацией играет важнейшую роль в лечении депрессии и боли с учетом роли дисбаланса этих медиаторов в формировании эмоциональных и болевых расстройств. Дулоксетин не обладает эффектом в отношении блокады обратного захвата дофамина и не вступает во взаимодействие с холинергическими и гистаминергическими рецепторами.

Фармакокинетика дулоксетина линейна и зависит от дозы. Максимальная концентрация в плазме достигается через 6 ч, а после приема пищи — через 10 ч. Период полураспада препарата в плазме составляет 12 ч. Дулоксетин метаболизируется в печени посредством изоферментов 2D6 (первичный путь метаболизма) и 1A2 системы цитохрома P-450. Дулоксетин относят к умеренным ингибиторам изофермента 2D6. Более 90% препарата связывается с белками, и это следует учитывать при его совместном назначении с субстанциями, которые могут составить конкуренцию за это связывание. Дулоксетин необходимо с осторожностью сочетать с ТЦА (ингибция 2D6) и антиаритмическими средствами. Дулоксетин не ингибирует изоферменты 1A2 и 3A4, которые опосредуют метаболизм большинства лекарственных препаратов. Поэтому в неврологической практике его применение практически не ограничивает использования других лекарственных средств. Метаболиты дулоксетина неактивны и на 70% выводятся с мочой. Возраст и пол мало влияют на фармакокинетику препарата, в силу чего не требуется коррекции дозировки в зависимости от этих показателей.

Клиническая эффективность дулоксетина в отношении депрессии можно считать вполне изученной, так как проведены плацебо-контролируемые и сравнительные исследования по применению этого препарата у взрослых пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства (в соответствии с критериями DSM-IV). Уже на первой неделе лечения с использованием дулоксетина в дозе 60 мг наблюдалось значимое улучшение самочувствия пациентов по шкале глобального клинического впечатления (CGI) в сравнении с группой плацебо. Уровень депрессии по шкале Гамильтона под влиянием препарата начал достоверно уменьшаться со 2-й недели лечения. По завершении терапии эффект дулоксетина в 1,5 раза превысил эффект плацебо.

Следствие действия дулоксетина — повышение активности поперечно-полосатой мускулатуры. Дулоксетин был разработан для

лечения женщин со стрессовым и смешанным типами недержания мочи. B. Schlenker, C. G. Stief провели исследования по изучению роли дулоксетина при лечении мужского стрессового недержания мочи (SUI) после радикальной простатэктомии или цистэктомии. Начальная доза дулоксетина, как правило, равна терапевтической и составляет 60 мг/сут (однократный прием).

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН)

Характерное свойство этой группы — выраженное стимулирующее действие при отсутствии или малой выраженности седативного действия. СИОЗН превосходят по эффективности СИОЗС, по крайней мере, в подгруппе тяжелых депрессий. Однако пока остается неясным вопрос о том, можно ли считать СИОЗН эквивалентными по силе трициклическим антидепрессантам и антидепрессантам «двойного действия» (СИОЗСиН), или же СИОЗН все же слабее ТЦА и СИОЗСиН. В РФ из данной группы зарегистрирован препарат **ребоксетин**, который может быть использован как в острой фазе, так и для поддерживающей терапии.

Ввиду стимулирующего действия побочными эффектами являются тахикардия, бессонница. Как и другие антидепрессанты, обладает слабой холинолитической активностью, что следует учитывать при наличии глаукомы.

Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия («атипичные») — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НасСА)

Миансерин и мirtазапин — 4-циклические соединения, по структуре напоминающие пиразидол. Они блокируют α_2 -адренорецепторы, локализованные на пресинаптических окончаниях адрено- и серотонинергических нейронов. Рецепторы этого типа осуществляют тормозной контроль высвобождения норадреналина и серотонина, а их блокада ведет к усилению нейротрансмиссии в соответствующих синапсах. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что миансерин вызывает увеличение пресинаптического выброса норадреналина и устраняет эффект клонидина, агониста α_2 -адренорецепторов. Кроме того, препарат угнетает постсинаптические 5-HT₂-серотониновые рецепторы. Характерные побочные эффекты миансерина, такие как ортостатическая гипотензия и седативное действие, связывают с влиянием препарата на α_1 - и H₁-гистаминовые рецепторы мозга.

Миртазапин блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы, угнетающие высвобождение серотонина, в результате чего серотонинергическая нейротрансмиссия изменяется. Он также блокирует постсинаптические 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы, что ведет к модуляции серотонинергической нейротрансмиссии.

Препараты этой группы проявляют анксиолитическое и снотворное действие. Они наиболее эффективны при тревожных депрессиях. Антидепрессивный эффект развивается постепенно, через 1–2 нед лечения.

Ввиду блокирования 5-HT₃-серотониновых рецепторов, со стимуляцией которых связывают появление тошноты и рвоты, при химиотерапии злокачественных опухолей, препараты группы НаССА очень хорошо подходят для терапии депрессий у онкологических больных, получающих химиотерапию. Помимо собственно антидепрессивного эффекта, они уменьшают тошноту и рвоту при проведении химиотерапии.

Благодаря блокированию 5-HT₂ и 5-HT₃-серотониновых рецепторов препараты группы НаССА склонны повышать либидо, улучшать качество оргазма, оказывать растормаживающее влияние на сексуальную активность больных. К сожалению, препараты группы НаССА также не лишены побочных эффектов, связанных с сильной антигистаминной активностью: они обладают выраженной (иногда чрезмерной) седативной активностью, сильно повышают аппетит, склонны давать значительную прибавку массы тела. Иногда наблюдаются яркие цветные сны и даже кошмары, нарушение фазовой структуры сна. Вследствие блокады α_2 -адренорецепторов поджелудочной железы наблюдается значительное повышение секреции инсулина, могущее приводить не только к повышению аппетита и прибавке массы тела, но и к развитию гипогликемических состояний, особенно у больных диабетом 2-го типа.

Как и другие антидепрессанты, препараты группы НаССА могут проявлять слабое холинолитическое действие, не рекомендуется их сочетание с ингибиторами МАО.

При приеме внутрь препараты группы НаССА быстро абсорбируются из ЖКТ, биодоступность составляет 20–50% из-за эффекта «первого прохождения» через биохимически активные ткани (слизистые оболочки кишечника, печень). $C_{\max}$ достигается через 2–4 ч и составляет 6–19 нг/мл плазмы. Равновесная концентрация в крови при ежедневном приеме достигается через 6 дней. Связывание с белками плазмы 80–96%. Метаболизируются в печени путем деметилирования и окисления с последующей конъюгацией метаболитов. $T_{1/2}$ — 21–61 ч (в среднем 32 ч). Выводятся (частично в виде метаболитов) на 70% почками и на 8–28% кишечником.

Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗНД)

Это современная группа антидепрессантов с минимальными побочными эффектами и хорошей переносимостью. Единственным известным сегодня представителем этого класса антидепрессантов является **бупропион**.

Отличительные особенности **бупропиона** — малая вероятность инверсии знака фазы в манию или гипоманию и малая вероятность провокации «быстрого цикла» — меньшая, чем у СИОЗС, и гораздо меньшая, чем у ТЦА или ИМАО и других мощных антидепрессантов. В связи с этим бупропион особенно рекомендуется больным с биполярной депрессией, склонным к инверсии фазы или развитию «быстрого цикла» при лечении различными антидепрессантами. Бупропион обладает способностью уменьшать потребность в никотине и тягу к нему, а также физические и психические проявления никотиновой абстиненции. В связи с этим под названием «**Зибан**» он специально предложен для облегчения отвыкания от табака. Важными особенностями бупропиона являются также выраженное общее стимулирующее и психоэнергизирующее действие (настолько выраженное, что рядом специалистов он ранее классифицировался не как антидепрессант, а как психостимулятор, несмотря на отсутствие наркотических свойств), а также растормаживающее действие на либидо, сексуальную активность и качество оргазма. В связи с растормаживающим действием на либидо бупропион часто применяется как корректор сексуальных побочных эффектов ТЦА, СИОЗС или СИОЗСиН.

Для современной психиатрической практики предложен широкий спектр антидепрессивных средств. Особенностью терапии депрессивных расстройств является необходимость длительного назначения антидепрессантов, с учетом циклического характера психического расстройства. Современные препараты оказывают клинический эффект, как правило, в течение нескольких недель регулярного приема, в связи с чем следует контролировать ход лечения. Во многих случаях депрессия развивается на фоне сопутствующего соматического заболевания, и антидепрессивная терапия, как правило, оказывает положительное влияние на течение основного заболевания, что ярко проявляется на примере сердечно-сосудистой патологии. Уровень смертности у больных, перенесших сосудистую катастрофу и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших инфаркт и не имеющих признаков депрессии. Соответственно необходимо учитывать особенности рецепторного механизма действия каждой группы пре-

паратов, особенно при назначении пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (с осторожностью назначаются средства, влияющие на адренергические структуры). Следует учитывать чрезвычайно значительный диапазон доз у различных препаратов — от единиц до сотен миллиграммов, что весьма важно при назначении пациентам с патологией печени и почек. При прочих равных условиях в подобных ситуациях следует отдавать предпочтение «малодозовым» средствам. Актуальной проблемой остается взаимодействие антидепрессантов с другими лекарственными средствами. Преимуществом в данной ситуации будут обладать средства, мало влияющие на метаболические системы печени (например, венлафаксин) и, в меньшей степени взаимодействующие с белками плазмы крови. Позиции «золотого стандарта» сохраняют трициклические (амитриптилин) и СИОЗС (флуоксетин), эффективные при наиболее тяжелых депрессивных расстройствах. Более современные группы антидепрессантов, в ряде случаев не уступая по активности ТЦА и СИОЗС, могут иметь преимущества в виде сниженного седативного действия, менее выраженных побочных эффектов, удобства сочетания с другими лекарственными средствами, однако, как правило, не превосходят ТЦА и СИОЗС по клинической эффективности.

6.4. Психостимулирующие средства

6.4.1. Общая характеристика

Вещества, которые способны улучшать психическую деятельность как здоровых, так и больных людей, известны под названием психостимуляторы.

Принципиальным различием в механизмах действия этих средств является влияние на нейромедиаторные системы ЦНС. Препараты, повышающие концентрацию нейромедиаторов (в первую очередь норадреналина и дофамина) — психомоторные стимуляторы, оказывают более выраженное стимулирующее действие на физическую и частично умственную работоспособность, способны устранять усталость, сон, голод и жажду. Эти средства часто являются предметом злоупотребления и причиной развития наркоманий. Их номенклатура и применение в медицине ограничены, хотя наркотики этого типа чрезвычайно распространены и представляют собой серьезнейшую медико-социальную проблему.

Другой, гораздо более обширной, группой являются стимуляторы обменных процессов нервной ткани — метаболические стимулято-

ры/ноотропные средства. Наиболее выражен их эффект в период восстановления ЦНС после повреждений, их неконтролируемый прием здоровыми, полноценно питающимися людьми не имеет под собой научной основы. Огромное количество различных метаболитов, аминокислот, пищевых продуктов рекламируется как средства «против усталости», «для улучшения работы мозга», однако следует иметь в виду, что подавляющее большинство из них относится к группе биологически активных добавок (БАД) и не имеет достоверных доказательств эффективности. Представляется неправомерным их назначение, как наносящее ущерб авторитету врача, здоровью и финансовому состоянию пациента.

Только единичные соединения этой группы зарегистрированы как медицинские препараты (в том числе производные ГАМК — пирацетам, аминалон и др), причем их эффект наиболее выражен при сочетании с другими психотропными средствами. Фрагменты гипоталамических гормонов (АКТГ 4-10, лизин-вазопрессин) стимулируют мнестические функции в очень малых дозах (тысячные доли миллиграмма). На основе АКТГ 4-10 создан отечественный препарат «СЕМАКС», улучшающий процессы обучения и запоминания.

6.4.2. Классификация и основные представители психостимуляторов

К психостимуляторам относятся:

- производные ксантина (кофеин);
- производные фенилалкиламина (фенамин, первитин);
- производные фенилалкилпиперидина (меридил, пиридрол);
- производные фенилалкилсиднонимина (сиднокарб, сиднофен).

Кофеин является 3,7-триметилксантином, стимулирует ЦНС, усиливает работу почек, сердца, скелетных мышц. Механизм действия кофеина связан с блокированием $A_1(P_1)$ рецепторов аденозина — одного из тормозных медиаторов, что приводит к стимуляции ЦНС. В высоких дозах метилксантины непосредственно блокируют фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ в ЦНС и на периферии, чем и опосредуется миорелаксирующий и психостимулирующий эффекты. Основным метаболитом кофеина параксантин (1,7-диметилксантин) способен связываться с D_1 -рецепторами дофамина, стимулируя активность дофаминергических систем, оказывающую психоэнергизующее действие. В некоторых случаях кофеин способен вызвать парадоксальную реакцию — угнетение ЦНС.

Кофеин способен суживать сосуды мозговых оболочек и тем самым снижать проявления головной боли и мигрени. Имеется значительное

число комбинированных анальгетических и «противопростудных» средств, содержащих кофеин — «цитрамон», «кофетамин» и др. Собственно кофеин выпускается в виде кофеина бензоата и может быть использован как тонизирующее средство, при гипотензии и астенических состояниях.

Синтетический кофеин входит как добавка в растворимый кофе, в некоторые «средства для похудения». Индивидуальная чувствительность либо употребление высоких доз могут вызвать проявления аритмии и гипертензивных реакций.

Кофеин не относится к наркотическим средствам, однако высокодозовые препараты на его основе не следует назначать пациентам с сердечно-сосудистой патологией.

Наиболее сильным психостимулирующим действием обладают соединения из группы фенилалкиламинов (**амфетамины**). По механизму действия они относятся к непрямым адрено- и дофаминомimetикам, высвобождающим эти медиаторы из нервных окончаний. Сходным действием обладает кокаин.

Амфетамин (в СССР производился под названием «Фенамин») — рацемат D- и L-изомеров фенилизопропиламина. Психостимулирующей активностью обладает только его D-изомер — декседрин, в значительной мере лишенный побочных эффектов фенамина (кардиотоксического и психотического). Психостимулирующий эффект амфетамина связан с усилением им высвобождения дофамина и норадреналина, что приводит к активации ЦНС. Как и другие фенилалкиламины увеличивает физическую работоспособность, снижает аппетит, устраняет сон. Умственную работоспособность по объективным данным он не стимулирует, хотя пациенты субъективно отмечают ее подъем, улучшение настроения. Препарат противопоказан лицам, чья деятельность связана с необходимостью быстрого решения сложных задач — операторам, летчикам. Амфетамины вызывают физическую и психическую зависимость, толерантность (средняя терапевтическая доза 10–20 мг, а у наркоманов достигает нескольких граммов). Амфетамины относятся к одной из опаснейших групп наркотиков.

При хроническом употреблении непрямых адреномиметиков — амфетаминов и кокаина характерно поражение ЦНС (психозы, агрессивность) и сердечно-сосудистой системы, сходное с ишемической болезнью сердца.

В основе возбуждающего действия на мозг большой группы психостимуляторов (фенамин, первитин, меридил и др.) лежит их способность менять функцию катехоламинергических синапсов. Вызываемая ими поведенческая активация не развивается на фоне

альфа-метилтирозина — ингибитора тирозингидроксилазы — одного из ключевых ферментов синтеза катехоламинов.

Напротив, предварительное использование ингибиторов МАО усиливает их действие на ЦНС. Психостимуляторы также изменяют серотонинергическую передачу, модифицируют холин- и ГАМКергические эффекты.

Однако влияние на катехоламинергические процессы является главной причиной психостимулирующего эффекта указанных соединений, объединяемых по характеру синаптического действия понятием «симпатомиметические психостимуляторы».

Из указанных средств в настоящее время используется только **эфедрин**, в основном как средство от ринита (за счет местного сосудосуживающего действия на слизистые оболочки). Эфедринсодержащие средства могут использоваться в немедицинских целях.

В поисках препаратов с более избирательным центральным действием создано большое число аналогов фенилалкиламинов. Известны **меридил**, **пиридрол**, **сиднокарб** и **сиднофен**. В отличие от фенамина они лишены аминогруппы. Атом азота у пиридрола и меридила, соответствующий азоту аминогруппы у фенамина, является частью гетероциклического кольца пиперидина, а у сиднокарба и сиднофена — сиднонимина. Обладая, по сравнению с фенамином, более слабым психостимулирующим действием, меридил и пиридрол лишены периферических адреномиметических свойств. Они не влияют на артериальное давление и работу сердца. Сиднокарб и сиднофен обладают психостимулирующим действием. Периферические адреномиметические эффекты выражены слабо. Часто развивается умеренное повышение артериального давления. Замена аминогруппы циклической структурой сиднонимина привела к исчезновению способности вызывать эйфорию и двигательное возбуждение. Пиперидиновые и сиднониминовые аналоги фенилалкиламинов более избирательно действуют на ЦНС и менее токсичны, чем фенамин.

В России в настоящее время клиническое использование находят препараты **сиднокарб** и **мезокарб**. Они применяются при сенестоипохондрических расстройствах, оказывая в таких ситуациях успокаивающее и антидепрессивное действие а также применяются для повышения работоспособности в экстренных ситуациях.

За рубежом известен родственный амфетаминам препарат **риталин** для повышения внимания и лечения нарушений поведения у детей.

Стимуляторы, влияющие на адрено- и дофаминергические структуры имеют ограниченное применение, однако их производные являются опасными наркотическими средствами. Лечение депрессивных состояний и повышенной утомляемости предпочтительнее проводить с помощью современных антидепрессивных средств. Метаболические стимуляторы, в том числе производные ГАМК, наиболее эффективны в составе комбинированной терапии, их клиническая эффективность в качестве монотерапии требует дополнительных исследований и не всегда оправдана. Перспективным направлением является создание высокоспецифичных регуляторов мнестических функций на основе изучения механизмов формирования памяти и поведенческих реакций.

Глава 7

Биохимическая фармакология антагонистов кальция (блокаторов кальциевого канала)

7.1. Общая характеристика

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) — класс широко используемых в медицине лекарственных препаратов, в основном для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Их выделяют в самостоятельную группу как β -адреноблокаторы, несмотря на то, что преобладающим эффектом антагонистов кальция является сосудорасширяющее действие, на основании которого их можно отнести к **периферическим вазодилаторам**.

Блокируя кальциевые каналы определенного типа (L-типа), антагонисты кальция в первую очередь регулируют сократительные процессы в миоцитах сосудистой стенки и кардиомиоцитах, где преобладают рецепторы данного типа. К их действию мало чувствительны нейроны и клетки секреторных желез (в них преобладают кальциевые каналы T- и N-типа), а также поперечно-полосатые скелетные мышцы, сократительная активность которых в основном зависит от внутриклеточных запасов кальция, а не его трансмембранного транспорта.

Исходя из химической структуры, антагонисты кальция подразделяют на несколько групп, а исходя из времени появления, эффективности, безопасности и фармакокинетических параметров — на несколько поколений.

К первому поколению препаратов относят обычные (непродолжительные) таблетки и капсулы нифедипина, дилтиазема и верапамила, к третьему, и на сегодняшний день последнему, поколению принадлежат амлодипин и лацидипин. Все остальные соединения, включая

новые лекарственные формы препаратов первого поколения, являются препаратами второго поколения.

Классификация антагонистов кальция по химическому строению

1. Дигидропиридины (нифедипин, нифедипин SR/GITS, фелодипин ER, никардипин SR, бенидипин, фелодипин, исрадипин, манидипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, амлодипин, лацидипин).

2. Бензотиазепины (дилтиазем, дилтиазем SR).

3. Фенилалкиламины (верапамил, верапамл SR).

4. Дифенилпиперазины (циннаризин).

Механизм действия. Независимо от особенностей строения сократительного аппарата сердечных и гладкомышечных клеток сосудов (последние, в отличие от кардиомиоцитов, не содержат тропонина) в механизме сократительной активности сердца и гладких мышц периферических сосудов ведущую роль играют ионы кальция (Ca^{2+}). Кроме того, от ионов кальция зависит активность клеток проводящей системы сердца, включая синоатриальный и атриовентрикулярный узлы.

Процесс сокращения в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках начинается с деполяризации, которая приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, к входу дополнительного количества ионов Ca^{2+} внутрь клетки и инициации сокращения.

Соответственно подавление входа ионов Ca^{2+} в клетки сердца и сосудов вызывает снижение сократительной активности сердца и вазодилатацию, а в клетки проводящей системы сердца — ее угнетение (снижаются частота водителя ритма синусового узла и скорость проведения в атриовентрикулярном узле) и развитие отрицательного хронотропного эффекта.

Именно таким эффектом обладают так называемые антагонисты кальциевых каналов (блокаторы кальциевых каналов).

Они блокируют в первую очередь кальциевые каналы L-типа, преобладающие в сердце и гладких мышцах. Действуют с внутренней стороны клеточной мембраны (основным местом связывания антагонистов кальция является α_{1C} -субъединица кальциевых каналов). Более эффективно они связываются с каналами деполяризованной мембраны.

Антагонисты кальция отличаются по особенностям взаимодействия с кальциевыми каналами. В отличие от бензотиазепинов, обладающих промежуточными свойствами, дигидропиридины в основном

связываются с неактивированными каналами, а фенилалкиламины (верапамил) с каналами, находящимися в открытом состоянии.

С данным обстоятельством связана селективность влияния дигидропиридинов и производных фенилалкиламинов на мембраны гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, которая зависит от величины отрицательного мембранного потенциала. Чем он меньше, тем больше инактивированы кальциевые каналы. Поэтому дигидропиридины, в отличие от фенилалкиламинов, в первую очередь влияют на гладкомышечные клетки сосудов, имеющие меньший отрицательный мембранный потенциал, чем кардиомиоциты.

При связывании антагонистов кальция с кальциевым каналом время его нахождения в открытом состоянии сокращается, существенно снижается трансмембранный кальциевый ток, что приводит к расслаблению сосудистой стенки, снижению сократительной активности сердца, угнетению активности проводящей системы сердца, уменьшению частоты сердечных сокращений.

7.2. Фармакологические эффекты антагонистов кальция

Основными клинически значимыми фармакологическими эффектами антагонистов кальция, определяющими области их практического использования, являются:

- вазодилатирующее действие на коронарные, мозговые и периферические сосуды;
- уменьшение сократительной активности миокарда;
- антиаритмическое действие.

Кроме того, антагонисты кальция обладают органопротективной (кардио- и нефропротективной) и антиатерогенной (замедляют прогрессирование атеросклероза) активностью.

Один из клинически значимых эффектов антагонистов кальция — **антиангинальный**, который связан как с их прямым влиянием на сердце и коронарные сосуды, так и с влиянием на периферические сосуды. В результате снижения сократительной активности сердца и расширения коронарных сосудов уменьшается потребность миокарда в кислороде и увеличивается его доставка к миокарду. Вазодилатация периферических артерий уменьшает артериальное давление (АД) и снижает периферическое сопротивление, уменьшая таким образом постнагрузку на сердце. В результате сердце начинает работать в облегченном режиме, его потребность в кислороде снижается.

Гипотензивное действие антагонистов кальция связано с вазодилатирующим действием на периферические сосуды.

Антагонисты кальция расширяют артериальные сосуды мозга, сердца, почек, печени, мезентериальные и другие и практически не влияют на венозные сосуды.

Одно из следствий вазодилатирующего эффекта — усиление диуреза, в основе которого лежат расслабление почечных сосудов, уменьшение почечного сосудистого сопротивления и усиление кровотока в почках. Антагонисты кальция расширяют преимущественно афферентные артериолы клубочков, что обеспечивает эффективность фильтрационных процессов. Усиление почечного кровотока сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации и повышенным выделением ионов натрия. Это в свою очередь приводит к повышенному выделению жидкости из организма и уменьшению объема циркулирующей крови, что усиливает гипотензивное действие препаратов. При передозировке антагонистов кальция, сопровождающейся выраженной вазодилатацией, может происходить ухудшение состояния почек с задержкой натрия и воды в организме.

Свой вклад в развитие гипотензивного эффекта могло бы вносить и уменьшение сократительной активности миокарда под влиянием антагонистов кальция, которое для отдельных препаратов чаще нейтрализуется за счет повышения тонуса симпатической нервной системы и повышения содержания катехоламинов в крови на фоне выраженной вазодилатации.

В отличие от экспериментов *in vitro*, в которых все антагонисты кальция оказывают вазодилатирующее, отрицательное инотропное действие и угнетающее влияние на проводящую систему сердца, при введении антагонистов кальция в организм характер их действия может претерпевать существенные изменения. Так, если производное дигидропиридина нифедипин увеличивает ЧСС, то производное фенилалкиламина верапамил, наоборот, ее уменьшает.

Данный эффект нифедипина и в меньшей степени других производных дигидропиридина связан с рефлекторным повышением активности симпатико-адреналовой системы в ответ на вызываемую ими выраженную вазодилатацию, которая нейтрализует или даже перекрывает угнетающее влияние антагонистов кальция на сократительную активность и проводящую систему сердца.

Препараты с медленным развитием вазодилатирующего эффекта, сохраняющие постоянную концентрацию в крови на протяжении длительного времени, слабо повышают активность симпатико-адреналовой системы, что нивелирует их отрицательный инотропный эффект в организме.

Антиаритмическое действие отдельных антагонистов кальция связано с их способностью подавлять активность синоатриального и атриовентрикулярного узлов, которая активируется входящим кальциевым током.

Избыточное накопление ионов кальция в клетках, как известно, лежит в основе патогенеза ряда ишемических сердечных-сосудистых и почечных заболеваний. Благодаря способности уменьшать концентрацию кальция в клетках антагонисты кальция могут оказывать кардио- и нефропротекторное действие, а также улучшать состояние гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Антиатерогенное действие антагонистов кальция — следствие их ингибирующего влияния на различные звенья атеросклеротического процесса — депонирование эфиров холестерина, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, синтез коллагена, высвобождение факторов роста, адгезию моноцитов, агрегацию тромбоцитов, перекисное окисление липидов и др.

Несмотря на общий механизм действия (блокада кальциевых каналов), спектр фармакологической активности отдельных антагонистов кальция отличается друг от друга, что во многом обусловлено различной чувствительностью к ним отдельных тканевых структур. Антагонисты кальция отличаются друг от друга по избирательности влияния на сосуды, проводящую систему сердца и его сократительную активность.

Так, производные дигидропиридина оказывают более выраженное действие на тонус артерий, чем на сократительную функцию миокарда. Отдельные производные дигидропиридина более чувствительны к коронарным сосудам (нисолдипин), другие к мозговым сосудам (нимодипин). По сравнению с другими производными дигидропиридина нитрендипин, а особенно нифедипин оказывают более слабое влияние на гладкую мускулатуру сосудов. На проводящую систему сердца производные дигидропиридина практически не влияют.

Производные бензотиазепина и фенилалкиламина на тонус сосудов, сократительную активность миокарда и проводящую систему сердца влияют примерно в одинаковой степени. Их действие на гладкомышечные клетки сосудов значительно слабее, чем у производных дигидропиридина. Вазодилатирующее действие верапамила несколько больше, чем у дилтиазема. По сравнению с дилтиаземом верапамил обладает большей антиаритмической активностью, оказывая отрицательное хронотропное и дромотропное действие.

Производное дифенилпиперазина циннаризин, оказывая преимущественное влияние на тонус мозговых артерий, увеличивает кровоток

по мозговым артериям. Производное дигидропиридина нимодипин за счет выраженной липофильности хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер, обладает высоким сродством к мозговым сосудам и может применяться при ишемических повреждениях мозга.

7.3. Фармакокинетика

Существуют лекарственные формы антагонистов кальция для энтерального и парентерального приема.

Большинство антагонистов кальция хорошо всасывается из ЖКТ и в последующем подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень.

Препараты короткого типа действия (верапамил, нифедипин, дилтиазем) требуют 3–4-кратного приема в течение суток, что приводит к колебаниям вазодилатирующего и гипотензивного эффектов. Лекарственные формы с замедленным высвобождением лекарственного вещества обеспечивают стабильность плазменной концентрации и увеличивают продолжительность действия препарата.

Амлодипин, в настоящее время наиболее широко назначаемый антагонист кальция в мире при артериальной гипертензии и стенокардии, всасывается медленно. Для него характерны высокая биодоступность и самый большой из всех антагонистов кальция $T_{1/2}$ (36 ч), что обеспечивает длительный эффект.

7.4. Особенности клинического применения антагонистов кальция

Ишемическая болезнь сердца (ИБС). На сегодняшний день антагонисты кальция наряду с нитратами и β -адреноблокаторами составляют три основные группы антиангинальных препаратов.

Антагонисты кальция используют как для профилактики, так и для лечения ИБС.

Профилактика ИБС. Результаты последних метаанализов, в которых в сравнительном плане оценивалось влияние антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на риск развития ИБС у больных с артериальной гипертензией, свидетельствуют, что по сравнению с плацебо оба препарата приблизительно одинаково снижают этот риск — на 22 и 20% соответственно. Не выявлено преимуществ какого-либо класса препаратов в предупреждении острого инфаркта миокарда и смерти от ИБС.

Таким образом, антагонисты кальция также эффективно защищают организм от развития ИБС, как и ингибиторы АПФ.

Лечение ИБС. Среди антагонистов кальция осторожности требует использование короткодействующего нифедипина (коринфар, финегидин).

Применение нифедипина с быстрым высвобождением действующего вещества (например, при сублингвальном приеме) может вызвать быструю вазодилатацию с последующим неконтролируемым снижением АД, что в свою очередь приводит к рефлекторной активации симпатико-адреналовой системы. Повышение ее активности в данном случае оказывает неблагоприятное влияние на сердце, так как при этом увеличиваются потребность миокарда в кислороде и нарастает склонность к аритмиям.

Кроме того, длительный прием нифедипина короткого действия увеличивает относительный риск смертности по сравнению с больными, длительно лечившимися β -адреноблокаторами, верапамилом, дилтиаземом и ингибиторами АПФ.

Поэтому в настоящее время не рекомендуется использование антагонистов кальция короткого типа действия при любой форме стенокардии.

В крайнем случае нифедипин короткого действия можно использовать только в небольших дозах или в комбинации с β -адреноблокаторами.

В то же время данные недавних метаанализов (CAMELOT, VALUE) свидетельствуют не просто о безопасности антагонистов кальция последнего поколения (амлодипин) у больных с ИБС на фоне нормального исходного АД, но и о несомненной пользе от их приема. Более того, при исследовании влияния отдельных препаратов на объем атеросклеротической бляшки под влиянием антагониста кальция амлодипина отмечена тенденция к меньшему прогрессированию атеросклеротической бляшки у пациентов с исходным систолическим АД выше среднего значения по сравнению с группой плацебо.

Выбор для лечения ИБС у больных с сопутствующими заболеваниями конкретных антагонистов кальция зависит от особенностей их фармакологической активности.

Так как дилтиазем и верапамил уменьшают как частоту сердечных сокращений, так и сократительную функцию сердца, их не следует назначать пациентам с атриовентрикулярной блокадой или сердечной недостаточностью.

Преимуществом антагонистов кальция по сравнению с β -адреноблокаторами является их безопасное применение у больных ИБС с такими сопутствующими заболеваниями, как бронхиальная

астма, сахарный диабет, высокий уровень холестерина крови и другие, в развитии которых влияние на свойства β -адренорецепторов и вызываемые ими функционально-метаболические изменения играет существенную роль.

Антагонисты кальция, в частности, недигидропиридиновые препараты, показаны больным со спонтанной стенокардией, при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов и при развитии ранней постинфарктной стенокардии (РПС) у больных, получавших β -адреноблокаторы в адекватных дозах в рамках лечения инфаркта миокарда. Больным с РПС назначают дилтиазем (60–120 мг 2–3 р/сут) или верапамил (40–80 мг 3 р/сут).

В то же время, учитывая, что амлодипин и новые производные нифедипина могут незначительно увеличивать частоту сердечных сокращений, для лечения ИБС их следует применять с β -адреноблокаторами.

Гипертоническая болезнь. В настоящее время антагонисты кальция наряду с диуретиками, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II отнесены к основным классам антигипертензивных препаратов.

При гипертонической болезни антагонисты кальция оказывают благоприятное влияние на течение основного заболевания и предупреждают сердечно-сосудистые осложнения. Кроме того, имеются данные, что они могут замедлять прогрессирование атеросклероза.

Прием антагонистов кальция приводит к снижению повышенного при гипертензии АД.

В отличие от диуретиков и β -адреноблокаторов гипотензивное действие антагонистов кальция в максимальной степени развивается сразу при первом введении, что сокращает время для оценки эффективности гипотензивного действия и подбора оптимальных доз.

В сравнительных исследованиях показано, что они, как и ингибиторы АПФ, снижают риск развития основных сердечно-сосудистых осложнений при гипертензии по сравнению с плацебо. При этом по частоте развития сердечно-сосудистой смертности антагонисты кальция, как и ингибиторы АПФ, не отличаются от стандартных антигипертензивных препаратов — тиазидных диуретиков и/или β -адреноблокаторов.

В исследовании ASCOT антагонисты кальция (амлодипин) продемонстрировали явное преимущество как в сочетании, так и без сочетания с ингибитором АПФ (периндоприл) по сравнению с традиционными антигипертензивными средствами в отношении профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений при гипертензии.

В отношении риска развития сахарного диабета при антигипертензивной терапии, по данным метаанализа, антагонисты кальция

занимают промежуточное положение между β -блокаторами и/или тиазидными диуретиками (высокая степень риска) и ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (низкая степень риска).

Разработанные на основании ряда последних клинических исследований рекомендации ОНК7 (2003) в клинических ситуациях высокого риска при гипертензии предлагают использование антагонистов кальция в качестве препарата выбора при высоком риске развития ИБС и сахарном диабете.

Инсульт. Антагонисты кальция являются эффективными препаратами для профилактики инсульта при повышенном АД.

Согласно результатам метаанализа BPLTTC, антагонисты кальция снижают риск развития инсульта на 38% по сравнению с плацебо. Более того, по результатам метаанализов BPLTTC, NICE и ряда других исследований, выявлена тенденция, что антагонисты кальция эффективнее предупреждают инсульт по сравнению с традиционной терапией и ингибиторами АПФ. Отдельные антагонисты кальция (циннаризин, нимодипин и др.) высокоизбирательны в отношении мозговых сосудов, они могут усиливать мозговой кровоток и снижать сопротивление мозговых сосудов без сопутствующего изменения общего сосудистого сопротивления, сердечного выброса и АД. Их применяют как профилактическое и лечебное средство при ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Аритмии. Дигидропиридины (нифедипин и др.), которые действуют в основном на сосуды, а не на сердце, обладают слабой антиаритмической активностью. Наиболее широко при аритмиях применяют верапамил и дилтиазем (в основном при суправентрикулярных аритмиях).

Сердечная недостаточность. Данные метаанализа свидетельствуют, что в отличие от ингибиторов АПФ или традиционной терапии антагонисты кальция не имеют особых преимуществ в отношении профилактики сердечной недостаточности как события, вызвавшего смерть или ставшего причиной госпитализации. Имеются данные об увеличении опасности развития застойной сердечной недостаточности при использовании антагонистов кальция, что может быть следствием уменьшения сократительной активности сердца под их влиянием.

Противопоказания к применению. Антагонисты кальция не рекомендуются применять при сердечной недостаточности, при нарушениях атриовентрикулярной проводимости.

Побочные эффекты антагонистов кальция. В настоящее время не выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов у антагонистов

кальция, за исключением нифедипина короткого действия, способного повышать риск развития инфаркта миокарда.

Отдельные побочные эффекты, характерные для группы периферических вазодилататоров (тахикардия, задержка натрия и воды в организме и др.) или β -блокаторов (влияние на функционально-метаболические процессы в органах, где локализованы β -адренорецепторы, синдром отмены и др.), не свойственны большинству антагонистов кальция.

В основном побочные эффекты антагонистов кальция являются следствием их выраженного гипотензивного действия, что приводит к рефлекторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем.

Кроме того, блокада кальциевых каналов в миоцитах других органов может изменять тонус гладких мышц пищевода, кишечника, бронхов, матки. Побочные эффекты, связанные с блокадой кальциевых каналов гладкомышечных клеток органов, не относящихся к сердечно-сосудистой системе, в большей степени характерны для производных фенилалкиламинов (верапамил) и в меньшей степени производных дигидропиридина.

При приеме антагонистов кальция возможны следующие побочные эффекты, связанные с их периферическим вазодилатирующим действием, — отечность голеней, головокружение, головная боль, гиперемия кожных покровов лица и шеи, артериальная гипотензия, сердцебиение; с нарушением проводимости — брадикардия, атрио-вентрикулярные блокады; с желудочно-кишечными расстройствами — склонность к запорам, из-за которых возникает необходимость отменять назначение этих препаратов, особенно у пожилых людей.

Глава 8

Биохимическая фармакология сердечных гликозидов

8.1. Общая характеристика

Сердечные гликозиды (СГ) — вещества растительного происхождения или их полусинтетические производные, обладающие выраженным кардиотропным действием.

Препараты сердечных гликозидов применяются для лечения больных с сердечно-сосудистой недостаточностью свыше двухсот лет.

В медицине в настоящее время используют препараты, содержащиеся в различных видах наперстянки (дигоксин и др.) и тропических лиан (строфантин К). Кроме этих гликозидов применяют препараты ландыша конваллятоксин и конваллязид (конваллятоксин + глюкоза), коргликон. Обычно назначают не отдельные гликозиды, а настойку и экстракт ландыша.

На основании физико-химических и фармакологических свойств СГ подразделяются на 3 основные группы: СГ длительного действия с выраженными кумулятивными свойствами; СГ средней продолжительности действия; СГ непродолжительного действия.

Гликозиды длительного действия с выраженными кумулятивными свойствами. Примером является дигитоксин. Вводят эти гликозиды только перорально. Они оказывают медленно развивающееся, но продолжительное действие на сердце. Длительность действия СГ, их кумуляция в организме во многом зависят от характерной для данной группы препаратов так называемой энтерогепатической циркуляции. В силу высокой липофильности СГ данной группы быстро и почти полностью всасываются из кишечника (90–97% от введенной дозы) в кровь и, практически не подвергаясь метаболизму, проходят через печень. После кардиотропного действия СГ с током крови вновь

попадают в печень, откуда с желчью выделяются в просвет кишечника и опять почти полностью всасываются в кровь (90–97%).

Образуется своеобразный замкнутый круг непрерывной циркуляции СГ: кишечник–кровь–печень–желчь–кишечник–кровь..., в ходе которого липофильные СГ остаются в организме и могут циркулировать в нем до 1 месяца. Выводятся они из организма только после предварительного метаболизма и превращения в соединения, лучше растворимые в воде, чем исходные молекулы. Так, в печени небольшая часть дигитоксина подвергается гидроксилированию путем присоединения гидроксила к 12 углеродному атому стероидного скелета и превращается в дигоксин — соединение, лучше растворимое в воде, которое и выводится из организма. Однако реакция гидроксилирования идет медленно, что и обеспечивает дигитоксину длительное пребывание в организме. За 1 месяц выводится около 80% от введенной дозы.

Гликозиды средней продолжительности действия. Эти препараты (например дигоксин, изоланид) приблизительно одинаково растворимы в воде и липидах. Их вводят через ЖКТ либо внутривенно. В зависимости от пути введения эффекты могут развиваться быстро (внутривенное введение) или относительно медленно (ЖКТ). Из всех СГ именно дигоксин в настоящее время наиболее широко применяется в медицине.

Гликозиды непродолжительного действия. Это водорастворимые СГ (например, строфантин, конваллятоксин). Дают быстроразвивающийся, но непродолжительный эффект. Вводят их только внутривенно. Из кишечника они практически не всасываются (всасывание 3–5% от введенной дозы). Обладают слабыми кумулятивными свойствами.

8.2. Фармакологические эффекты сердечных гликозидов

Сердце. СГ обладают многосторонним влиянием на сердце, характер и выраженность которого носит дозозависимый характер.

Среди основных эффектов СГ на сердце можно выделить:

- *Инотропный эффект.* Положительный инотропный эффект связан с непосредственным действием СГ на сердечную мышцу. Ударный объем и минутный объем кровообращения при этом повышаются.
- *Хронотропный эффект.* Отрицательный хронотропный эффект в значительной степени связан с изменением тонуса центра блуждающих нервов, так как не наблюдается после атропинизации.

- *Батмотропный эффект* — изменение возбудимости сердечной мышцы. Под влиянием СГ меняется возбудимость узлов сердца: синоатриального, атриовентрикулярного и др. Возможны учащение ритма сердца и развитие аритмий при действии СГ в больших дозах.
- *Дромотропный эффект*. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в снижении проводимости сердечной мышцы, замедлении проведения импульсов по проводящей системе сердца. Особенно сильно тормозится проведение импульсов через атриовентрикулярный узел и по пучку Гисса. В больших дозах может наблюдаться полный предсердно-желудочковый блок.

Другие органы. Помимо сердца СГ влияют на все возбудимые ткани, включая гладкие мышцы и ЦНС. Механизм этих эффектов до конца не изучен, но скорее всего он связан с угнетением в этих тканях активности Na, K-АТФазы. Угнетение сердечными гликозидами Na, K-АТФазы вызывает деполяризацию, что приводит к увеличению спонтанной активности нейронов и гладкомышечных клеток.

Тонус сосудов. Повышение уровня внутриклеточного кальция под влиянием СГ также повышает сократительную активность гладкомышечных клеток, в том числе сосудистой стенки. Данный эффект может быть, например, при быстром внутривенном введении дигоксина. Однако за счет угнетения препаратами наперстянки активности симпатической нервной системы в конечном итоге гликозиды обычно не повышают, а снижают тонус периферических сосудов и периферическое сосудистое сопротивление.

Влияние сердечных гликозидов на ЦНС. Липофильные СГ легко проникают через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где связываются с Na, K-АТФазой мембран нейронов и их аксонов, изменяя их свойства. Показано, что в мозге сродство мембранной Na, K-АТФазы к СГ даже выше, чем в сердце. Взаимодействуя с нервными окончаниями, гликозиды облегчают высвобождение ацетилхолина, норадреналина, дофамина, пуринов и серотонина из пресинаптических окончаний и таким образом модифицируют эффекты нейрональной регуляции.

Нейротропное действие СГ проявляется в повышении активности (в том числе рефлекторной) центра блуждающих нервов, в способности СГ (дигоксин) подавлять активность эпилептогенных очагов в мозге и судороги, вызванные коразолом, бемебридом или электрошоком, что может найти применение в лечении эпилепсии.

Успокаивающее действие таблеток Бехтерева может быть связано с наличием в их составе горичцвета весеннего.

Нейротропная активность СГ проявляется и в относительно редком развитии под их влиянием головной боли, дезориентации, галлюцинаций, нарушений зрения (нарушения цветоощущения).

Желудочно-кишечный тракт. СГ вызывают анорексию, тошноту, рвоту и диарею, причиной которых является как прямое действие СГ на гладкомышечные клетки ЖКТ, так и центральное стимулирующее действие на активность рецепторов пусковой зоны (trigger zone) рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка.

Почки. СГ за счет улучшения кровоснабжения почек обычно увеличивают мочеотделение. СГ снижают реабсорбцию натрия в почках, увеличивают выделение натрия с мочой, что также приводит к усилению диуреза. В результате при применении СГ уменьшаются отеки.

Мышцы. СГ могут вызывать мышечную слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, обусловленные блокадой Na^+ , K^+ -АТФазы скелетных мышц.

8.3. Механизмы действия сердечных гликозидов

Основной кардиальный эффект СГ — повышение сократительной активности сердца (положительный инотропный эффект), тесно связанное с увеличением содержания ионов Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов.

Наиболее известной гипотезой, объясняющей накопление ионов Ca^{2+} при действии СГ выступает так называемая АТФазная гипотеза, которая постулирует, что АТФаза — рецепторный фермент для сердечных гликозидов и передатчик их положительного инотропного эффекта.

В норме локализованная на клеточной мембране (сарколемме) кардиомиоцитов Na^+ , K^+ -АТФаза определяет наличие ионного градиента на уровне клеточной мембраны и мембранный потенциал кардиомиоцитов. Благодаря ее работе обеспечивается выход 3 ионов Na^+ из клетки в обмен на входение 2 ионов K^+ в клетку. За счет этого содержание ионов Na^+ внутри кардиомиоцита значительно ниже, чем снаружи.

В обычных условиях процесс сокращения в сердце развивается при увеличении содержания ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах выше определенного уровня. Повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} начинается во время деполяризации, когда Ca^{2+} входит внутрь клетки вместе с Na^+ . Вошедший через каналы L-типа в кардиомиоциты Ca^{2+} играет триггерную роль и индуцирует выход Ca^{2+} во внутриклеточное пространство из саркоплазматического ретикулума.

В период реполяризации и расслабления кардиомиоцитов уровень свободного внутриклеточного Ca^{2+} уменьшается за счет его поглощения

саркоплазматическим ретикулумом при участии Ca^{2+} -АТФазы, а также выведения его из клетки наружу с помощью Na^+ , Ca^{2+} -обменника и Ca^{2+} -АТФазы клеточной мембраны кардиомиоцитов.

Важную роль в выведении ионов Ca^{2+} из клетки играет Na^+ , Ca^{2+} -обменник, расположенный в сарколемме кардиомиоцитов, который использует Na^+ -электрохимический градиент, направленный внутрь клетки, как источник энергии для выведения ионов Ca^{2+} из клетки, при этом в обмен на поступление в клетку 3 ионов Na^+ из клетки удаляется 1 ион Ca^{2+} .

При связывании СГ с б-субъединицей Na^+ , K^+ -АТФазы сарколеммы ее активность ингибируется. Подавление Na^+ , K^+ -АТФазы уменьшает выведение ионов Na^+ из клеток и вызывает их накопление в цитоплазме кардиомиоцитов. Это приводит к снижению трансмембранного градиента ионов Na^+ в кардиомиоцитах, от которого зависит работа Na^+ , Ca^{2+} -обменника клеточной мембраны и соответственно выведение ионов Ca^{2+} в фазу реполяризации. В результате меньшее количество Ca^{2+} выходит из клетки, большая его часть остается внутри кардиомиоцита и захватывается саркоплазматическим ретикулумом. Так как выделяемое при деполяризации из саркоплазматического ретикула количество Ca^{2+} пропорционально его запасам в нем, то при последующей деполяризации из саркоплазматического ретикула в цитоплазму кардиомиоцитов выходит больше ионов Ca^{2+} , и соответственно повышается сердечная сократимость.

Помимо повышения сократительной активности сердца, повышение содержания ионов Ca^{2+} при приеме СГ может способствовать развитию аритмии. Увеличение уровня внутриклеточных ионов Ca^{2+} вызывает раннюю постдеполяризацию потенциала действия. Преждевременная деполяризация в волокнах Пуркинье приводит к возникновению желудочковых аритмий, вплоть до развития желудочковых тахикардий.

Хроно-, батмо- и дромотропный эффекты СГ обусловлены как прямым, так и косвенным (через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы) их действием.

За счет повышения парасимпатического и уменьшения симпатического тонуса СГ в терапевтических дозах снижают автоматизм клеток синоатриального узла. Также снижается автоматизм, удлиняется эффективный рефрактерный период и снижается скорость проведения и в атриовентрикулярном узле. Снижение активности синоатриального узла и проводимости атриовентрикулярного узла под влиянием гликозидов позволяет использовать их для лечения аритмий.

При повышении концентрации гликозидов могут иметь место синусовая брадикардия и замедление атриовентрикулярной проводимости, а также увеличение автоматизма, последнее может привести к развитию аритмии.

Как положительные эффекты СГ при хронической сердечной недостаточности рассматриваются снижение симпатического тонуса и увеличение чувствительности барорецепторов. Снижение симпатических влияний при приеме СГ проявляется, в частности, в уменьшении периферического сосудистого сопротивления, что объясняет известный эффект увеличения кровотока в конечностях при введении СГ больным с хронической сердечной недостаточностью.

Как известно, при сердечной недостаточности снижается чувствительность барорецепторов, что уменьшает барорефлекторное подавление симпатического тонуса, повышенного при сердечной недостаточности (в крови увеличивается содержание норадреналина, адреналина, а также ренина и АДГ) и способствующего ее развитию. СГ повышают чувствительность барорецепторов каротидного синуса и других центральных барорецепторов и увеличивают барорефлекторное подавление чрезмерной активности нейрогуморальных систем у больных с хронической сердечной недостаточностью, вызывают уменьшение у них повышенной концентрации плазменных катехоламинов.

8.4. Клиническое применение сердечных гликозидов

СГ применяют для лечения острой и хронической сердечной недостаточности, а также нарушений сердечного ритма. Это эффективные кардиотропные средства, однако в силу ряда особенностей фармакокинетики и фармакодинамики их клиническое применение требует осторожности.

Диапазон их терапевтического действия очень узок, поэтому точность дозировок и соблюдение интервалов между приемами СГ имеют важнейшее значение.

На протяжении долгих лет СГ широко использовали для лечения хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и трепетания предсердий. Однако в последние годы их применение для лечения указанных патологий значительно снизилось. В настоящее время общепризнанным является лишь использование СГ для лечения хронической сердечной недостаточности с наличием мерцательной аритмии.

Эффективность гликозидов при хронической сердечной недостаточности у больных без мерцательной аритмии оказалась не

очень высокой и даже подвергается сомнению. Результаты много-центровых плацебо-контролируемых исследований показали, что длительная терапия дигоксином статистически значимо снижает смертность от прогрессирующей сердечной недостаточности, но не оказывает статистически значимого влияния на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время у больных, принимавших дигоксин, повышалась смертность от острого инфаркта миокарда и от аритмий, также она повышалась при использовании дигитоксина и дигоксина при их приеме после инфаркта миокарда.

На основании результатов исследований PROVED (1993) и DIG (1997) при сердечной недостаточности рекомендуется назначение дигоксина как больным с мерцательной аритмией, так и больным с сохраненным синусовым ритмом, у которых неэффективны ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы.

Хронической сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка требует длительной терапии с использованием не СГ, ингибиторов АПФ, которые при необходимости сочетают с диуретиками и малыми дозами β -блокаторов. СГ (дигоксин) таким больным следует добавлять лишь при недостаточной эффективности такой терапии.

Применение СГ (дигоксин) в настоящее время ограничивается использованием при тахисистолической форме мерцательной аритмии, особенно при ее сочетании с сердечной недостаточностью. В этом случае гликозиды являются препаратами первого выбора.

В современной клинической практике из СГ наиболее часто используется препарат средней продолжительности действия дигоксин. Другие гликозиды дигитоксин и строфантин назначаются значительно реже. Применение липофильного дигитоксина затрудняет его способность к выраженной кумуляции, что создает проблемы с подбором эффективных и безопасных (без развития интоксикации) доз. По мнению ряда клиницистов, поскольку показания к назначению сердечных гликозидов в urgentных ситуациях значительно сузились, а при внутривенном введении дигоксин практически не уступает строфантину, то роль последнего в терапии сердечной недостаточности можно считать исчерпанной.

В силу отсутствия эффекта строфантина К при приеме внутрь (препарат в силу низкой липофильности практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте) он используется только в неотложных ситуациях, при которых его вводят внутривенно (начало действия через 5–10 мин, максимум достигается через 15–30 мин).

Противопоказания к применению сердечных гликозидов. Сердечные гликозиды из-за возможности появления серьезных осложнений противопоказаны при ряде сердечно-сосудистых заболеваний: при выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокаде различной степени, нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, при изолированном митральном стенозе и др.

Побочные эффекты сердечных гликозидов. Значительную опасность представляет передозировка сердечных гликозидов. По характеру она может быть абсолютной и относительной. В последнем случае она развивается при приеме терапевтических доз за счет увеличения чувствительности клеточных структур к СГ, изменения характера их метаболизма и выведения из организма. Вызванные различными причинами (печеночная и почечная недостаточность, гипотиреоз, нарушения легочной вентиляции, прием диуретиков и высоких доз глюкокортикоидов и др.) нарушения электролитного баланса и кислотно-основного состояния увеличивают сродство СГ к Na^+ , K^+ -АТФазе и степень ее ингибирования; величина ингибирования Na^+ , K^+ -АТФазы возрастает также при увеличении содержания гликозидов в крови, при угнетении их метаболизма или выведения. Так как при угнетении активности Na^+ , K^+ -АТФазы гликозиды влияют на все возбудимые ткани (гладкие мышцы, нейроны и др.), они изменяют их состояние при интоксикации. Интоксикация сказывается в первую очередь на деятельности сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, нервной системы.

В сердце при передозировке могут иметь место аритмии, частичное или полное нарушение проводимости между предсердием и желудочком. Механизмы развития аритмий при передозировке гликозидов многообразны: повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} , снижение содержания внутриклеточного K^+ при ингибировании Na^+ , K^+ -АТФазы, вызывающее деполяризацию, изменение парасимпатического тонуса.

В других органах передозировка проявляется диспепсическими расстройствами (тошнота, рвота, диарея и др.), психическими нарушениями (возбуждение, галлюцинации, головная боль), нарушением зрения, кожными высыпаниями и др.

У ряда пациентов при лечении сердечными гликозидами прием антибиотиков может вызвать гликозидную интоксикацию. Из-за наличия примерно у 10% пациентов кишечных бактерий, инактивирующих дигоксин в кишечнике, у них значительно уменьшается его биодоступность, что вынуждает принимать поддерживающую дозу

выше средней. При лечении таких больных антибиотиками может произойти неожиданное увеличение биодоступности и соответственно токсичности дигоксина. Так как диапазон безопасных доз у СГ очень узок, поэтому даже незначительные изменения биодоступности могут привести к интоксикации.

У мужчин, принимающих длительное время СГ, иногда наблюдается гинекомастия. Механизм ее появления до сих пор не выявлен, она может быть следствием как периферического (в силу стероидной структуры гликозиды могут вызывать эстрогеноподобный эффект), так и центрального (стимуляция гипоталамуса) действия СГ.

Глава 9

Биохимическая фармакология антиаритмических средств

Антиаритмические препараты — это лекарственные средства, восстанавливающие нарушенный ритм сердца, т.е. обеспечивающие регулярные сокращения сердца с одинаковыми промежутками между ними.

Нарушения сердечного ритма — один из наиболее распространенных видов нарушений, их частота не поддается точной оценке. Преходящие нарушения ритма встречаются у большинства здоровых людей. При возникновении болезней внутренних органов создаются условия для развития нарушений сердечного ритма, становящихся иногда основным проявлением в клинической картине заболевания, как, например, при тиреотоксикозе, ИБС. Аритмии осложняют течение многих сердечно-сосудистых заболеваний. Причиной развития аритмий служат нарушения возбудимости и проводимости миокардиоцитов.

9.1. Современные представления регуляции возбудимости и проводимости миокардиоцитов норме

Все миоциты сердца обладают способностью к возбуждению — генерировать потенциал действия (ПД). Развитие ПД на мембране контролируется изменением проницаемости различных ионных каналов.

9.1.1. Ионные каналы миокардиоцитов

В миокардиоцитах предсердий и желудочков представлено большинство ионных каналов, присущих живым клеткам (табл. 9.1). Особенность клеток сердца — большая плотность электрогенных каналов.

Таблица 9.1

Основные ионные токи в сердце (www.IonAdventure.com)

Ток	Роль в ПД	Локализация	Агонисты	Антагонисты
Входящие катионные токи				
INa	Систолическая деполяризация A, V, PF	PF > A-V	Веритридин, аконитин, тетродотоксин	Анестетики (лидокаин, прокаин), липофильные вещества (хинидин, флекаинид, пропафенон, амиодарон, амилорид)
ICa-L	Плато A, V, PF («2»фаза); фаза «0» и автоматизм SAN и AVN	A, V, PF, SAN - AVN	Атротоксин	Дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, нимодипин), верапамил, дилтиазем, флуспирилен, аденозин
ICa-T	Фаза 0 и автоматизм SAN	SAN > A > AVN > V, PF	Эндотелин-1	Мибефрадил, циклогептатриен
If (неселективный ток Na и K)	«4» фаза диастолической деполяризации	SAN > PF > A - V	Вещества, вызывающие гиперполяризацию и повышающие уровень цАМФ	Ивабрадин, UL-FS49, ионы Cs, низкий уровень натрия вне клетки
Выходящие катионные токи (из клетки)				
IK1	Фаза 0, окончание фазы 3	V > A > SAN - AVN	—	Терикалант
Ito	Фаза 1	A, PF, V	—	Неспецифические — хинидин, флекаинид, берберин. Специфический — фриксотоксин

Глава 9. Биохимическая фармакология антиаритмических средств

Ток	Роль в ПД	Локализация	Агонисты	Антагонисты
IKr	Окончание плато 2, фаза 3	LA > RA, V > PF	Вещества, увеличивающие внутриклеточный уровень K ⁺	Ибутилид, ААП III класса — дофетилид, сотолол, сематилид. Хинидин. Антигистаминовые вещества: терфенадин, астемизол. Антибиотик — эритромицин
IKs	Окончание плато 2, фаза 3	A-V > PF	Мефенаминовая, флюфенаминовая, нифлюминовая кислоты	Азимилид, пероксиды
IKur	Фазы 1 и 2	A только!	—	Неспецифические — хинидин, пропафенон, терфенадин
IK-ACh	Чувствительность к ацетилхолину	SAN - AVN > A >> V	Аденозин?	Атропин, метокрамин, тертиапин
IK-ATP	Укорочение длительности ПД при ишемии	A, V, PF	Аденозин, пинацидил, никорандил	Глибенкламид, толбутамид
Анионы				
ICl,cAMP ICl,CFTR	Нарушение длительности ПД	V, PF	—	—
Ito2 (ICl/Ca)	Фаза 1	A, V	Увеличение внутриклеточного Ca ²⁺	Антрацен-9-карбоксильная кислота, цАМФ
Другие				
Na⁺-K⁺-ATФаза	Фаза 4	Все клетки	—	Сердечные гликозиды (дигоксин)
SR рианодин, Ca⁺⁺-канал	Работает в тандеме с ICa-L	—	Кофеин	Рианодин

Примечание. А — предсердие; V — желудочек; PF — Пуркинье волокна; SAN — синоатриальный узел; AVN — атрио-вентрикулярный узел.

Быстрые натриевые каналы — «классические» — блокируются *тетродотоксином*. В клетках сердца идентифицировано несколько типов калиевых каналов. Большинство из них при деполяризации повышает катионную проницаемость. Повышение проницаемости каналов происходит, во-первых, с некоторой задержкой, во-вторых — с разной скоростью (I_{Ks} — медленный, I_{Kr} — быстрый, I_{Kur} — ультрабыстрый ток). В литературе имеются данные о связи полиморфизма генов каналов, обеспечивающих токи I_{Ks} и I_{Kr} с развитием основных видов кардиоаритмий. Для некоторых калиевых каналов характерна зависимость от времени — они быстро открываются при деполяризации и остаются открытыми ~100 мс (I_o — ток). В отличие от перечисленных каналов I_{K1} активируется не деполяризацией, а реполяризацией мембраны (~ -30 мВ). Именно этот ток обеспечивает выход калия в 3-ю и 4-ю фазы ПД. Все перечисленные каналы при открытии обеспечивают выходящий из клетки ток калия (по градиенту концентрации, обуславливая реполяризацию мембраны), который прямо зависит от концентрации катионов во внеклеточной среде. Так, повышение концентрации K^+ с 4 до 6 нМ снижает потенциал покоя на 10 мВ.

Говоря о калиевом токе, нельзя умолчать о смешанных каналах в отношении токов ионов K^+ и Na^+ . Это так называемые активируемые гиперполяризацией и зависящие от цАМФ каналы (HCN). Еще их называют «пейсмекерные каналы» (If), которые ранее относили к току I_{K2} . HCN-каналы активируются в процессе реполяризации мембраны, когда потенциал достигает значений (-40)–(-50) мВ; они полностью открываются при 100 мВ. Основная физиологическая функция данных каналов состоит в обеспечении пейсмекерной активности (самопроизвольный запуск ПД) возбудимых клеток, а дополнительная — в предупреждении развития излишней гиперполяризации мембраны. Генетическая патология (мутации, замены, делеции) генов известных подтипов HCN-каналов (1–4) — причина отдельных нозологических форм аритмий и эпилепсии. Увеличение внутриклеточного цАМФ сопровождается увеличением проводимости I_f -каналов. Именно с этим в настоящее время связывают регуляцию работы сердца вегетативной нервной системой. Катехоламины и ацетилхолин через собственные рецепторы (β_1 и M_2) влияют на активность аденилатциклазы, увеличивая и снижая уровень цАМФ в клетке, стимулируя и тормозя ритм работы сердца соответственно. Изменение тока калия через ацетилхолин-чувствительные каналы при этом выполняет лишь вспомогательную роль.

Кроме потенциалзависимых K^+ -каналов существуют также ацетилхолин- и аденозин(АТФ)-чувствительные калиевые каналы (I_{K-Ach} ,

I_{K-ATP}), которые открываются при связывании соответствующего лиганда. Модификация активности данных каналов с помощью фармакологических препаратов успешно используется в антиаритмической стратегии.

Кальциевые каналы представлены тремя видами: потенциал-зависимые медленные L-типа (открываются и работают при потенциале выше -40 мВ); потенциалзависимые T-типа (активируются при 50 мВ, открываются быстрее), а также рианодинчувствительные кальциевые каналы эндоплазматического ретикулума. Последние каналы работают в тандеме с плазма-мембранными L-каналами.

Хлорный канал обеспечивает Ca^{2+} -активируемый Cl^{-} -ток I_{to2} (внутри клетки). Кроме этого канала существуют еще два пути поступления хлора в клетку — объем-чувствительный и цАМФ-зависимый хлорные каналы. Их работа не зависит ни от времени, ни от потенциала на мембране.

Натриевые и кальциевые токи также регулируются натрий-кальциевым обменным механизмом (один катион Ca^{2+} из клетки в обмен на $3 Na^{+}$ в клетку). При потенциале покоя обменник вызывает входящий ток (натрий — внутрь), но при деполяризации происходит обращение обменника, и он генерирует исходящий ток.

Как и в других клетках, в миокардиоцитах имеется калий-натриевый насос (Na^{+} , K^{+} -АТФаза), который способен работать в электрогенном режиме: 2 иона калия вносятся в клетку и 3 иона натрия выносятся из клетки (насос блокируется оубаином).

В процессе работы перечисленных каналов обязательно расходуется энергия АТФ. Именно поэтому при развитии ишемии и гипоксии возможно изменение величины потенциала покоя на мембране клетки.

Различная представленность ионных каналов (плотность и количественное соотношение) в клетках сердца определяет параметры (форму) ПД в миокардиоцитах (МКЦ) — клетках быстрого ответа, в клетках системы Гиса — Пуркинье и клетках синусового узла.

ПД миокардиоцитов желудочков. Принято выделять пять фаз потенциала действия миокардиоцитов — 0, 1, 2, 3, 4 (рис. 9.1). Нулевая фаза — это фаза быстрой деполяризации: мембранный потенциал (-80)–(-90) мВ быстро достигает нуля, а затем $+30$ мВ. Фаза 0 возникает при достижении трансмембранным потенциалом порогового значения. Иницилирующим фактором служит движение волны потенциалов действия соседних клеток (или импульс от имплантированного стимулятора).

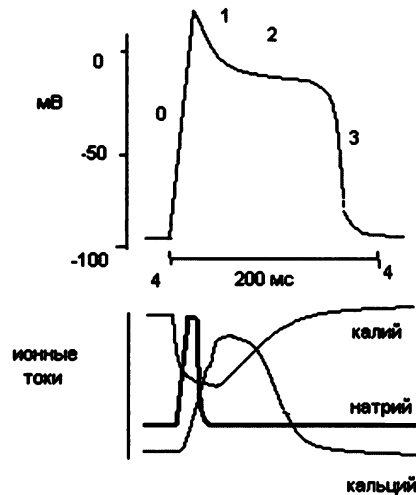


Рис. 9.1. Потенциал действия миокардиоцитов желудочков

В период быстрой деполяризации (фаза 0) вначале открываются натриевые каналы (быстрые натриевые каналы «классического» типа), и по ним внутрь клетки устремляются ионы натрия. При открытии критического количества натриевых каналов по принципу положительной обратной связи открывается еще большее количество каналов (кооперативность). Мембранный потенциал за счет этого процесса быстро (менее чем за 2 мс) достигает $+40$ – $+50$ мВ. В процессе деполяризации натриевые каналы инактивируются, на пике ПД I_{Na} минимален. При достижении ПД уровня -40 мВ открываются потенциал-зависимые L - Ca^{++} - и калиевые каналы (IK). Однако эти каналы медленные, поэтому кривизна 0 фазы не меняется (см. рис. 9.1). Инактивация Na^+ -каналов сохраняется на протяжении почти всего ПД и прекращается лишь после того, как величина мембранного потенциала в процессе реполяризации вновь достигнет -70 мВ. Благодаря этому миокардиоцит на протяжении всего периода инактивации быстрых натриевых каналов остается невозбудимым, т.е. у него наблюдается абсолютная рефрактерная фаза. Она длится около 270 мс, после чего наступает фаза относительной рефрактерности (30 мс), а затем и фаза супернормальной возбудимости (еще 30 мс). Наличие абсолютной рефрактерной фазы чрезвычайно важно: благодаря ей миокардиоцит не способен к тетаническому сокращению, так как к моменту восстановления возбудимости миокардиоцит заканчивает процесс сокращения. В норме продолжительный рефрактерный период миофибрилл

защищает их от повторного входа возбуждения во время сердечного сокращения. На ЭКГ рефрактерному периоду соответствует интервал *QT* (систола желудочков).

Вернемся к фазе деполяризации. Произошла инактивация быстрых натриевых каналов. Реверсия ПД и фаза 1 (начальной деполяризации) обеспечиваются токами I_K , I_{to} , I_{to2} , I_{Ca-L} . Фазам 0 и 1 соответствуют на ЭКГ зубцы *R* и *S*. Каналы I_{to} открываются быстро и инактивируются лишь через 100 мс, поэтому работают в фазы 1 и 2. Столь же долго открыты медленные кальциевые каналы, которые инактивируются при достижении потенциала на мембране -40 мВ. Процесс реполяризации происходит в три «приема» — вначале идет незначительная быстрая начальная реполяризация (фаза 1), затем — фаза 2 (*ST* на ЭКГ). Эта фаза характеризуется балансом входящего и исходящего токов (на рис. 9.1 — плато). Входящие токи — I_{Ca-L} — пик активности этого канала приходится на 10 мс после достижения потенциалом -40 мВ; инактивация его также происходит медленно. Противоток — ионы калия выходят из клетки (I_K и I_{Ks}). Эти каналы открываются с задержкой во времени, и пик их активности приходится на фазу 2. В целом ослабление кальциевого тока и усиление калиевого тока во времени приводят к развитию заключительной фазы (фаза 3 — окончательная деполяризация). В этой фазе ПД усиливается исходящий калиевый ток (I_{K1}). Как только ПД достигает уровня -40 мВ, натриевые каналы возвращаются из инактивированного (закрытого) состояния в закрытое (покоя), из которого легко опять открыться. Такое восстановление натриевых каналов происходит быстро и переводит клетку в возбудимое состояние (закончился рефрактерный период). В это время инактивируются и медленные потенциалзависимые кальциевые каналы.

Хотя в фазу 3 ПД наиболее важными ионными токами являются I_K , I_{Ks} и I_{Ca-L} , значением малых токов тоже нельзя пренебрегать. Один из таких токов обеспечивается натрий-кальциевым обменным механизмом — в фазу 3 он обращен внутрь (это обусловлено высокой концентрацией кальция внутри клетки): Ca^{2+} — ток из клетки; Na^+ — ток в клетку. Свой вклад в продолжительность потенциала действия вносят также Na^+ , K^+ - АТФаза и хлорные каналы. Фазе 3 соответствует зубец *T* на ЭКГ.

Во время фазы 4 потенциал на мембране МКЦ соответствует -85 мВ; поддерживается на постоянном уровне балансом выходящего из клетки калия (I_{K1}) и входящего тока Na^+ (преимущественно) и Cl^- . Этот так называемый диастолический потенциал существует в период покоя клетки (между двумя соседними систолами). На ЭКГ фазам 0–3 соответствует комплекс *QRST* (систола), а фазе 4 — отрезок *T–Q* (диастола).

Как уже отмечалось, миоциты в разных отделах сердца различаются по содержанию (составу и плотности) ионных каналов и, следовательно, по своей электрической активности (параметры ПД).

9.1.2. Особенности развития ПД в клетках предсердий и проводящей системы сердца

Основываясь на приведенных данных о ПД рабочих миокардиоцитов желудочков, остановимся на особенностях развития ПД в клетках предсердий и проводящей системы сердца.

Синоатриальный узел

Клетки синоатриального узла (САУ) имеют низкий уровень мембранного потенциала -50 мВ и малую скорость деполяризации $2\text{--}5\text{ В/с}$. Форма потенциала действия ближе к пикообразному потенциалу (рис. 9.2).

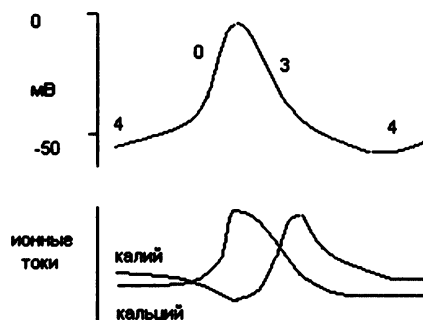


Рис. 9.2. Потенциал действия клеток САУ

Принципиальным отличием является спонтанная деполяризация в фазу 4. Медленная диастолическая деполяризация — спонтанное (автоматическое) снижение мембранного потенциала за счет изменения проницаемости для калия до критического уровня деполяризации, в результате чего происходит генерация спонтанного ПД. В норме это явление характерно только для Р-клеток синоатриального узла. Амплитуда ПД очень низкая $(-30)\text{--}(-50)\text{ мВ}$, без явления реверсии (овершут). В САУ отсутствуют натриевые каналы. Процессы деполя-

ризации (в фазы 4 и 0 ПД) зависят от кальциевого тока, который представлен преимущественно Т-типом Ca^{2+} -каналов. Здесь не обнаружен I_{K1} -ток, который определяет равновесие (постоянство) потенциала мембраны в фазу 4 цикла других клеток. Проницаемость для ионов калия осуществляется через каналы I_{Kr} , I_{Ks} и I_{K-Ach} . При этом ацетилхолин стимулирует калиевый ток и удлиняет диастолическую деполяризацию. Неселективный ток I_f (гиперполяризацией активируемый и цАМФ-зависимый вход натрия и калия в клетку, пейсмекерный ток) ранее относили исключительно к клеткам САУ (в настоящее время он определен и в других клетках сердца). Плотность этих каналов максимальна в звездчатых клетках САУ, где они отвечают за спонтанную деполяризацию в фазу 4 (противоток кальция).

Атриовентрикулярный узел (АВУ)

Ионные механизмы подобны САУ. Уровень мембранного потенциала -60 мВ , скорость деполяризации $10\text{--}20\text{ В/с}$. Деполяризация определяется кальциевым током, но, в отличие от САУ, здесь преимущественно представлен медленный ток через L-потенциал-зависимые кальциевые каналы (малая амплитуда и скорость). С этим связана большая продолжительность эффективного рефрактерного периода (ЭРП). Наличие в АВУ преимущественно кальциевых каналов L-типа дает исключительную возможность фармакологической коррекции селективными блокаторами проводимости АВУ с минимальным влиянием (или без такового) на САУ. Еще одно отличие — присутствие натриевого тока в переходных клетках АВУ (чувствительность к блокаторам быстрого натриевого тока). Имеются незначительные I_{K1} - и I_f -токи.

Клетки предсердия

Уровень мембранного потенциала -80 мВ , скорость деполяризации высокая — $150\text{--}250\text{ В/с}$, треугольная форма ПД (слабо выражено плато). Высокая региональная гетерогенность клеток атриума по электрическим характеристикам и по чувствительности к ацетилхолину является причиной достаточно легкого развития аритмий. Одним из примеров могут служить миоциты, растущие в просвет легочной вены и образующие там «воротник». Спонтанная активация этих клеток приводит к появлению эктопии и атриальной тахикардии. Ионные механизмы предсердий и желудочков сходны, но имеют некоторые отличия. Плотность I_{K1} каналов в предсердии ниже, ПД короче (за счет

экспрессии I_{Kur} — ультрабыстрого калиевого тока, обнаруженного только в клетках предсердия). Присутствуют кальциевые каналы обоих типов и I_f -ток. Наличие последнего объясняет потенциальную пейсмекерную роль атриальных клеток в патогенезе аритмий, в норме значение этого тока мало.

Клетки системы Гиса-Пуркинье

ПД клеток системы Гиса-Пуркинье имеет промежуточную форму между ПД МКЦ и ПД САУ (рис. 9.3). Это связано с тем, что деполяризация клеток системы Гиса-Пуркинье зависит от Ca^{2+} - и Na^+ -тока, в то время как в СУ и АВУ — только от Ca^{2+} -тока, а в МКЦ — преимущественно Na^+ -тока. Быстрый ответ, длящийся несколько миллисекунд, характерен не только для клеток рабочего миокарда желудочков, но и для клеток системы Гиса — Пуркинье. ПД имеет наибольшую скорость деполяризации 500–600 В/с, самое отрицательное значение мембранного потенциала (–90 мВ) и наибольшую продолжительность (особенно в терминалях клеток Пуркинье). С одной стороны, длинный ЭРП уменьшает риск развития *re-entry* с включением клеток Пуркинье и желудочков, но с другой — долгая продолжительность ПД является причиной ранних постдеполяризаций на фоне приема антиаритмика, которые, распространяясь в желудочки, могут вызвать тахикардию типа «пируэт». Быстрая скорость проведения по волокнам Пуркинье связана с высокой плотностью натриевых каналов. Кальциевые каналы представлены обоими типами, но L-каналов меньше, чем в желудочках. I_{to} представлены очень мало (в отличие от желудочков).

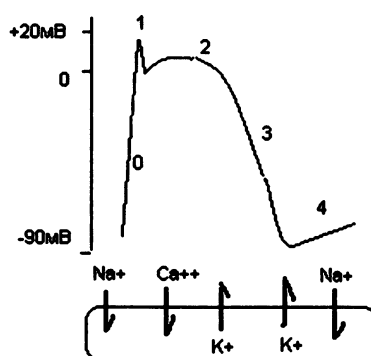


Рис. 9.3. Потенциал действия волокон Пуркинье

При реполяризации клеточной мембраны клеток с медленным электрическим ответом (САУ, АВУ) фаза 1 отсутствует, фаза 2 становится короче, а в процессе фазы 3 восстанавливается исходный трансмембранный потенциал покоя. Особенность клеток с медленным электрическим ответом — длительное сохранение клетками периода рефрактерности, превышающего длительность ПД.

Существует строгая иерархия водителей ритма по частоте вырабатываемого импульса: наиболее высокую частоту генерирует синусовый узел (60–90 импульсов в минуту; АВУ — 50–60, волокна Пуркинье — 30–40 импульсов). Именно поэтому он и является водителем ритма. Если частота вырабатываемых синусовым узлом импульсов падает (например, при синдроме слабости синусового узла), то водителем ритма могут стать клетки АВУ или другие (эктопические) центры, находящиеся вне проводящей системы сердца, но вырабатывающие импульсы высокой частоты. В связи с этим все клетки, которые способны к автоматическому возбуждению, называются *латентными водителями ритма*. При патологии эти латентные пейсмейкеры могут стать истинными пейсмейкерами.

Водители ритма и клетки проводящей системы сердца получают вегетативную иннервацию. В окончаниях парасимпатических нервных волокон вырабатывается ацетилхолин, который активирует M_2 -холинорецепторы миокарда, что приводит к повышению K^+ -проницаемости (gK) и к замедлению процессов деполяризации (снижению крутизны пейсмейкерного потенциала). Таким образом, порог ПД достигается медленнее и частота сердечных сокращений уменьшается. Проводимость по пучку Гиса замедляется. Норадреналин, являясь медиатором симпатической нервной системы, возбуждает β_1 -адренорецепторы пейсмейкерных и других клеток миокарда. Он уменьшает gK , поэтому порог потенциала действия достигается быстрее и частота сердечных сокращений увеличивается (положительное хронотропное действие). Норадреналин также увеличивает силу сердечных сокращений, усиливая ток Ca^{2+} в клетку в период реполяризации (фаза 2) (положительный инотропный эффект).

Миокард представляет собой функциональный синцитий — возбуждение одной точки миокарда неизбежно вызывает возбуждение всех остальных областей миокарда. Это означает, что сердечная мышца может отвечать на возбуждение по правилу «все или ничего», а градуальная зависимость, типичная для скелетной мышцы, в нормальных условиях не наблюдается.

Проводимость. В миокарде существуют два механизма проведения возбуждения — с участием специализированной проводящей системы и без нее, т.е. за счет передачи возбуждения от одного миокардиоцита к другому. Во всех случаях проведение возбуждения осуществляется за счет электротонического распространения электрического тока с одной клетки на другую (теория малых токов). Скорость проведения возбуждения по предсердию — в пределах 1 м/с, по желудочку — 0,8, а по проводящей системе — до 4–5 м/с, т.е. значительно быстрее.

Благодаря проводящей системе сердца волна возбуждения «правильно» распространяется от зоны зарождения ее, (от САУ), до всех структур миокарда. Распространение идет с большой скоростью — в 4–5 раз превышающей скорость движения волны возбуждения по миокарду. Однако в АВУ волна возбуждения на участке длиной 1,5–2 мм задерживается, бежит с малой скоростью (2–5 см/с). Тем самым обеспечивается так называемая атриовентрикулярная задержка, благодаря которой возбуждение желудочков и их сокращение начинаются через 0,1 с после начала сокращения предсердий (не раньше). Эта зона расположена в верхней части АВУ. Полагают, что снижение скорости проведения в этой зоне обусловлено особенностями контакта миоцитов: ход волокон перпендикулярен направлению волны возбуждения, что обуславливает замедление ее движения по этому участку. Проведение волны возбуждения через АВУ осуществляется лишь в том случае, если одновременно возбуждаются несколько миоцитов этого узла. Это — защитный механизм от возникновения аритмий и появления эктопических очагов возбуждения.

9.1.3. Сердечные аритмии

Сердечные аритмии — это нарушение частоты, периодичности и силы сердечных сокращений, в основе которого лежит патология основных свойств сердечной мышцы: автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости. С электрофизиологической точки зрения все изменения ритма сердца разделены на 3 группы: 1-я — нарушение образования электрических импульсов; 2-я — нарушение проведения; 3-я — их сочетание. Кроме того, аритмии разделяют на *наджелудочковые и желудочковые*.

Существует большое количество классификаций нарушений сердечного ритма, из которых наиболее удобна в практическом применении классификация, предложенная М.С. Кушаковским, Н.Б. Журавлевой в модификации А.В. Струтынского и соавторов.

I. Нарушение образования импульса:

- *нарушение автоматизма САУ (номотопные аритмии):* синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия, слабость синусового узла;
- *эктопические (гетеротопные) ритмы, обусловленные преобладанием автоматизма эктопических центров:*
 - 1) медленные (замещающие) выскальзывающие ритмы — предсердные, из атриовентрикулярного соединения, желудочковые;
 - 2) ускоренные эктопические ритмы — непароксизмальные тахикардии — предсердные, из атриовентрикулярного соединения, желудочковые;
 - 3) миграция суправентрикулярного водителя ритма;
 - *эктопические (гетеротопные) ритмы, преимущественно обусловленные механизмом повторного входа волны возбуждения:*
 - 1) экстрасистолия — предсердная, из АВ-соединения, желудочковая;
 - 2) пароксизмальная тахикардия — предсердная, из АВ-соединения, желудочковая;
 - 3) трепетание предсердий;
 - 4) мерцание (фибрилляция) предсердий;
 - 5) трепетание и мерцание (фибрилляция) желудочков.

II. Нарушения проводимости:

- *синоатриальная блокада;*
- *внутрипредсердная (межпредсердная) блокада;*
- *атриовентрикулярная блокада: I степени, II степени, III степени (полная блокада);*
- *внутрижелудочковые блокады (блокады ветвей пучка Гиса): одной ветви, двух ветвей, трех ветвей;*
- *асистолия желудочков;*
- *синдром преждевременного возбуждения желудочков (ПВЖ) — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), синдром укороченного интервала P–Q (R) (CLC).*

III. Комбинированные нарушения ритма:

- *парасистолия;*
- *эктопические ритмы с блокадой выхода;*
- *атриовентрикулярные диссоциации.*

Образование импульсов нарушается из-за повышения автоматической активности пейсмейкерных клеток синусового узла и вторичных водителей ритма сердца (в предсердиях, АВ-узле, системе Гиса–Пуркинье). Изменение частоты выработки импульса синусовым узлом

приводит, например, к тахикардии при лихорадке, к брадикардии — при бутулизме. Клинические проявления патологического автоматизма: неадекватная синусовая тахикардия и брадикардия, асистолия, экстрасистолия, некоторые предсердные тахикардии, ускоренные идиовентрикулярные ритмы. Патологический автоматизм обуславливает большинство желудочковых тахикардий, возникающих в остром периоде инфаркта миокарда. Триггерная активность может проявляться полиморфной желудочковой тахикардией типа «пируэт», представляющей собой двунаправленную веретенообразную желудочковую тахикардию, которая связана с замедлением реполяризации и возникновением ранней постдеполяризации (до окончания фазы 3). Поздние постдеполяризации и связанные с ними аритмии возникают при избыточном влиянии на сердце катехоламинов, при ишемии миокарда, коронарной реперфузии, дигиталисной интоксикации.

Нарушение проводимости — наиболее частая причина возникновения аритмий, приводящая к тяжелым брадикардиям и асистолии. Нарушения проведения включают в себя замедление или блокаду проведения импульса (низкая его величина, снижение возбудимости волокон, прерывание путей проведения), а также возврат возбуждения (*re-entry*) и однонаправленную блокаду. Первый механизм лежит в основе возникновения предсердно-желудочковой блокады и блокады ножек пучка Гиса, второй — в основе пароксизмальных тахикардий, мерцания предсердий, фибрилляции желудочков и т.д.

Феномен повторного входа волны возбуждения лежит в основе большинства аритмий и возникает при следующих условиях:

- при существовании 2 анатомических или функциональных путей проведения импульсов, имеющих общую начальную и конечную точки;
- при наличии односторонней блокады пути проведения импульсов в одном из 2 участков;
- при замедлении скорости проведения импульсов по замкнутой цепи.

Известны типичные виды замкнутых цепей проведения в анатомических структурах. У больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) эта цепь состоит из предсердий, АВ-соединения и пучка Гиса, желудочков и дополнительного пучка между желудочками и предсердиями. У пациентов с некоторыми видами желудочковых аритмий цепь *re-entry* включает в себя ножки пучка Гиса в области общего проксимального соединения и общее дистальное соединение в миокарде желудочков. При трепетании предсердий у ряда больных замкнутая цепь проведения импульсов создается круговыми миофи-

бриллами вокруг отверстия трехстворчатого клапана. Существуют варианты *re-entry* в функциональных структурах.

Вариант «ведущего цикла» (характерный для мерцания предсердий): возбуждение циркулирует вокруг центрального участка, находящегося в состоянии рефрактерности из-за постоянного потока импульсов со всех сторон замкнутой цепи. Длина короткого пути «ведущего цикла» может составлять 6–8 мм, а замкнутая часть распространяет возбуждение в частично рефрактерных тканях, что приводит к отсутствию возбудимого промежутка. Этот вид возвратного возбуждения может изменять размеры, форму и локализацию.

Анизотропное возвратное возбуждение обусловлено анизотропией миокарда, где скорость распространения импульсов вдоль — около 0,5 м/с, а поперек — в 10 раз меньше. Такой тип возвратного возбуждения ответствен за возникновение желудочковых аритмий в подострой фазе инфаркта миокарда. Феномен возвратного возбуждения лежит в основе большинства пароксизмальных тахикардий. Повторяемость этого явления возможна в том случае, если время продвижения импульса по цепи возвратного возбуждения (цикл) больше продолжительности рефрактерных периодов всех его звеньев. Механизм повторного входа может быть как стимулирован, так и прерван преждевременными импульсами, роль которых в условиях диагностических исследований выполняют электрические импульсы, что используется в качестве важнейшего диагностического признака. Спонтанное развитие возвратного возбуждения нередко инициируется экстрасистолами.

Фибрилляция (мерцательная аритмия) предсердий или желудочков — беспорядочные сокращения отдельных пучков мышц с частотой 450–600 в минуту — представляет собой движение множественных волн возбуждения по случайному пути. Фронты этих волн постоянно наталкиваются на участки частично или абсолютно рефрактерной (т.е. невосприимчивой к возбуждению) ткани, и изменения направления их движения диктуются наличием возбудимой ткани. Устойчивость фибрилляции зависит от критического количества одновременно движущихся волн. Отдел сердца, в котором возникает фибрилляция, практически не функционирует, поэтому фибрилляция желудочков равнозначна остановке сердца. Для прекращения фибрилляций и восстановления синусового ритма (кардиоверсия) применяют дефибриллятор (короткие импульсы с энергией разряда 100–300 Дж). При фибрилляции предсердий желудочки могут сокращаться в нормальном ритме (нормосистолическая форма мерцательной аритмии) или часто (110–130 в минуту), неритмично, с нарушением кровообращения (тахиаритмическая форма мерцательной аритмии).

Трепетание — частые (240–340 в минуту), относительно синхронные сокращения, которые сопровождаются серьезными нарушениями кровообращения и требуют немедленного вмешательства.

Состояния, приводящие к появлению аритмий:

- ишемия;
- застойная сердечная недостаточность (ЗСН);
- гипоксемия, гиперкапния;
- артериальная гипо- и гипертензия;
- электролитные расстройства;
- воздействия переменного электрического тока;
- токсическое действие веществ, в том числе токсинов (дифтерийный токсин), стимуляторов (кофеин), этанола;
- лекарственные препараты (проаритмическое действие антиаритмиков: изменяя проницаемость клеточных мембран для прохождения натрия, калия или кальция действие антиаритмиков может приводить к несбалансированному изменению фаз потенциала действия. Например: при введении лидокаина происходит укорочение длительности ПД, что создает предпосылки для повторного входа возбуждения из-за укорочения рефрактерного периода).

Нарушение ритма сердца может зависеть от разных причин, поэтому и пути лекарственного воздействия на них весьма разнообразны.

9.2. Общие принципы лечения аритмий

В большинстве случаев аритмия — следствие основного заболевания (вторична), и поэтому лечение основного заболевания приведет к восстановлению нормального ритма (тиреотоксикоз при фибрилляции предсердий или ишемическая болезнь сердца при желудочковой экстрасистолии).

Большинство аритмий сопровождается психосоматическими расстройствами. При недостаточности немедикаментозных мероприятий наиболее эффективны алпразолам и современные антидепрессанты.

Есть предположения, что определенного успеха в лечении аритмий позволяет добиться метаболическая терапия (рибоксин, оротат калия, неотон, эспалипон, триметазидин, солкосерил, актовегин).

9.2.1. Классификация антиаритмических средств

Классификации антиаритмических средств основаны либо на механизме их действия, либо на клиническом применении.

Таблица 9.2

**Классификация антиаритмических лекарственных средств
«Сицилианский гамбит»**

Препарат	Каналы					Рецепторы				АТФаза
	Na ⁺			mCa ²⁺	K ⁺	α-AP	β-AP	m2-XP	P	
	б	с	м							
Лидокаин	+									
Мексилетин	+									
Мораизин	+++									
Новокаионамид		+			++					
Дизопирамид		++			++			+		
Хинидин		++			+++	+		+		
Пропафенон		+++					++			
Энкаинид			+++							
Бепридил	+			+++	++					
Верапамил	+			+++		+				
Дилтиазем				++						
Бретилия тозилат					+++	а/а	а/а			
Соталол					+++		++			
Амиодарон	+			+	+++	++	++	++		
Ибутилид	A				+++					
Пропранолол	+						+++			
Атропин								+++		
Аденозин									A	
Дигоксин								A		+++

Примечание. Положительное (стимулирующее) влияние: слабое +, среднее ++, сильное +++; а/а — агонистическое (А) и антагонистическое действие; рецепторы: α-, β- — адренергические; м — мускариновые; Р — пуриновые; натриевые каналы — б — быстрые (300 мс), с — средние (300–1500 мс), м — медленные (более 1500 мс); АТФаза — Na⁺, K⁺-АТФаза.

Классификация E. Vaughan-Williams (1969) составлена в соответствии с влиянием антиаритмических средств на электрические процессы в миокарде:

I класс — средства, действующие на натриевые каналы:

IA — удлиняют реполяризацию (хинидин, прокаинамид).

IB — укорачивают реполяризацию (лидокаин).

IC — практически не влияют на реполяризацию (ритмонорм, этмозин, этагизин).

II класс — β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол).

III класс — средства, удлиняющие реполяризацию и действующие на калиевые каналы (амиодарон, бретилия тозилат).

IV класс — блокаторы кальциевых каналов (исключая производные дигидропиридина).

По мнению большинства специалистов, данная классификация неполная. В ней не отражены механизмы действия антиаритмических лекарственных средств, которые могут быть комбинированными (например, новокаиномид действует на натриевые и калиевые каналы, амиодарон — на натриевые, кальциевые и калиевые каналы, а также на ряд рецепторов). Кроме того, в ней отсутствуют такие антиаритмические лекарственные средства, как аденозин, дигоксин, атропин.

С учетом недостатков вышеприведенной классификации была предложена так называемая классификация «Сицилианский гамбит», принятая конференцией, проходившей в 1994 г. на Сицилии (табл. 9.2).

Основная идея классификации — подбор препарата каждому конкретному больному индивидуально, с учетом всех особенностей того или иного лекарственного средства. Классификация создавалась не для заучивания, ее применение упрощается с использованием компьютера. Определив механизм развития аритмии, находят уязвимые параметры и выбирают конкретный препарат с учетом его клинических эффектов и действия на каналы, рецепторы, транспортные ферменты. (Подробно с классификацией «Сицилианский гамбит», можно ознакомиться в журнале «Кардиология». 1996. № 6. С. 19–27.)

Классификация антиаритмических средств по длительности действия:

- короткого действия ($T_{1/2}$ — 3–4 ч) — аймалин, верапамил, лидокаин, новокаиномид;
- средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ — до 1 сут) — анаприлин, хинидин, дифенин, дизопирамид;
- длительного действия ($T_{1/2}$ — более 1 сут) — амиодарон, дифенин.

Классификация антиаритмических средств по клиническому использованию:

1. Средства для лечения наджелудочковых аритмий. Блокаторы L-потенциалзависимых кальциевых каналов, замедляя ток ионов кальция в клетку, удлиняют фазу плато (фаза 2), особенно на уровне атриовентрикулярного узла, замедляют спонтанную деполяризацию Р-клеток, а также клеток эктопических очагов (см. табл. 9.1). *Верапамил снижает автоматизм САУ (замедление фазы диастолической деполяризации), уменьшая проводимость (фаза 0) и автоматизм (фаза 4) АВУ. На волокна Пуркинье верапамил влияет незначительно, несколько снижая их автоматизм.* Он оказывает отрицательное инотропное действие, расширяет коронарные и периферические артериальные сосуды, снижает АД. Эффект антагонистов Ca^{2+} развивается медленно, действуют они длительно, курс лечения верапамилом от 14 дней до 8 месяцев.

Верапамил наиболее эффективен при предсердных тахикардиях. Это препарат первого выбора при суправентрикулярных тахикардиях. Синусовый ритм может восстановиться уже во время или сразу после внутривенного введения. У детей купируемость суправентрикулярной тахикардии при помощи верапамила равна 100%. *Препарат назначают внутрь и внутривенно.* Поддерживающая терапия таблетками продолжается в течение 3–4 нед.

Внутривенное использование верапамила при наджелудочковой тахикардии вытесняется применением более безопасного противоритмического средства — аденозина (из-за нежелательного отрицательного инотропного эффекта верапамила).

Аденозин (рис. 9.4) — препарат для купирования реципрокных тахикардий

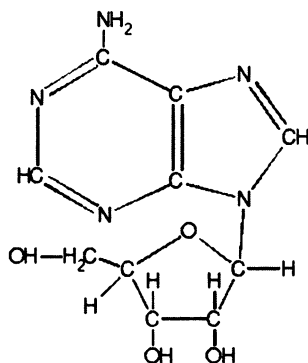


Рис. 9.4. Аденозин

Аденозин стимулирует A_1 -аденозиновые рецепторы (снижение уровня цАМФ) и открывает ацетилхолинчувствительные K^+ -каналы. Это приводит к гиперполяризации мембран клеток АВУ, блокаде медленных Ca^{2+} -каналов, замедлению проводимости в АВУ, снижению сократимости сердца. Аденозин быстро инактивируется под действием дезаминаз эритроцитов и клеток эндотелия ($T_{1/2} = 8-10$ с), поэтому его побочные эффекты (диспноэ, бронхоспазм, сужение сосудов почек) кратковременны. Аденозин используют внутривенно для купирования приступов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и дифференциальной диагностики наджелудочковых тахикардий с широкими и узкими комплексами *QRS*. Конкурентные антагонисты аденозина — теofilлин и другие метилксантины.

Ибутилид влияет исключительно на длительность ПД, в терапевтических дозах не оказывая действия на другие свойства МКЦ. Он используется для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмом мерцательной аритмии. Механизм действия заключается в блокаде калиевых каналов (быстрый K^+ -ток — IK_r) в клетках системы Гиса—Пуркинье. В результате удлиняется фаза 3 ПД. Ибутилид, кроме того, блокирует Na^+ -каналы в фазу 2 ПД, что дополнительно увеличивает длительность ПД. Так как ибутилид проявляет избирательное антифибрилляторное действие, его назначают для перевода фибрилляции или трепетания предсердий в синусовый ритм и для профилактики указанных состояний. Высокая проаритмогенная активность может вызвать угрожающие жизни аритмии (для устранения аритмогенного действия используют сульфат магния, корректируют содержание других электролитов в крови, применяются учащающая электрокардиостимуляция, электрическая кардиоверсия или дефибрилляция).

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид не влияет на автоматизм САУ и атриовентрикулярную проводимость. Вводят внутривенно (0,125 мг/кг, в 20 мл 0,9% раствора NaCl) в течение 3–5 мин для купирования пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии или фибрилляции предсердий; при отсутствии эффекта через 1 мин возможно повторное введение в той же дозе. Введение прекращают при восстановлении синусового ритма, появлении серьезных побочных (аритмогенного) эффектов, увеличении интервала Q—T до 0,2 с и более.

В качестве антиаритмических средств могут быть использованы сердечные гликозиды, например **дигоксин**, который повышает тонус *n. vagus*, вызывая высвобождение ацетилхолина, что приводит к угнетению проводимости и удлинению ЭРП АВУ и пучка Гиса. Дигоксин применяют перорально или внутривенно при трепетании и мерцании предсердий (сопровождаются частыми неритмичными сокращениями

желудочков), так как он, замедляя атриовентрикулярную проводимость, способствует уменьшению частоты сокращения желудочков. Сердечные гликозиды затрудняют атриовентрикулярную проводимость. Это может быть использовано при суправентрикулярных тахикардиях. В частности, при тахикардической форме мерцательной аритмии предсердий препараты наперстянки, не устраняя мерцательной аритмии, нормализуют ритм сокращений желудочков сердца. Уменьшая поток импульсов от предсердий к желудочкам, сердечные гликозиды переводят тахикардическую форму мерцательной аритмии в нормосистолическую форму.

2. Средства для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий.

Амиодарон (рис. 9.5) — йодное производное бензофурана, содержащее 37,2% йода. Амиодарон блокирует ионные каналы (K^+ -каналы замедленного выпрямления, Ca^{2+} - и неактивные Na^+ -каналы) и неконкурентно адсорбируется на рецепторы сердца.

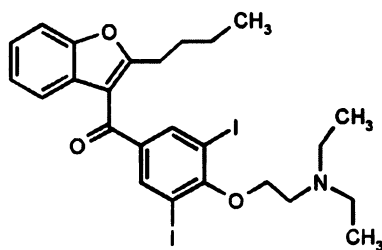


Рис. 9.5. Амиодарон

Препарат эффективен практически при всех видах тахикардий и экстрасистолии. Однако его используют только при неэффективности других противоаритмических средств, так как он вызывает серьезные побочные эффекты (повышенная светочувствительность, нарушение функции щитовидной железы, нейропатия и легочная недостаточность). Первоначально амиодарон был предложен в качестве коронарорасширяющего (антиангинального) средства для лечения хронических форм ИБС (1961 г., Бельгия). В дальнейшем были выявлены его антиаритмические свойства, и в настоящее время его применяют в качестве высокоэффективного антиаритмического препарата. Однако как антиангинальное средство амиодарон значения не потерял. Препарат оказывает характерное влияние на электрофизиологические свойства миокарда. Он существенно удлиняет потенциал действия кардиомиоцитов (за счет пролонгирования реполяризации) и таким

образом увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, предсердно-желудочкового узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, а также добавочных путей проведения возбуждения.

Амиодарон снижает автоматизм и замедляет проводимость в предсердно-желудочковом узле и волокнах Пуркинье. Препарат уменьшает сопротивление коронарных сосудов сердца и увеличивает коронарный кровоток, урежает сердечные сокращения, уменьшает потребность миокарда в кислороде, способствует увеличению энергетических резервов миокарда (увеличивает содержание креатининфосфата, аденозина и гликогена). Он несколько уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и снижает диастолическое АД.

Как антиаритмическое средство амиодарон применяют для купирования и предупреждения угрожающих жизни желудочковых аритмий (тахикардии и фибрилляции), а также суправентрикулярных аритмий, рефрактерных к обычно применяемой терапии, особенно связанных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, включая пароксизмальную фибрилляцию и трепетание предсердий, эктопическую предсердную и пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, аритмии на фоне коронарной или сердечной недостаточности; имеются данные о том, что препарат эффективен при парасистолии. По опубликованным в зарубежной медицинской литературе данным, у переживших инфаркт миокарда больных с желудочковыми экстрасистолами длительное применение амиодарона приводило к достоверному снижению так называемой аритмической и сердечной смертности. Как антиангинальное средство применяют при хронической ИБС со стенокардией напряжения и покоя. Имеются данные, что амиодарон в остром периоде инфаркта миокарда способствует уменьшению зоны повреждения (по данным ЭКГ). У детей амиодарон особенно эффективен при суправентрикулярных аритмиях.

Амиодарон потенцирует действие сердечных гликозидов и варфарина (их дозы должны быть уменьшены вдвое). Возможно, такой эффект опосредован доказанным ингибирующим действием амиодарона на ферменты семейства цитохрома Р-450.

Амиодарон при приеме внутрь всасывается медленно. Обнаруживается в крови через 0,5–4 ч. Максимальная концентрация в крови после однократного приема наблюдается через 5–6 ч. В связи с высокой липофильностью депонируется в тканях (жировая ткань, легкие, печень). Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита (десэтиламиодарона), обладающего антиаритмической активностью, а также путем дейодирования. Метаболизм амиодарона ингибируется грейпфрутовым соком. Выводится из организма крайне

медленно ($T_{1/2}$ — 13–103 дня). Лечебный эффект наступает обычно через несколько дней после начала приема и достигает максимума через 2–4 нед. При повышенных дозах эффект может наступить быстрее.

Препарат при повторных приемах кумулирует, накапливаясь в роговице в виде желто-коричневых гранул (промеланин, липофусцин), оказывает действие на периферическую нервную систему (парестезии, тремор, атаксия, головная боль); при приеме амиодарона кожа (у 5% больных) приобретает серо-голубой оттенок, а у 25% больных наблюдаются фотодерматиты. Препарат оказывает влияние на синтез тироксина, иногда больные могут внезапно погибнуть (фиброз легких, некроз клеток печени). Положительными чертами амиодарона являются: действие на все сердце, высокая и универсальная антиаритмическая эффективность, низкое аритмогенное действие. Очевидные недостатки препарата — отрицательное инотропное действие, возможность развития атриовентрикулярного блока и множество внекардиальных эффектов (фиброз легочной ткани).

Дронедарон — производное бензофурана, новый антиаритмический препарат, мультирецепторного действия (аналогично амиодарону), выгодно отличающийся от последнего отсутствием атомов йода (меньшей тиреотоксичностью) и более коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ = 1–2 дня, не накапливается). Длительное использование препарата (400–800 мг/сут до 12 мес) продемонстрировало высокую безопасность и хорошую переносимость. Подобно амиодарону, дронедарон уменьшает трансмуральную дисперсию реполяризации среди эпикардиальных, эндокардиальных М-клеток желудочков и волокон Пуркинье, тем самым снижает опасность возникновения *torsades*.

Соталол. Антиаритмический препарат класса III (по Вогану–Вильямсу), обладающий свойствами неселективного β -адреноблокатора, и в то же время увеличивает длительность потенциала действия (класс II). Применяют внутрь и внутривенно при угрожающих жизни аритмиях, включая желудочковые и наджелудочковые тахикардии, при экстрасистолиях. Лишен побочных эффектов амиодарона, но имеются эффекты, характерные для β -адреноблокаторов, — аритмогенный эффект (тахикардия типа «пируэт», риск особенно повышен у женщин).

Прокаинамид — такое же сильное и универсальное противоаритмическое средство, как и хинидин, но в отличие от него в меньшей степени проявляет отрицательное инотропное действие и не обладает антиадренергическими свойствами.

Наилучший эффект при применении новокаинамида достигается при лечении больных с желудочковыми тахикардиями. Новокаинамид, в зависимости от показаний, может назначаться внутрь, внутривенно, внутримышечно. Для ликвидации аритмий препарат

вводят в вену или в мышцу. При поддерживающей терапии препарат используется перорально (до 50 мг/кг/сут в несколько приемов); при наджелудочковых нарушениях ритма возможно применение больших доз (до 4 г/сут). Внутривенное введение осуществляется под контролем ЭКГ: 100 мг (не быстрее 50 мг/мин), при необходимости повторно с 5-минутными интервалами до купирования аритмии; максимальная доза 1 г; при необходимости через 3–4 ч после прекращения инфузии назначают прием препарата внутрь. Подобно хинидину препарат понижает автоматизм и увеличивает порог возбудимости миофибрилл, больше удлиняет рефрактерный период. Препарат используют при предсердных и желудочковых аритмиях. Однако, согласно клиническим данным, препарат преимущественно подавляет желудочковые экстрасистолы, а также проведение возбуждения по дополнительным, аномальным путям. Таким образом, новокаинамид показан при желудочковых тахикардиях и экстрасистолиях.

Новокаинамиду также присущ ганглиоблокирующий эффект (АД снижается, хотя общее периферическое сопротивление сосудов повышается), поэтому возможно развитие ортостатической гипотензии. Подобно хинидину, новокаинамид ухудшает сократимость миокарда, поэтому препарат вводят совместно с незначительными дозами сердечных гликозидов. Внекардиальные нежелательные эффекты — тошнота, диарея, лихорадка, лейкопения, кожная сыпь, артралгии, гепатомегалия, перикардит.

К противопоказаниям применения новокаинамида относятся: наличие у больного атриовентрикулярной блокады II–III степени, выраженная сердечная недостаточность, шок, коллапс, повышенная чувствительность к новокаинамиду, интоксикация сердечными гликозидами, грудное вскармливание, гиперчувствительность. При его сочетании с лидокаином усиливается кардиодепрессивный эффект.

Пропафенон обладает дополнительной слабой β -адреноблокирующей активностью и ваготоническими свойствами. Это объясняет наличие таких побочных эффектов, как запор, затуманенность зрения и сухость во рту; головокружение, тошнота, рвота, чувство усталости. Возможны также горечь во рту, понос, головная боль, аллергические кожные реакции; ортостатическая гипотензия (особенно у пожилых); брадикардия, внутрижелудочковая блокада; аритмогенный эффект; редко — реакции гиперчувствительности, судороги, миоклонии, бронхообструктивный синдром.

Препарат имеет малую широту терапевтического действия, поэтому может легко возникнуть тяжелая интоксикация (особенно при одновременном использовании других антиаритмических средств).

Хинидин — наиболее известный препарат класса Ia, истинное противоаритмическое средство (рис. 9.6).

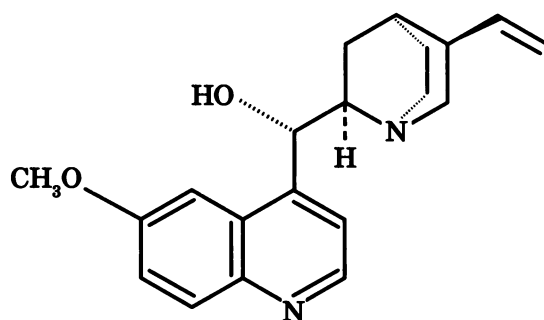


Рис. 9.6. Хинидин

Хинидин — правовращающий изомер хинина (алкалоид коры хинного дерева). Это один из самых сильных и универсальных противоаритмических препаратов, обладающий, кроме способности блокировать натриевые каналы, также м-холиноблокирующей и β -адреноблокирующей активностью. В связи с замедлением фазы 0 хинидин снижает возбудимость и проводимость волокон Пуркинье. Замедляя фазу 4 хинидин снижает автоматизм волокон Пуркинье. В связи с замедлением реполяризации увеличивается длительность потенциала действия волокон Пуркинье и из-за снижения возбудимости хинидин увеличивает эффективный рефрактерный период волокон Пуркинье.

Снижение автоматизма и возбудимости необходимо при лечении тахиаритмии и экстрасистолии. Увеличение эффективного рефрактерного периода может быть полезно при тахиаритмиях, возникающих вследствие циркуляции возбуждения по замкнутым цепям кардиомиоцитов, при образовании однопольного блока. Повторный (ретроградный) вход возбуждения вызывает дополнительный импульс, который может вызвать дополнительное сокращение миокарда, т.е. аритмию (рис. 9.7).

На клетки САУ хинидин оказывает незначительное угнетающее действие, так как процессы деполяризации здесь определяются в основном входом Ca^{2+} и в меньшей степени Na^{+} -током (If-каналы). В то же время хинидин блокирует тормозное влияние блуждающего нерва на САУ (м-холинолитическое действие). Поэтому хинидин может вызывать незначительную тахикардию.

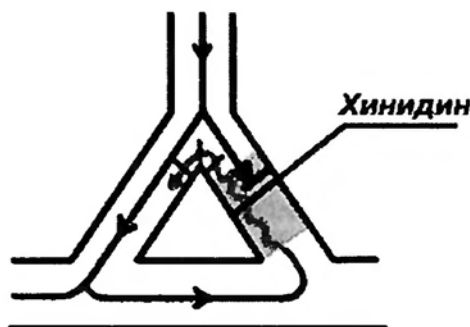


Рис. 9.7. Хинидин полностью блокирует проведение импульсов в области однонаправленного блока (переводит однонаправленный блок в полный блок) и прекращает возвратное возбуждение

На клетки АВУ хинидин оказывает угнетающее действие, так как процессы деполяризации (фазы 0 и 4) обусловлены входом не только Ca^{2+} , но и отчасти Na^+ . Хинидин блокирует натриевые каналы и снижает атриовентрикулярную проводимость (замедление фазы 0). В то же время он блокирует тормозное влияние вагуса на атриовентрикулярную проводимость. Угнетающее влияние хинидина на атриовентрикулярную проводимость может быть полезно при суправентрикулярных тахикардиях.

Хинидин замедляет фазы 0 и 3 ПД клеток рабочего миокарда (МКЦ), тем самым снижая возбудимость и увеличивая ЭРП. Он ослабляет сокращения миокарда (отрицательное инотропное действие), расширяет периферические кровеносные сосуды в связи с блокадой α -адренорецепторов. В результате хинидин снижает АД.

Основные показания к назначению хинидина:

- постоянная и пароксизмальная форма мерцательной аритмии предсердий;
- желудочковая и наджелудочковая пароксизмальная тахикардия;
- желудочковые и предсердные экстрасистолы.

Хинидин хорошо всасывается при приеме внутрь, на 70–90% связываясь с белками плазмы. Обычно назначают 200–400 мг 3–4 раза в сутки; для пролонгированных форм 500 мг каждые 12 ч. Эффект развивается медленно, максимальное действие регистрируется через 1–3 ч после приема. Длительность эффекта около 8 ч. $T_{1/2}$ — 6–8 ч. У препаратов хинидина пролонгированного действия (ХИНИПЭК) $T_{1/2}$ — около 10 ч.

В тканях препарат распределяется неравномерно, наибольшее количество его обнаруживается в миокарде, причем в миокарде желудочков концентрация хинидина больше, чем в миокарде предсердий. Метаболизм осуществляется с помощью микросомальных ферментов печени. Около 20% препарата в неизмененном виде покидает организм с мочой. Необходимо помнить о способности хинидина к кумуляции.

Основные побочные эффекты хинидина — кардиальные (снижение силы сокращений сердца; снижение АД; нарушение атриовентрикулярной проводимости; аритмогенное действие) и внекардиальные (нарушение слуха, зрения; диспепсия; тромбоцитопения; гепатит; аллергические реакции). Кардиальные побочные эффекты обусловлены главным образом вагolitическим (м-холиноблокирующим) и кардиодепрессивным влиянием. Данное атропиноподобное действие хинидина необходимо учитывать при его назначении, так как сначала при его введении наблюдается тахикардия вследствие усиления симпатических влияний, а уже после этого регистрируется ясный антиаритмический эффект. *Хинидин* имеет небольшую широту терапевтического действия, поэтому может легко возникнуть тяжелая интоксикация (особенно при одновременном использовании других антиаритмических препаратов).

Эффективность хинидина снижается при сочетании с фенотербаталом, фенитоином, рифампицином; он усиливает действие миорелаксантов; увеличивает концентрацию в плазме дигоксина, прокаинамида, пропafenона; может усилить действие непрямых антикоагулянтов. Концентрация хинидина в крови повышается при сочетании с верапамилом, амиодароном, циметидином, снижается при сочетании с дизопирамидом. Хинидин не рекомендуют использовать одновременно со спарфлоксацином.

3. Средства для лечения желудочковых аритмий

Лидокаин (и его пероральные аналоги) блокируют неактивные потенциалзависимые Na^+ -каналы, в отличие от препаратов класса IA, которые блокируют открытые Na^+ -каналы. На здоровые участки миокарда лидокаин (рис. 9.8) оказывает слабое влияние, так как быстро элиминирует из открытых Na^+ -каналов. В зоне ишемии миокарда гипоксия вызывает деполяризацию клеточных мембран и появление аритмогенных очагов. При этом многие Na^+ -каналы инактивируются и становятся чувствительными к лидокаину. Таким образом, лидокаин блокирует медленный ток ионов Na^+ в клетках; при этом он способствует выходу ионов K^+ из клеток миокарда и ускоряет процесс реполяризации клеточных мембран, тем самым укорачивая продолжительность потенциала действия.

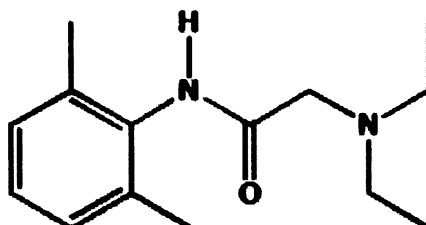


Рис. 9.8. Структура лидокаина

Чувствительность клеток сердца к лидокаину зависит от профиля и плотности ионных каналов. В клетках системы Гиса–Пуркинье лидокаин замедляет диастолическую деполяризацию (фаза 4), ускоряет реполяризацию (фаза 3) и в меньшей степени, чем хинидин, замедляет скорость быстрой деполяризации (фаза 0).

В связи с этим лидокаин, действуя на волокна Пуркинье: снижает возбудимость и проводимость меньше, чем хинидин; снижает автоматизм; уменьшает длительность ПД и эффективный рефрактерный период.

На синоатриальный узел лидокаин практически не оказывает влияния. На АВУ лидокаин оказывает слабое угнетающее влияние (см. табл. 9.1). В терапевтических дозах существенно не изменяет сократимость рабочего миокарда и АД.

Растворы лидокаина вводят внутривенно капельно. Действие препарата кратковременно: $T_{1/2}$ — 1,8 ч. Таблетированная лекарственная форма лидокаина используется редко, в силу того что большая часть препарата (75%) разрушается в печени, поэтому препарат вводят в вену, иногда в мышцу.

Лидокаин используют только как средство скорой помощи при желудочковых тахикардиях и экстрасистолии, особенно при остром инфаркте миокарда, при политопной тахикардии, например при интоксикации сердечными гликозидами. Препарат также применяется для профилактики желудочковой фибрилляции. Длительное использование нецелесообразно из-за проявления проаритмогенного действия, снижения сократимости миокарда и атриовентрикулярной проводимости.

Несомненные достоинства препарата: способность уменьшать длительность потенциала действия, что способствует распространению импульса из синусового узла. Спонтанная деполяризация в эктопическом очаге не успевает достичь порога, необходимого для возникновения в нем потенциала действия; лидокаин не ослабляет силу сокраще-

ния миокарда и не нарушает проведение возбуждения по проводящей системе сердца; препарат малотоксичен, действует кратковременно, и поэтому при его использовании практически не бывает передозировок; лидокаин обладает небольшим коронарорасширяющим и калийсберегающим эффектами.

К побочным эффектам лидокаина относятся: умеренное угнетение атриовентрикулярной проводимости (противопоказан при атриовентрикулярном блоке II–III степени). Иногда отмечается нежелательное воздействие препарата на ЦНС: головная боль, раздвоение сознания, сонливость, парестезии, возбуждение, снижение АД, кома.

Лидокаин противопоказан при нарушении синоатриального проведения, атриовентрикулярной блокаде любой степени (в том числе с выскальзывающими желудочковыми аритмиями), дисфункции миокарда; порфирии.

Мексилетин относится к пероральным аналогам лидокаина. При назначении мексилетина противопоказанием является нарушение функции печени.

Магния сульфат — препарат выбора при аритмии типа «пируэт», одной из причин развития которой является внутриклеточный дефицит Mg^{2+} (внутривенно), а также при «гликозидных» аритмиях на фоне низкого содержания калия и/или магния в сыворотке. При парентеральном введении вызывает периферическую вазодилатацию, замедляет атриовентрикулярную проводимость и уменьшает частоту сердечных сокращений. Побочными эффектами являются приливы жара с покраснением лица, тошнота, парестезии, седативный эффект, гиповентиляция вплоть до апноэ, снижение глубоких сухожильных рефлексов, мышечная слабость, выраженная артериальная гипотензия, брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости. В наиболее тяжелых случаях возникает кома. Антагонистом Mg^{2+} является Ca^{2+} (при передозировке, когда симптомы быстро не проходят после прекращения введения магния сульфата, показано внутривенное введение 5–10 мл 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата).

4. Средства, применяемые при брадиаритмиях

В эту группу относят средства, повышающие процессы возбудимости и проводимости в сердечной мышце, а также средства, устраняющие тормозящее влияние на них *n. vagus*.

М-холиноблокаторы (группа атропина). Устраняют влияние *n. vagus* на сердце и эффективны при резкой брадикардии, обусловленной его активностью. Препарат в основном назначают при синусовой брадикардии, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадах, при интоксикации сердечными гликозидами.

Атропин — основной м-холиноблокатор. Используют при симптоматической синусовой брадикардии, симптоматической брадикардии или выскальзывающей желудочковой аритмии, при атриовентрикулярной блокаде. При атриовентрикулярной блокаде дистального типа (с широкими комплексами QRS) атропин мало эффективен и не рекомендуется. Побочные эффекты атропина — эйфория, галлюцинации, бессонница, головокружение, расширение зрачков, нарушение аккомодации, сухость во рту, задержка мочеиспускания, запор, тахикардия.

Имеются также предположения о целесообразности применения для лечения брадиаритмий адреномиметиков, которые, возбуждая β_1 -адренорецепторы сердца, увеличивают содержание цАМФ и уровень ионов кальция, что улучшает атриовентрикулярную проводимость и повышает возбудимость миокарда, а также глюкагона, способного повышать уровень свободного кальция в клетках сердца и вследствие этого увеличивать их автоматическую активность. Глюкагон имеет преимущества перед адреномиметиками, так как не повышает автоматизма желудочков и не вызывает тахикардии и фибрилляции.

9.2.2. Общие осложнения от проводимой антиаритмической фармакотерапии

Практически все антиаритмики обладают проаритмическим действием, которое обусловлено несбалансированным изменением фаз ПД, увеличением длительности интервала Q–T. Поэтому на фоне постоянного приема антиаритмиков возрастает риск внезапной смерти у больных с ИБС (не касается β -адреноблокаторов кордарона). Наиболее выраженный аритмогенный эффект дают хинидин, ибутилид, дигоксин. Средний аритмогенный эффект вызывают морацизин, пропафенон, бепридил, соталол. Выраженность аритмогенного эффекта зависит от многих факторов: сократительной функции левого желудочка (чем она ниже, тем больше вероятность развития эффекта), концентрации в крови электролитов (ионов калия, кальция, магния), наличия существующего вида аритмии (например, желудочковая пароксизмальная тахикардия на фоне антиаритмического препарата может трансформироваться в тахикардию типа «пируэт» — *torsade de pointes*).

Кроме того, все перечисленные препараты могут давать аллергические и токсические реакции.

Поэтому медикаментозную терапию используют по острой необходимости, когда есть риск внезапной смерти или резко наруша-

ется центральная или регионарная гемодинамика. В остальных случаях первоочередной шаг — это лечение основной патологии: ревматизма, сердечной недостаточности, ИБС и др.

Тактика лечения аритмий определяется соотношением рисков гибели больного собственно от аритмии, от основного заболевания и получения осложнений от проводимой антиаритмической терапии.

Антиаритмическая терапия должна быть: оправданной (оценка рисков); целенаправленной на ранимый параметр; строго скоординированной с основным лечением. Алгоритм терапевтического подхода к лечению аритмий основан на сопоставлении рисков смерти от аритмии или от основного заболевания. Критерий назначения или неназначения антиаритмиков — это фракция выброса левого желудочка, исследуемая при эхокардиографии. При ее величине менее 35% от должной риск осложнений от применения аритмических препаратов резко возрастает.

В заключение приводим сводную таблицу эффективности различных классов антиаритмических средств в терапии основных нозологических форм аритмий (табл. 9.3).

Таблица 9.3

**Эффективность различных классов
антиаритмических средств**

	IA	IB	IC	II	III	IV
Предсердная тахикардия	+	0	++	0	++	0
Фибрилляция предсердий						
удержание синусового ритма	+++	0	+++	+	++++	+
уменьшение ЧСС	0	0	+	+++	+	+++
Узловая тахикардия						
<i>re-entry</i>	++	0	+++	+++	++	+++
дополнительные проводящие пути	++	0	+++	0	+++	0
Желудочковая экстрасистолия	+	++	+++	0	+++	0
Желудочковая тахикардия	+++	+	++	0	+++	0

Глава 10

Биохимическая фармакология лекарственных средств, регулирующих систему гемостаза

Термин «гемостаз» (от лат. *haemostasis* — остановка, прекращение кровотечения, кровоостанавливание) охватывает все процессы, направленные на остановку кровотечения из травматически поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости для циркулирующей в сосудах крови. Гемостаз — физиологическая, жизненно необходимая реакция.

10.1. Система гемостаза

В систему гемостаза входят 4 основных компонента.

1. Свертывающая система крови, представленная 13 факторами (коагуляционное звено):

- фактор I — фибриноген, гликопротеид, один из самых крупных белков плазмы, молекулярная масса 340 000 Д, длина молекулы 46 нм (для сравнения молекула IgG имеет длину 20 нм);
- фактор II — протромбин;
- фактор III — тканевой тромбопластин, белково-липидный комплекс, содержится в мембранах эндотелия, гладкомышечных клетках сосудов, в моноцитах;
- фактор IV — ионы кальция;
- факторы V, VII, VIII, IX, X, XI, XII — сериновые протеазы (гидролазы, содержащие в активном центре остаток аминокислоты серина), циркулируют в крови в неактивной форме — в виде зимогенов;
- фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор.

2. Тромбоцитарное звено (тромбоциты или кровяные пластинки).

3. Антикоагулянтная система включает:

- вещества, продуцируемые эндотелием, — простациклин (ингибитор тромбоцитов и вазорелаксант), гепарин;
- три белка, синтезирующиеся в печени, — ингибитор протеиназ антитромбин III, протеин С (С-реактивный белок, С-пептид), протеин S. (Протеин С — фермент, расщепляющий активированные V, VIII и IX свертывающие факторы; циркулирует в неактивном виде. Протеин S служит кофактором реакций, катализируемых протеином С.).

4. Система фибринолиза: плазминоген и его эндогенные активаторы:

- тканевой активатор плазминогена (t-PA);
- урокиназа (u-PA).

Процесс гемостаза включает 5 последовательных этапов:

- 1) первая, самая быстрая во времени реакция — локальная рефлекторная вазоконстрикция;
- 2) адгезия тромбоцитов к поврежденному участку стенки сосудов, экспрессия на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов (фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидилтидной кислоты);
- 3) агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарной пробки, которая плотно закрывает место повреждения;
- 4) на мембранах тромбоцитов происходит образование тромбина — конечный этап внешнего и внутреннего путей коагуляции.
Тромбин — ключевой фермент гемостаза — вызывает 4 эффекта: а) преобразует растворимый фибриноген в мономеры фибрина; б) активирует фактор XIII — наступает ретракция фибринового сгустка; в) стимулирует тромбоциты; г) активирует протеин С; свертывание крови, образование фибринового сгустка;
- 5) фибринолизис и восстановление кровотока в затромбированном сосуде.

Рассмотрим более подробно каждый из этапов.

Первичная локальная **вазоконстрикция** — результат стимуляции симпатических нервных окончаний в гладких мышцах сосудистой стенки. Последующая вазоконстрикция возникает при активации у места повреждения стенки сосудов тромбоцитов и реакции высвобождения из них серотонина, тромбоксана A_2 — наиболее мощного из известных эндогенных вазоконстрикторов и β -тромбоглобулина,

который вызывает локальное ингибирование синтеза простациклина — сильного вазодилататора, что создает благоприятные условия для агрегации тромбоцитов и роста тромба.

Адгезия (от лат. *adhaesio* — прилипание, сращение) тромбоцитов — происходит при взаимодействии их с коллагеном, базальной мембраной и микрофибриллами. Связующим звеном между тромбоцитами и обнаженным субэндотелием является фактор Виллебранда. В процессе адгезии тромбоциты из дисковидных превращаются в сферические, что способствует их контакту друг с другом.

Агрегация (от лат. *aggregatio* — скопление, соединение) тромбоцитов — следующий этап активации кровяных пластинок. Он протекает по схеме:

агонист → взаимодействие с рецептором → поступление в тромбоцит сигнала, мобилизующего кальций из плотной тубулярной системы в цитоплазму и активирующего фосфолипазы A_2 и C → освобождение арахидоновой кислоты → образование эндоперекисей простагландинов PGG_2 и PGH_2 под влиянием фермента циклооксигеназы → образование тромбоксана A_2 под действием тромбоксансинтетазы → мобилизация кальция, повышение его концентрации в цитоплазме и снижение уровня цАМФ в тромбоцитах → индукция их реакции сокращения, обусловленная активацией Са-зависимой АТФазы, тромбоцитарного актомиозина и тромбостенина → изменение свойств мембраны и формы тромбоцитов с образованием псевдоподий → прилипание тромбоцитов друг к другу → реакция высвобождения из них биологически активных соединений (АДФ, тромбоксана A_2 , серотонина, β -тромбоглобулина, фибронектина, тромбоспондина) → образование тромба.

Светывание крови, образование окончательного гемостатического тромба происходят при каскадной ферментативной активации плазменных факторов и включают 4 последовательные фазы: образование протромбиназы, образование тромбина, фибрина, в нитях которого задерживаются форменные элементы крови, и ретракция кровяного сгустка. Образуется гемостатический тромб.

Завершает механизм гемостаза **фибринолиз** — процесс, который удаляет отложение фибрина в пределах кровотока и тем самым предупреждает блокаду кровеносных сосудов тромбами. Под фибринолизом понимают ферментативное расщепление фибриновых волокон на растворимые фрагменты, которые удаляются из сосудистого русла. Фибринолизис определяется сложным взаимодействием между фибрином, плазминогеном, его активаторами, плазмином и ингибиторами фибринолитической системы. Превращение плазминогена в сериновую протеазу плазмина является основной ступенью фибринолиза.

Согласно статистическим данным, большинство приобретенных нарушений системы гемостаза сопровождается повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови с появлением вторичной кровоточивости. Указанное обстоятельство обусловило бурное развитие фармакологии гемостаза. Несмотря на существование широкого спектра лекарственных средств для профилактики и лечения тромбгеморрагических состояний, данная проблема остается нерешенной: в настоящее время отсутствуют высокоэффективные препараты, которые способны адекватно скорректировать нарушение работы системы в условиях целого организма. Проведенные доклинические исследования позволили установить, что многие «перспективные» фармакологические соединения оказались эффективными только в условиях *in vitro*, поэтому их обозначение ограничивается указанием лабораторного шифра фирмы-разработчика. Для некоторых из них препятствием для дальнейших клинических испытаний стали особенности фармакокинетики: необходимость парентерального введения соединения, высокая скорость метаболизма, экономическая нецелесообразность, связанная с дорогостоящим химическим синтезом (в частности, все перечисленное относится к препаратам пептидной и белковой природы).

Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза, могут предотвращать образование тромбов, угнетая свертывающую систему крови и тромбоцитарное звено. Они могут способствовать растворению (лизису) уже образовавшегося тромба, активируя фибринолитическую систему. И наконец, могут применяться при состояниях повышенной кровоточивости, когда их действие направлено на активацию свертывающей системы крови.

10.2. Классификация фармакологических веществ, влияющих на систему гемостаза

- I группа. Вещества, активирующие процессы свертывания крови (прокоагулянты):
 - А. Препараты витамина К (викасол, фитоменадион).
 - В. Препараты, применяемые при тромбоцитопенических состояниях.
- II группа. Лекарственные препараты, ингибирующие систему свертывания крови (антикоагулянты). По механизму действия выделяют антикоагулянты прямого и непрямого типа действия. К антикоагулянтам прямого действия относятся: гепарин (нефракционированный гепарин, НФГ); низкомо-

лекулярные гепарины (НМГ) — эноксапарин, надропарин, дальтепарин; гирудин, цитрат натрия и ЭДТА (этилендиамин тетрауксусная кислота). Антикоагулянты непрямого действия включают производные кумарина: варфарин, дикумарин, неодикумарин.

- III группа. Лекарственные вещества, активирующие фибринолиз (фибринолитические средства): препараты стрептокиназа и урокиназа, тканевой активатор плазминогена.
- IV группа. Антифибринолитические препараты: аминокапроновая кислота, аминометилбензойная кислота (ПАМБА), трансекзамовая кислота, амбен — по механизму действия конкурентные ингибиторы активаторов плазминогена.
- V группа. Антитромбоцитарные вещества, угнетающие активность тромбоцитов.

Остановимся на клинико-фармакологической характеристике каждой группы препаратов.

Группа I

Прокоагулянты — эти вещества назначают при недостаточной активности гемостаза, которая вызвана снижением количества/активности свертывающих факторов. Отдельное место занимают патологические состояния, обусловленные нарушением работы тромбоцитарного звена гемостаза. Выделяют врожденную и приобретенную формы недостаточной активности гемостаза.

Врожденный дефицит свертывающих факторов VIII и IX — причина гемофилии А и В (классический пример: гемофилия В у наследника последнего российского императора; болеют только мальчики, передается заболевание от матерей). В этом случае эффективна только заместительная терапия.

К наследственной патологии системы коагуляции относится также болезнь Виллебранда. Болезнь фон Виллебранда — самая частая наследственная коагулопатия, распространенность достигает 1%. Фактор фон Виллебранда (ФФВ) имеет две функции: облегчает прикрепление тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и стабилизирует фактор VIII в плазме. Клинические проявления — легкое образование синяков, меноррагии, носовые и желудочно-кишечные кровотечения — обусловлены главным образом нарушением тромбоцитарного гемостаза. В тяжелых случаях травма или операция (даже удаление зуба) могут вызвать угрожающее жизни кровотечение. При легком течении болезнь обычно остается нераспознанной.

Болезнь фон Виллебранда неоднородна, что обусловлено разнообразием мутаций соответствующего гена. Выделяют три основных

типа. I тип самый частый (70–80% случаев), характеризуется одновременным умеренным снижением активности и уровня антигена ФфВ. При II типе уровень антигена ФфВ остается в норме, хотя активность его почти отсутствует. III тип (гомозиготная форма I типа) самый тяжелый, он характеризуется резким снижением активности и уровня антигена ФфВ.

Лечение заключается в нормализации уровней ФфВ и фактора VIII. В комплексной фармакотерапии используют препарат **десмопрессин** — синтетический аналог вазопрессина; повышает содержание в плазме и мультимерность ФфВ и связанного с ним антигемофильского фактора VIII.

Показаниями к применению десмопрессина: болезнь фон Виллебранда «Десмопрессин I типа», легкая форма гемофилии А (при уровне фактора VIII в плазме > 4–5%). Препарат оказывает также неспецифическое гемостатическое действие и может применяться для снижения кровоточивости при хирургических вмешательствах на печени, легких и других органов, а также при тромбоцитопатии С.

Режим дозирования: инъекции по 1–2 капли 1 р/сут (эффект сохраняется в течение 24–36 ч).

Препараты компонентов и препараты крови гемостатического действия.

Свежемороженая плазма (компонент крови) — источник всех факторов коагуляции, физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы.

Показаниями к применению служат: дефицит факторов свертывания крови и физиологических антикоагулянтов (при отсутствии высокоактивных их компонентов), кровотечение и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), геморрагическая болезнь.

Режим дозирования: внутривенные (в/в) инфузии: взрослым — до 1–2 л/сут, новорожденным — до 10–15 мл/кг 1–3 р/сут, детям от 1 до 3 лет — до 20–30 мл/кг/сут.

Эптаког альфа гемостатическое средство, фактор VIIa (рекомбинантный). Активирует свертывание крови как при дефиците факторов VII и XI либо при образовании их ингибиторов, так и при различных кровотечениях.

Применяется при кровотечениях (в том числе профилактика при хирургических операциях) у больных наследственной или приобретенной гемофилией с ингибиторами к факторам VIII или IX. Наследственный дефицит факторы VII, II, V, X; тромбоцитопения и тромбоцитопатия (тромбастения Гланцманна, синдром Бернара–Сулье, синдром «серых тромбоцитов»).

Препарат вводят в/в болюсно в течение 2–5 мин. Дозу подбирают индивидуально в диапазоне 3–6 КЕД (60–120 мкг)/кг. Нагрузочная доза (НД) 4,5 КЕД (90 мкг)/кг. Интервалы между введениями и продолжительность лечения зависят как от степени кровотечения, так и от наличия ингибиторов, требуемого уровня фактора VII. Рекомендуемый режим введения — каждые 2 ч до наступления улучшения. При тяжелом кровотечении или после большой операции продолжительность введения — до 2–3 нед.

Криопреципитат — продукт фракционирования плазмы крови, получаемый путем осаждения ее методом глубокого замораживания. Содержит в малом объеме около 50% всего плазменного фактора VIII, фибронектина, ФфВ и в меньшей степени другие факторы свертывания крови. Содержит небольшое количество фибриногена. При в/в введении не создает перегрузки кровообращения объемом и повышения ОЦК. Недостаточно вирусобезопасен.

Показания: геморрагии, обусловленные дефицитом фактора VIII (гемофилия А) или ФфВ. Профилактически вводят больным гемофилией А и болезнью Виллебранда перед любыми хирургическими вмешательствами и в первые 5–10 дней после операции.

Режим дозирования: перед употреблением размораживают при 37–45 °С в воде, после оттаивания и доведения температуры препарата до 36 °С его вводят в/в струйно или капельно. Расчет НД производят по формуле: $\text{необходимое количество ЕД} = \text{МТ (кг)} \times \text{желаемое повышение уровня ф.VIII в плазме} \times 1,3$. В 1 дозе нативного препарата (100 мл) содержится около 100 ЕД фактора VIII. При больших кровотечениях, травмах, хирургических вмешательствах уровень фактора VIII следует поддерживать > 40% (40–60 ЕД в 100 мл плазмы). Вслед за первой полной дозой препарата повторяют его введение в той же или половинной дозе через 8–12 ч (под контролем концентрации ф.VIII в плазме больного). Профилактические введения повторяют каждые 3–6 дней.

Фактор свертывания крови VIII (гемофил М; иммунат; коэйт-ДВИ) — сухой концентрированный фактор VIII, полученный из плазмы крови доноров и подвергшийся двойной вирусинаktivации, что сводит до минимума возможность заражения больных вирусами ВИЧ, герпеса, гепатита А, В, С и др. Препараты высокоактивны и стандартизированы по содержанию фактора VIII. Некоторые из них содержат также ФфВ. Концентрированный фактор VIII значительно более активен и стандартизирован, чем криопреципитат, обеспечивают лучший гемостаз и намного более безопасны.

Показания к назначению: гемофилия А, в том числе с иммунным ингибитором фактора VIII, неконтролируемое кровотечение при бо-

лезни Виллебранда, приобретенный геморрагический синдром, связанный с антителами к ф. VIII.

Режим дозирования: в/в вводят болюсно 2 р/сут или инфузией по 2–4 мл/мин. Дозу рассчитывают с учетом уровня фактора VIII в плазме больного и того, что доза 1 МЕ/кг повышает концентрацию в плазме фактора VIII на 1–2% (формулу см. в инструкции). При тяжелой гемофилии А с целью постоянной профилактики кровотечений препарат вводят в/в по 15–30 МЕ/кг каждые 3 дня. При лечении больных гемофилией А с высоким титром в крови больного антител к ф. VIII в комплексную терапию включают сверхвысокие дозы концентрированного фактора VIII (до 100–200 МЕ/кг/сут).

Показанием к назначению фактора свертывания крови IX «Фактор свертывания крови IX» (иммунин; «Иммунин» аимафикс) являются лечение и профилактика геморрагий при гемофилии В (врожденная недостаточность фактора IX).

Режим дозирования: в/в медленно из расчета, что 1 МЕ/кг повышает уровень фактора IX в плазме на 0,5–1%, а повторные введения (1 р/сут) — на 1–1,5%. Доза при малых кровотечениях и операциях (удаление зубов и др.) должна поддерживать концентрацию фактора IX в плазме не ниже 25%, тогда как при больших кровотечениях, операциях и травмах — на уровне 50–60%. Для постоянной профилактики геморрагий доза составляет 20–30 МЕ/кг 1 раз в неделю, в/в по 2–3 мл/мин.

Существуют препараты комбинированных факторов свертывания крови, в состав которых входят факторы свертывания крови II, VII, IX и X [протромбиновый комплекс].

Показаниями к их применению служат: комплексная терапия больных с ингибиторной формой гемофилии и с кровоточивостью, связанной с появлением в крови антител к фактору VIII и другим факторам свертывания крови, а также для купирования кровотечений при геморрагической болезни новорожденных и кровотечениях, связанных со всеми видами К-витаминной недостаточности и передозировкой не прямых антикоагулянтов.

Группа IА. Значительно чаще встречается *приобретенная недостаточность* гемостаза, обусловленная дефицитом витамина К. В норме источником витамина К служат бактерии, населяющие кишечник, они синтезируют витамин К₂. Антибиотики с широким диапазоном действия (тетрациклин, неомицин и др.) подавляют рост этой флоры. В растениях содержится другой вид витамина К — К₁. Наиболее богаты им цветная капуста, зеленые бобы, шпинат. Природные витамины К жирорастворимые, поэто-

му для их всасывания необходима желчь. Прокоагулянты назначают при патологических состояниях, обусловленных дефицитом витамина К: после обширных резекций кишечника; при нарушении поступления желчи в кишечник (обструктивная желтуха); у недоношенных детей.

Витамин К необходим для образования в печени II, VII, IX, X свертывающих факторов. Синтез в гепатоцитах зависящих от витамина К белков можно схематично представить в 2 этапа. На первом этапе образуются биологически неактивные предшественники. На втором этапе, в котором витамин К выступает кофактором реакции карбоксилирования глутаминовых остатков, неактивные предшественники приобретают биологическую активность в результате преобразования остатков глутаминовой кислоты в γ -карбоксиглутаминовую кислоту. Последние располагаются в аминотерминальных участках молекул и придают витамин-К-зависимым факторам свертывания свойства фиксировать ионы кальция и связываться при этом с фосфолипидами.

При дефиците витамина К образуются неполноценные для процесса свертывания белки, получившие название PIVKA (протеины, индуцированные витамином К или его отсутствием).

Таким образом, витамин К выступает кофактором реакции карбоксилирования глутаминовых остатков, неактивные предшественники приобретают биологическую активность в результате преобразования остатков глутаминовой кислоты в гамма-карбоксиглутаминовую кислоту. Это придает факторам свертывания способность связывать ионы кальция и, при необходимости, образовывать Са-мостики с отрицательно заряженными фосфолипидами на поверхности тромбоцитов.

Препарат *фитоменадион* (витамин К₁) выпускается в инъекционной форме, препарат *викасол* — водорастворимый синтетический аналог витамина К, назначается перорально (п/о). Эти жирорастворимые витамины и их водорастворимые аналоги необходимы для завершения синтеза (преимущественно в паренхиматозных клетках печени) ряда плазменных факторов свертывания крови (ФСК: II, VII, IX, X) и двух важнейших физиологических антикоагулянтов — белков С и S.

Показания: геморрагические синдромы, обусловленные дефицитом витамин-К-зависимых ФСК, дефицитом и нарушениями всасывания в кишечнике витамина К [механическая обтурационная желтуха, мальабсорбция, тяжелый кишечный дисбактериоз; геморрагическая болезнь новорожденных; передозировка непрямыми антикоагулянтами].

тов (при снижении протромбинового отношения и повышении в протромбиновом тесте международного нормализованного отношения $MNO > 4,5$). При парентеральном введении препаратов витамина К значительное улучшение протромбинового отношения наступает не сразу, а на 2–4-й день, поэтому для более быстрой остановки кровотечения лечение витамином К сочетают с в/в введениями концентратов витамина К зависимых ФСК. Режим дозирования: п/о взрослым по 15–30 мг/сут, высшая суточная доза (ВСД) 60 мг; в/м 10–30 мг/сут, новорожденным — 15 мг/сут; в/в 5–15 мг/сут в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе NaCl.

Группа IV. Одной из причин несостоятельности системы гемостаза являются нарушения функциональной активности и/или количества тромбоцитов — тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Тромбоцитопения — это состояние, при котором число тромбоцитов не превышает $150\,000\text{ мкл}^{-1}$. Первые проявления кровоточивости — кровоизлияния в кожу и слизистые (тромбоцитопеническая пурпура) — возникают при снижении числа тромбоцитов до $50\,000\text{ мкл}^{-1}$. При снижении до $20\,000\text{ мкл}^{-1}$ возможны тяжелые кровотечения, дальнейшее снижение (до $10\,000\text{ мкл}^{-1}$) непосредственно угрожает жизни и, как правило, требует госпитализации. Тромбоцитопения — относительное противопоказание для назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), антикоагулянтов и инвазивных процедур. Причинами тромбоцитопении могут быть недостаточное образование и усиленное разрушение тромбоцитов.

Недостаточное образование тромбоцитов наблюдается при многих заболеваниях и почти всегда сопровождается недостаточным образованием других форменных элементов крови. Исследование костного мозга выявляет снижение числа мегакариоцитов и нередко позволяет установить диагноз основного заболевания.

1. Миелотоксические воздействия — многие лекарственные средства, ионизирующее излучение и алкоголь — могут стать причиной тромбоцитопении. Угнетение кроветворения может быть прямым продолжением фармакологического действия (цитостатики) или идиосинкразической реакцией (хлорамфеникол, фенилбутазон, препараты золота, фенитоин, сульфаниламиды). На 10–14-е сутки после отмены препарата, вызвавшего тромбоцитопению, возникает рикошетный тромбоцитоз.

2. Вирусные инфекции часто вызывают угнетение кроветворения со снижением образования тромбоцитов. Тромбоцитопения обычно умеренная, специального лечения не требует и проходит после выздоровления.

3. Инфильтрация костного мозга при болезнях накопления, онкологических и инфекционных заболеваниях приводит к угнетению кроветворения, нередко тяжелому, и панцитопении. Диагностика основана на исследовании костного мозга. Лечат основное заболевание.

Усиленное разрушение тромбоцитов может быть обусловлено иммунными и неиммунными механизмами.

Иммунные тромбоцитопении

Посттрансфузионная пурпура — редкое заболевание, встречается преимущественно у многорожавших женщин. Через 7–10 сут после переливания крови развивается тромбоцитопения, нередко тяжелая. Применяют иммуноглобулин для в/в введения (1 г/кг в/в дважды с интервалом 1 сут) и плазмаферез. Переливания тромбоцитарной массы противопоказаны.

Иммунная тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции по патогенезу и клинической картине сходна с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Частота иммунной тромбоцитопении возрастает по мере падения уровня лимфоцитов CD4 и при СПИДе достигает 30–45%. Диагностика требует исключения других причин тромбоцитопении (миелотоксическое действие антиретровирусных препаратов, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, поражающие костного мозга оппортунистическими инфекциями). Лечение примерно то же, что при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, однако кортикостероиды и иммуноглобулин для в/в введения действуют несколько хуже, а спленэктомия повышает риск сепсиса. Хороший эффект дает антиретровирусная терапия.

Лекарственная иммунная тромбоцитопения может быть вызвана самыми разными препаратами. Основной механизм развития — разрушение тромбоцитов комплементом, который активируется реакцией препарата с антителами. Препарат, вызвавший тромбоцитопению, отменяют, после чего уровень тромбоцитов нормализуется за несколько суток. Если тромбоцитопения достигла опасного уровня, вводят иммуноглобулин для в/в введения (1 г/кг в/в), кортикостероиды не применяют.

Гепариновая тромбоцитопения в отличие от других лекарственных иммунных тромбоцитопений характеризуется не разрушением, а агглютинацией тромбоцитов, отсюда наиболее опасное ее проявление — артериальные тромбозы с некрозами кожи и гангреной конечностей. Диагноз ставится при падении числа тромбоцитов более чем вдвое (или ниже 100 000 мкл⁻¹) в отсутствие других причин тромбоцитопении (незначительное снижение числа тромбоцитов имеет неиммунную природу и встречается при гепаринотерапии довольно часто).

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ИТП) впервые описана в 1835 г. Верльгофом, в настоящее время является одним из наиболее распространенных форм геморрагических диатезов.

Клиническая картина заболевания характеризуется кожными геморрагиями, наиболее часто встречающимися на конечностях и передней поверхности туловища; кровоизлияниями в местах инъекций. Более чем у 50% больных отмечены носовые кровотечения. У девочек в пубертатном возрасте меноррагии часто являются доминирующим симптомом при ИТП. Однако наиболее опасны кровоизлияния в головной мозг и во внутренние органы.

Причина геморрагического синдрома при ИТП — тромбоцитопения, обусловленная повышенным разрушением тромбоцитов. На воздействие ксенобиотиков и токсинов, которые нарушают целостность мембраны и обуславливают чужеродность клеток, у больных вырабатываются антитромбоцитарные и антимегакариоцитарные антитела (АТ). Иммунохимическими методами выявлено, что АТ могут быть направлены против 4, 5 тромбоцитарных факторов свертывания, фибриногена, β -тромбоглобулина, мембранных гликопротеиновых комплексов IIb-IIIa, Ib-IX. Другой причиной появления АТ является нарушение функции распознавания собственных антигенных детерминант иммунокомпетентными клетками. Но на какой стадии дифференцировки происходит иммунное повреждение тромбоцитарного ростка и каковы механизмы повреждения к настоящему моменту неизвестно.

С помощью иммунофлюоресцентных методов у 90% больных ИТП на мембране мегакариоцитов костного мозга обнаружены иммуноглобулины классов G и M. Фиксация АТ на поверхности клеток вызывает нарушение тромбопоэза: авторадиграфическое изучение кинетики выявило замедление созревания мегакариоцитов, накопление молодых форм — промегакариоцитов и мегакариобластов, нарушение отшнуровки тромбоцитов. При этом отмечено изменение морфоцитометрических характеристик костномозговых клеток: увеличение общего размера мегакариоцитов, снижение диаметра ядра, уменьшение количества α -гранул и гранул гликогена. При исследовании энергетического обмена мегакариоцитов у больных ИТП установлено снижение активности лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, митохондриального фермента — сукцинатдегидрогеназы.

Таким образом, уже на уровне клеток костного мозга обнаружены структурные и функциональные нарушения. Большинство авторов полагает, что причина патологических изменений — сдвиги мембранного потенциала под влиянием взаимодействия антигенов с АТ.

Исследование ультраструктурных особенностей тромбоцитов при ИТП выявило снижение в них количества гликогена, увеличение канальцев, гиперплазию вакуолей; морфологические изменения — пойкилоцитоз, макроцитоз, увеличение количества дегенеративных форм. Радиологическими методами (с помощью ^{51}Cr) установлено укорочение времени жизни тромбоцитов до нескольких часов (в норме длительность жизни кровяных пластинок составляет 7–10 дней).

Структурные изменения в тромбоцитах обуславливают их функциональную неполноценность. Установлено, что у больных ИТП нарушены реакции секреции биологически активных соединений (АДФ, серотонина, 3 и 4 пластиночных факторов), снижена адгезивно-агрегационная функция.

Таким образом, патогенетическую основу ИТП составляют иммуннопатологические реакции, которые вызывают не только укорочение длительности жизни пластинок, но и существенно изменяют их функциональные свойства в период циркуляции.

Терапевтическая тактика в лечении ИТП направлена на подавление иммунных реакций, купирование геморрагического синдрома, нормализацию количества тромбоцитов, улучшение их функционального состояния.

В настоящее время общепринято применять глюкокортикоидные препараты. Положительный эффект при применении преднизолона, по данным разных авторов, наблюдается в 75–90% случаев. Гемостатический эффект проявляется уже в первые 24 ч после начала терапии.

Механизм действия глюкокортикоидных препаратов при ИТП имеет несколько объяснений. Иммуносупрессивный эффект преднизолона складывается из торможения миграции стволовых клеток Т- и В-лимфоцитов и их взаимодействия, что приводит к снижению продукции АТ. Глюкокортикоиды тормозят взаимодействие сенсibilизированных лимфоцитов и фагоцитов с тромбоцитами, препятствуют связыванию АТ с мембраной тромбоцита. Кроме того, они снижают активность макрофагальной системы и тем самым увеличивают продолжительность жизни кровяных пластинок.

Приблизительно у 10–25% больных эффект от терапии преднизолоном вообще отсутствует или оказывается неполным: кровоточивость прекращается, а тромбоцитопения остается. В этих случаях применяется спленэктомия, положительный эффект которой связывают с удалением органа, продуцирующего АТ. Кроме того, селезенка содержит специализированные фагоциты, элиминирующие лизированные клетки, и наконец, часть тромбоцитов аккумулируется в селезенке.

Но даже после спленэктомии у 20–30% больных в течение года наступает рецидив. В таких случаях используют иммуноглобулины, иммунодепрессанты и цитостатики. Однако мутагенные и миелотоксические свойства заставляют клиницистов прибегать к ним в последнюю очередь.

При тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях используется **концентрат тромбоцитов** — продукт донорской крови.

Основные показания — глубокая тромбоцитопения ($< 10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) при наличии или большой угрозе возникновения тяжелого кровотечения или кровоизлияния, в том числе и после хирургического вмешательства; тромбоцитопения при гипо- и аплазии костного мозга, лучевой болезни, лейкозах, множественных метастазах рака в кости. При плановых трансфузиях необходим подбор доноров тромбоцитов, совместимых по групповой принадлежности с клетками крови реципиента (по системам АВ0, резус и пробе Кумбса). При иммунных тромбоцитопениях трансфузии донорских тромбоцитов могут производиться в виде разовых введений только по жизненным показаниям (в том числе перед хирургическими вмешательствами). В остальных случаях иммунных тромбоцитопений введений донорских тромбоцитов следует избегать, так как они вызывают нарастание титра анти-тромбоцитарных антител в крови реципиента. Количество выделенных из крови донора тромбоцитов и их функциональная сохранность зависят от способа их получения (в 1 лечебной дозе, полученной из 450 мл донорской крови, содержится от 3,0 до $4,2 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов). Хранение их в мешках при постоянном помешивании ≤ 48 ч, если не применены специальные методы консервации.

Режим дозирования: для купирования кровотечения и профилактики его в случае проведения больших хирургических вмешательств одномоментно в/в вводят 4–7 доз концентрата тромбоцитов. При необходимости такие введения повторяют ежедневно в течение 4–5 дней (под ежедневным контролем количества тромбоцитов крови больного и определения времени кровотечения).

Нарушение системы гемостаза чаще всего сопровождается повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови. В отличие от гемостаза — **тромбоз** — патологическая реакция внутрисосудистого свертывания крови.

Группа II. Антикоагулянты.

Антикоагулянты непрямого типа действия (пероральные антикоагулянты). В 1920-е гг. в Канаде было зарегистрировано новое заболевание крупного рогатого скота. Оно проявлялось кровоточивостью, иногда развивавшейся спонтанно, но чаще после травм. Результаты

наблюдений позволили установить связь между кровоточивостью и использованием в качестве корма клевера, пораженного плесенью. Многочисленные исследования, проводившиеся в течение 20 лет, завершились выделением токсического фактора, вызывавшего кровотечение. Им оказался *дикумарин*.

Синоним дикумарина — *ратицид* («крысиный яд»), используется в целях дератизации. Животные погибают от множественных кровотечений. Но чувствительность к дикумарину у крыс неодинакова. Отмечено, что у отдельных животных существует генетически детерминированная толерантность к препарату.

Эффект препаратов этой группы развивается приблизительно через 24 ч и продолжается в течение нескольких дней. Антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целого организма; *in vitro* они не действуют.

По механизму действия непрямые антикоагулянты — антагонисты витамина К, они ингибируют работу фермента редуктазы витамина К, в результате образующаяся окисленная форма витамина К не превращается в активную восстановленную форму. Антикоагулянты непрямого действия предназначены для перорального приема, они нарушают синтез в печени протромбина, других факторов свертывания крови (VII, IX, X), антикоагулянтных протеинов С и S. Контроль за эффективностью и безопасностью лечения осуществляют с помощью МНО. Для развития полного эффекта антикоагулянтов непрямого действия требуется не менее 4 сут. По этой причине при необходимости быстрого антикоагулянтного действия одновременно назначают гепарин в лечебной дозе, который отменяют как минимум через 4–5 сут и не ранее, чем будет достигнуто стойкое терапевтическое увеличение МНО (сохраняющееся при повторном определении с интервалом около 24 ч).

В зависимости от химической структуры непрямые антикоагулянты подразделяют на производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), дикумарина (этил бискумацетат) и индандионы — препарат фениндион (фенилин).

Варфарин обеспечивает наиболее стабильное антикоагулянтное действие, лучше всего изучен и является препаратом выбора. В меньшей степени это относится к аценокумаролу.

Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект этил бискумацетата неустойчив, поэтому эти непрямые антикоагулянты, по возможности, не рекомендуется использовать.

Показания для назначения не прямых антикоагулянтов (НА): длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА; профилактика тромбоэмболии при мерцательной аритмии у больных

высокого риска; протезы клапанов сердца; вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ); тромб в полости левого желудочка после недавно перенесенного ИМ; профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Применение непрямых антикоагулянтов очень часто является причиной лекарственного взаимодействия. Действие непрямых антикоагулянтов усиливают другие противотромботические средства, амиодарон, анаболические стероиды, статины, ко-тримоксазол, эритромицин, флуконазол, итраконазол, метронидазол, омепразол, фенилбутазон, пропafenон, морацизин, пропранолол, ципрофлоксацин, хинидин, тамоксифен, тетрациклин, норфлоксацин, офлоксацин и др. Действие непрямых антикоагулянтов ослабляют барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид, гризеофульвин, рифампицин, витамины К и С, а также авокадо (в больших количествах), яйца, говяжья и свиная печень, зеленый чай и покрытые листьями зеленые овощи, некоторые пищевые добавки. Алкоголь способен как усилить, так и уменьшить действие непрямых антикоагулянтов.

Передозировка проявляется геморрагическим синдромом. Для предупреждения этого осложнения необходим регулярный контроль МНО, при необходимости следует снизить дозу препарата или пропустить его очередной прием.

При возникновении кровотечения и/или при слишком высоких значениях МНО рекомендуется следующая тактика (на примере варфарина):

- угрожающее жизни кровотечение или серьезное кровотечение с повышенным МНО — прекратить использование непрямых антикоагулянтов (НА), назначить витамин К₁ в дозе 10 мг в/в медленно в сочетании с концентратом протромбинового комплекса (КПК) (факторы II, VII, IX и X) 50 ЕД/кг, рекомбинантный фактор VIIa; чаще определять МНО, при необходимости повторять эти мероприятия (витамин К₁ вводят с интервалами 12 ч);
- МНО > 9, нет существенного кровотечения — прекратить использование НА, назначить п/о витамин К₁ в дозе 5–10 мг (ожидаемое значительное снижение МНО через 24–48 ч); чаще определять МНО, при необходимости повторно использовать витамин К₁; возобновить НА в более низкой дозе, когда значения МНО вернутся к терапевтическим;
- МНО > 5 и < 9, нет существенного кровотечения — пропустить 1–2 дозы НА; чаще определять МНО, возобновить НА в более низкой дозе, когда значения МНО вернутся к терапевтиче-

ским; при необходимости более быстрого эффекта пропустить дозу НА и назначить п/о витамин К₁ в дозе < 5 мг;

- МНО выше терапевтического, но < 5, нет существенного кровотечения — уменьшить или пропустить дозу НА; чаще определять МНО, возобновить НА в более низкой дозе, когда значения МНО вернутся к терапевтическим (при МНО чуть выше нижней границы терапевтического диапазона изменения дозы непрямых антикоагулянтов может не потребоваться);
- неожиданное кровотечение при терапевтическом уровне МНО — искать возможную причину (нераспознанная почечная патология, заболевание ЖКТ и др.).

Оптимальная доза непрямых, принимаемых перорально антикоагулянтов у разных больных может существенно различаться и зависит от индивидуальной чувствительности, характера заболевания, особенностей питания и сопутствующего лечения. Подбор дозы индивидуален и требует частого определения МНО. Использование нагрузочных доз (НД) не рекомендуется. Обычно НД варфарина натрия составляет 5–10 мг в первые 1–2 сут, аценокумарола — 2–4 мг; в последующем дозу подбирают в соответствии с достигнутым МНО. Нагрузочная доза должна быть более низкой при исходно увеличенном МНО, у больных с нарушенной функцией печени, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), находящихся на парентеральном питании, имеющих небольшую массу тела, пожилых, получающих ЛС, усиливающие действие НА, при повышенном риске кровотечения. Начало лечения с более низких доз уменьшает вероятность чрезмерного увеличения МНО, однако для достижения его терапевтических значений требуется больше времени. У больных с известным дефицитом протеина С или другими тромбофилиями в начале использования НА есть риск возникновения гиперкоагуляции и в это время целесообразно вводить гепарин в лечебной дозе.

Рекомендуют поддерживать следующие значения МНО:

- МНО 2,5 (2–3) — длительная профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА, мерцательной аритмии (МЦА) и трепетания предсердий (ТП) у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений, кардиоверсия при затянувшихся пароксизмах МЦА и ТП, потенциально эмбологенный тромб в полости левого желудочка, ревматический митральный порок сердца, некоторые виды протезов клапанов сердца, вторичная профилактика ИМ (с одновременным использованием ацетилсалициловой кислоты), антифосфолипидный синдром без дополнительных факторов риска тромбоемболий;

- МНО 3 (2,5–3,5) — наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений (большинство механических искусственных клапанов сердца, возникновение тромбоэмболий на фоне адекватного лечения НА, антифосфолипидный синдром с дополнительными факторами риска тромбоэмболий), вторичная профилактика ИМ (без одновременного использования ацетилсалициловой кислоты). Для больных с механическим искусственным митральным или аортальным клапаном сердца есть данные о целесообразности поддержания МНО > 3.

Частота определений МНО зависит от характера изменений показателя в ответ на использование не прямых антикоагулянтов. Контроль МНО при подборе дозы НА надо осуществлять ежедневно, начиная со 2-й или 3-й дозы, после достижения терапевтических значений МНО в течение ≥ 2 дней — 2–3 раза в неделю в течение 1–2 нед, затем реже (интервалы зависят от стабильности результатов). При сохраняющемся стабильном уровне МНО контроль можно осуществлять 1 раз в месяц. Более частая оценка МНО требуется при болезнях печени, возникновении интеркуррентных заболеваний, назначении ЛС, влияющих на эффективность не прямых антикоагулянтов, крупных изменениях в диете (особенно включающей салаты и овощи) и характере употребления алкоголя, недостаточной приверженности к лечению. При изменении дозы не прямых антикоагулянтов цикл определений МНО повторяют.

При обнаружении субтерапевтического уровня МНО у больного, длительно получающего не прямые антикоагулянты, обычно можно ограничиться увеличением общей дозы за неделю на 10–20% с более частым определением МНО; иногда бывает достаточно однократного приема в более высокой дозе НА.

Подход к использованию не прямых антикоагулянтов при хирургических вмешательствах (целесообразность отмены лекарственных средств и нормализации МНО, необходимость гепарина и его доза в периперационный период) зависит от риска тромбоэмболических осложнений при уменьшении выраженности антикоагуляции и вероятности кровотечения во время вмешательства.

Антикоагулянты прямого типа действия (инъекционные антикоагулянты). Это быстродействующие средства, продолжительность их эффекта составляет несколько часов, вводят парентерально. Они эффективны как *in vivo*, так и *in vitro*.

Гепарин — природный антикоагулянт, синтезируется в эндотелиальных клетках, депонируется в тучных. Самая сильная органическая кислота в организме. По химической природе — мукополиса-

харид. Молекулярная масса — от 3000 до 40 000 Д, концентрация в плазме крови — около 1,5 мг/л.

Механизм действия гепарина. Активность гепарина зависит от находящегося в плазме белка — природного ингибитора сериновых протеиназ — антитромбина III. Антитромбин III, связываясь с активированными свертывающими факторами (в частности, с тромбином, IX, XI, XII), образует комплексы, лишенные протеолитической активности. В отсутствие гепарина такие комплексы формируются медленно (в течение 10–30 мин), а в присутствии гепарина для их образования требуется несколько секунд.

Гепарин обладает широким спектром биологического действия. При его применении нередко наблюдаются побочные эффекты. Помимо влияния на свертываемость крови он обладает гипополипидемическим, иммунодепрессивным действием, вызывает гипогликемию, снижение АД, повышает проницаемость капилляров, приводит к тромбоцитопении. Длительное лечение гепарином (больше 6 месяцев при ежедневном приеме 15 000 ЕД) иногда приводит к остеопорозу с возможными спонтанными переломами ребер и позвонков. После окончания лечения остеопороз медленно регрессирует.

В настоящее время на фармакологическом рынке гепарин потеснил еще один природный антикоагулянт — гирудин. Он выделен из слюнных желез медицинской пиявки и впервые изучен в 1950-х гг.

Гирудин представляет собой небольшой пептид, сходный по структуре с гормоном роста, состоит из 66 аминокислотных остатков. К особенностям химического строения гирудина относятся: 1) существование в молекуле нерасщепляемой протеазами пептидной связи лизин–пролин, которая придает ему устойчивость к гидролизу; 2) наличие сильного отрицательного заряда, обусловленного С-концевым фрагментом (последними 16 аминокислотными остатками).

По механизму действия гирудин — прямой ингибитор тромбина. При взаимодействии гирудина с тромбином образуется высокоспецифический нековалентный комплекс, при этом тромбин инактивируется.

Сравнение антикоагулянтных свойств гирудина и гепарина свидетельствует о важных преимуществах гирудина. Во-первых, действие гирудина не опосредовано каким-либо эндогенным кофактором. Во-вторых, в отличие от гепарина он является слабым иммуногеном. Фармакологически инертен: не влияет на клетки крови, плазменные белки и ферменты. Эффективен при недостаточности антитромбина III, может быть также использован при тромбоцитопатиях.

Производство природного гирудина в промышленных масштабах сталкивается с трудностями. Начиная с 1994 г. ведутся работы по

получению рекомбинантного гирудина и его активных ферментов. В настоящее время в США, Франции, Германии созданы коммерческие препараты рекомбинантного гирудина, предназначенного для лечебных и диагностических целей.

К антикоагулянтам прямого действия относят **натрия гидроцитрат**. Механизм его противосвертывающего эффекта заключается в связывании ионов кальция (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Используется натрия гидроцитрат (4–5%) для стабилизации крови при ее консервировании.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения гепарина при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и некоторых других состояниях. Однако невозможность с точностью предсказать выраженность антикоагулянтного эффекта требует регулярного и частого проведения лабораторных исследований для определения времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени. Кроме того, гепарин обладает побочными эффектами, в частности он способен вызывать остеопороз, тромбоцитопению, а также способствует агрегации тромбоцитов. В связи с этим были разработаны низкомолекулярные гепарины (НМГ), выделенные из «нефракционированного» гепарина.

С химической точки зрения гепарин представляет собой смесь полимеров, состоящих из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5000–30 000 Д. Молекулы такого полимера имеют места связывания с антитромбином плазмы крови — определенная пентасахаридная последовательность (рис. 10.1). При взаимодействии гепарина с антитромбином активность последнего резко возрастает. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие гепарина. Необходимо отметить, что «нефракционированный» гепарин содержит полимеры с различной длиной цепи. Небольшие по размеру молекулы гепаринов усиливают антикоагулянтное действие за счет подавления активности фактора Ха, однако они не способны усиливать эффект антитромбина, направленный на угнетение фактора свертывания крови IIa. В то же время гепарины с большей длиной цепи повышают активность антитромбина в отношении фактора IIa (рис. 10.2). Гепарины, которые активируют антитромбин, составляют третью часть таковых, входящих в состав «нефракционированного» гепарина.

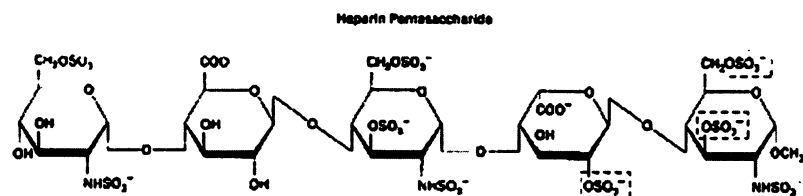


Рис. 10.1. Структурно-функциональная пентасахаридная последовательность гепаринов

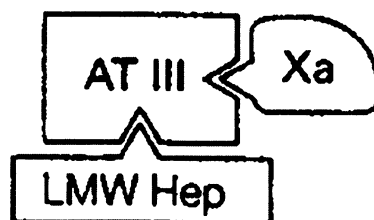


Рис. 10.2. Молекулярный механизм антитромбин III (АТIII)-зависимого действия гепарина и низкомолекулярного гепарина (LMW Hep)

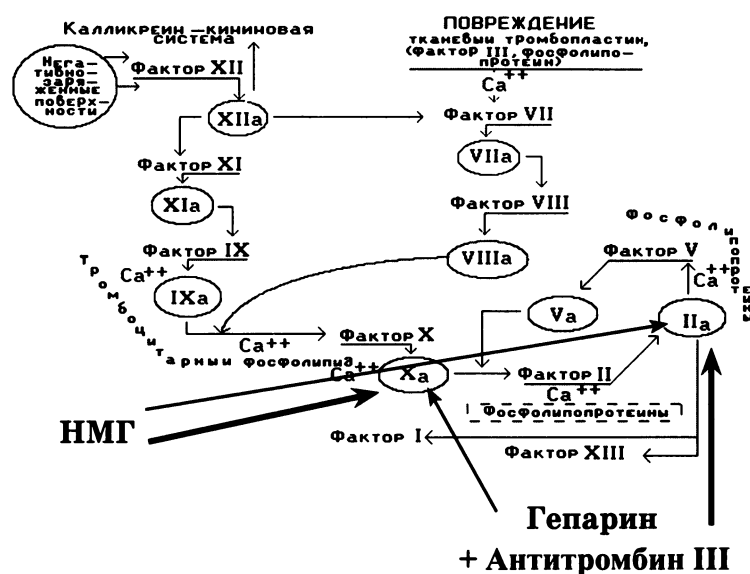


Рис. 10.3. Особенности антикоагуляционного действия «нефракционированного» гепарина (НФГ) и его низкомолекулярных производных (НМГ)

Препараты НМГ различаются по химической структуре, методам получения, периоду полураспада, специфическому действию, и поэтому они не могут быть взаимозаменяемыми. НМГ получают

путем деполимеризации гепарина, выделенного из слизистых оболочек свиньи различными методами. Например, далтепарин получают методом деполимеризации с использованием азотистой кислоты, эноксапарин — методом бензилирования с последующей щелочной деполимеризацией, для получения тинзапарина используют метод ферментативного расщепления «нефракционированного» гепарина с помощью гепариназы. Применяя различные способы деполимеризации, получают НМГ различной химической структуры с различным количеством мест связывания с антитромбином, а также других функциональных химических групп, которые принимают участие в реакциях противосвертывающей системы крови (рис. 10.4). В связи с тем что НМГ отличаются по своей химической структуре, соответствующие препараты данного ряда проявляют специфическую активность в отношении фактора свертывания Ха (рис. 10.5, 10.6).

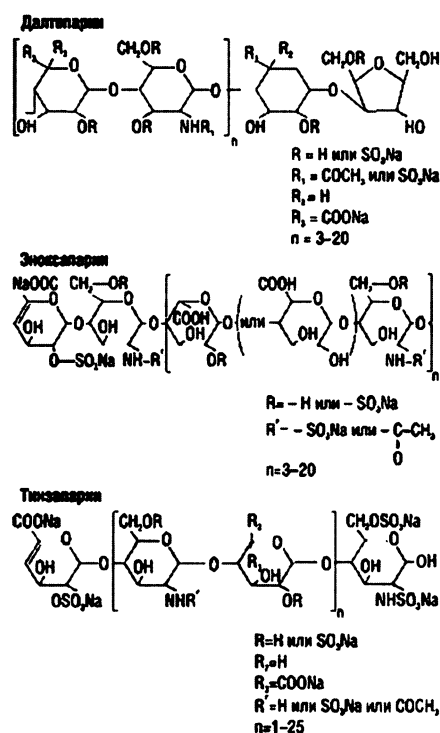


Рис. 10.4. Химическая структура некоторых низкомолекулярных гепаринов



Рис. 10.5. Ключевая роль фактора Ха в коагуляционном звене гемостаза

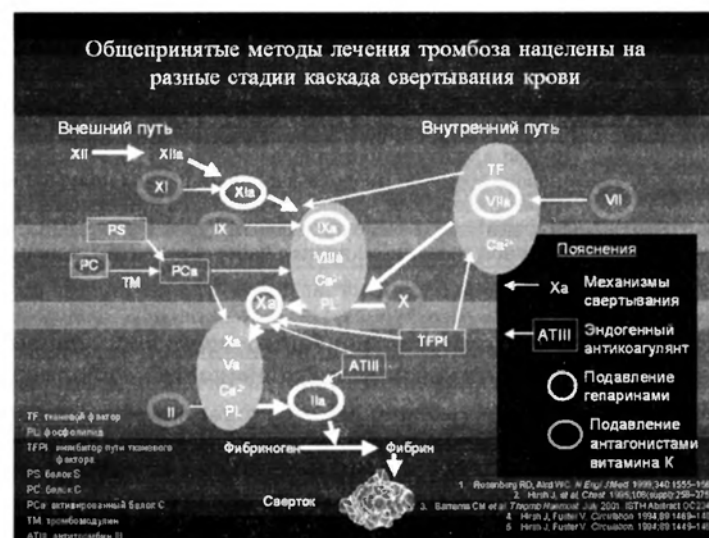


Рис. 10.6. Мишени действия лекарственных веществ на каскад свертывания крови

Необходимо также отметить, что препараты НМГ обладают различной биодоступностью, поэтому режим дозирования, способ введения и показания к применению каждого из них несколько отличаются. Иными словами, препараты НМГ не являются взаимозаменяемыми, их необходимо применять в соответствии с утвержденными показаниями. Об этом, в частности, говорится в заявлении, с которым выступили в 2004 г. такие авторитетные организации, как Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США, Международный кардиологический форум, Американская кардиологическая ассоциация и др.

Фармакологические и клинические эффекты НМГ суммированы в табл. 10.1.

Таблица 10.1

**Фармакологические и клинические эффекты
низкомолекулярных гепаринов (НМГ)**

Мишень действия НМГ	Тромбин, белки, макрофаги, тромбоциты, остеобласты
Фармакологические свойства	Снижение активности фактора свертывания IIa; повышенная биодоступность; предсказуемый антикоагулянтный эффект; быстрая клубочковая фильтрация; низкая частота выработки антител к НМГ; незначительная активация остеобластов
Особенности применения	НМГ эффективны при подкожном способе введения; не требуют регулярного определения времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени; продолжительный период полураспада; терапевтический эффект проявляется при приеме 1 раз в сутки; низкая частота развития тромбоцитопении, вызванной гепарином; низкая частота развития остеопороза

НМГ широко используют при лечении острого коронарного синдрома, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, эмболии легочной артерии.

Наряду с опосредованными антитромбином эффектами НМГ оказывают несвязанное с антитромбином действие, в частности вызывают выделение тканевого ингибитора тромбопластина, подавляют освобождение фактора фон Виллебранда (секретируется тромбоцитами и эндотелиальными клетками и вызывает агрегацию тромбоцитов), устраняют прокоагулянтную активность лейкоцитов, улучшают эндотелиальную функцию и др.

НМГ — современные эффективные лекарственные средства для лечения и профилактики различных тромбоэмболических состояний. НМГ действуют на различные механизмы системы свертывания крови, а также оказывают положительное влияние на клетки крови и эндотелия, ослабляя их проагрегантные свойства. Несомненное преимущество препаратов данного фармакологического ряда — отсутствие необходимости регулярного и частого взятия крови для определения времени свертывания крови и активированного частичного тромбопластинового времени.

Препараты антикоагулянтов прямого действия

Показания к применению: раннее лечение нестабильной стенокардии (НС) и ИМ; профилактика и лечение венозного тромбоза и ТЭЛА; чрескожные коронарные вмешательства; кардиоверсия у больных с затянувшимся пароксизмом МЦА, когда при чреспищеводной ЭхоКГ не обнаружено тромбов в полости левого предсердия, неотложная кардиоверсия; протезирование клапанов сердца; острая тромботическая окклюзия периферических артерий; операции с применением искусственного кровообращения; гемодиализ; ДВС-синдром.

Гепарин стандартный (нефракционированный; НФГ; гепарин-натрий Браун; гепарин «биохеми»; гепарин-рихтер). Антикоагулянтное действие гепарина связано со способностью ингибировать тромбин и другие факторы свертывания крови (IX, X, XI и XII); он действует в комплексе с циркулирующими в крови кофакторами, основным из которых является антитромбин III (АТ III). Индивидуальный ответ на введение НФГ труднопредсказуем из-за особенностей фармакокинетики, а также существенных различий антитромботической активности НФГ различных производителей и партий препарата. Поэтому подбор дозы НФГ (за исключением профилактического подкожного введения в малых дозах) осуществляется с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени, АЧТВ (через 4–6 ч после каждого изменения дозы и как минимум 1 раз в сутки при стабильных значениях показателя). При этом следует ориентироваться не на абсолютные значения показателя, а на степень его увеличения по отношению к нормальному (контрольному) уровню для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Для подбора дозы используют номограммы. Применение НФГ в высоких дозах [при чрескожных манипуляциях в просвете сосудов, гемодиализе, операциях с применением искусственного кровообращения (ИК)] контролируется с помощью активированного времени свертывания крови.

Противопоказания: гемофилия и другие геморрагические диатезы; содержание тромбоцитов в крови $< 100\,000/\text{мм}^3$; тромбоцито-

пения, вызванная гепарином, в анамнезе; активные язвы желудка и кишечника; продолжающееся тяжелое кровотечение; недавнее внутримозговое кровотечение; тяжелая неконтролируемая АГ; тяжелое заболевание печени (в том числе варикозное расширение вен пищевода); тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство (особенно на глазах и нервной системе); острый бактериальный эндокардит, аллергическая реакция.

Побочные эффекты: геморрагические осложнения, местная реакция в местах инъекции (раздражение, боль, гематома; редко некроз кожи — подозрение в отношении иммунной тромбоцитопении), тромбоцитопения (в том числе иммунная стромбозами), гиперкалиемия, остеопороз при длительном применении, аллергическая реакция; редко: головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, запор, повышение активности печеночных ферментов (обычно бессимптомное, при продолжении лечения может нормализоваться), частая или длительная эрекция, периферическая нейропатия, облысение.

Взаимодействие: антикоагулянтный эффект НФГ уменьшается при одновременной в/в инфузии нитроглицерина (после прекращения лечения нитроглицерином иногда следует уменьшить дозу препарата); риск геморрагических осложнений возрастает при сочетании с антиагрегантами, непрямыми антикоагулянтами, фибринолитиками и НПВС. При сочетании с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина АТ1, калийсберегающими диуретиками увеличивается риск гиперкалиемии.

Передозировка: при возникновении геморрагических осложнений обычно достаточно прекратить введение НФГ. При необходимости в более быстром устранении влияния НФГ в качестве антидота следует ввести протамина сульфат (в/в инфузионно из расчета 1 мг препарата на 100 ЕД введенного НФГ). При выборе дозы и длительности использования протамина сульфата следует учитывать давность последнего введения и продолжительность эффекта НФГ [после в/в введения концентрация НФГ в крови быстро снижается, после подкожной инъекции (п/к ин.) антикоагулянтное действие сохраняется достаточно долго].

Режим дозирования: с лечебной целью проводят постоянную в/в инфузию НФГ (с помощью инфузионного насоса); в отдельных случаях возможны п/к ин. в дозе, достаточной для преодоления низкой биодоступности. В обоих случаях необходим контроль АЧТВ. В профилактических целях используют п/к ин., иногда применяют прерывистое в/в введение (чрескожные манипуляции в просвете сосудов). Внутримышечное введение противопоказано из-за угрозы образования гематом.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины. НМГ (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия) состоят из низкомолекулярных фрагментов гепарина. В отличие от НФГ, НМГ в большей степени ингибируют активированный X (Ха) ФСК, чем тромбин. Основные достоинства НМГ: способность блокировать каскад коагуляции на более ранних этапах, высокая биодоступность при п/к введении, более длительный $T_{1/2}$ (возможность вводить 1–2 р/сут), более предсказуемый антикоагулянтный эффект. При использовании НМГ реже развиваются тромбоцитопения и остеопороз. НМГ дозируют в МЕ активности против Ха ФСК. Подбор дозы осуществляют, ориентируясь на массу тела больного; при использовании стандартных профилактических и лечебных режимов достигнутый уровень анти-Ха активности в крови, как правило, не контролируют. В целом НМГ как минимум столь же эффективны и безопасны, как и НФГ, но их намного проще использовать. Препараты НМГ представляют собой отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства. Поэтому определение показаний к их использованию, а также способа дозирования и длительности лечения основывается на результатах клинических исследований, выполненных с каждым конкретным препаратом в отдельности. Определение эквивалентных доз различных НМГ на основании их анти-Ха активности недопустимо.

Противопоказания, взаимодействие, передозировка сходны с нефракционированным гепарином. У больных с выраженным снижением функции почек ($КК < 30$ мл/мин), патологическим ожирением ($МТ > 150$ кг или $ИМТ > 50$ кг/м²) и при беременности может потребоваться коррекция дозы с учетом достигнутого уровня анти-Ха активности в крови, по крайней мере при использовании достаточно высоких лечебных доз (при тяжелой почечной недостаточности повторно из-за возможности постепенного накопления препарата, при ожирении достаточно однократного определения, при беременности желательна оценка 1 раз в месяц). Протамина сульфат способен только частично устранить эффекты НМГ ($\leq 60\%$ анти-Ха активности). За 24 ч до крупной операции с риском массивной кровопотери рекомендуют перейти на в/в инфузию НФГ, действие которого прекращается быстрее и при необходимости полностью устраняется протамина сульфатом.

Препараты вводят подкожно в переднюю брюшную стенку, иногда внутривенно болюсно. Доза НМГ зависит от выбора препарата и цели его введения. Внутримышечное введение противопоказано из-за угрозы образования гематом.

Перспективные направления поиска новых мишеней действия лекарственных средств, регулирующих свертывание крови представлены на рис. 10.7.



Рис. 10.7. Перспективные направления фармакологической регуляции гемостаза

Таким образом, антикоагулянты используют для профилактики и терапии венозного тромбоза. Венозные тромбы образуются при варикозном расширении вен, флебитах — воспалении вен, могут образовываться в неизмененных сосудах на фоне венозного застоя, а также в камерах сердца, чаще всего при эндокардите (бактериальном, ревматическом), стенозе митрального клапана, мерцании предсердий. Венозные тромбы состоят из «белой головки», содержащей тромбоциты, и красного «хвоста», нередко свободно перемещающегося в просвете сосуда. «Хвост» состоит из фибрина и клеток крови, в основном эритроцитов, придающих им характерную окраску. Опасность венозного тромбоза определяется возможностью эмболии сосудов легких, мозга, других жизненно важных органов.

Группа III. Фибринолитические вещества

В отличие от антикоагулянтов, которые применяются для предупреждения образования тромба, фибринолитики (тромболитики,

тромболитические средства) способствуют растворению уже образовавшегося тромба или эмбола.

В норме циркулирующий в крови плазминоген (β -глобулин, молекулярная масса 143 000 Д) адсорбируется тромбом и подвергается активации, превращаясь в плазмин. Плазмин обладает трипсиноподобной активностью, расщепляет в фибрине пептидные связи, образующие аргинином и лизином. Эндогенные активаторы плазминогена — это группа сериновых протеаз. Они выделяются из эндотелия, макрофагов, часть из них образуется из неактивных предшественников зимогенов под действием активированного фактора Хагемана.

Современные тромболитические средства можно условно разделить на 3 основные группы:

- 1) препараты первого поколения, которые приблизительно в одинаковой мере активируют и связанный с фибрином, и циркулирующий в крови плазминоген и имеют короткие $T_{1/2}$ (стрепто- и урокиназа);
- 2) препараты второго поколения, обладающие относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену и более продолжительными $T_{1/2}$ (рекомбинантная проурокиназа; АПСАК — анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс; рекомбинантный тканевый активатор плазминогена — ТАП; рекомбинантная стафилокиназа);
- 3) препараты третьего поколения, обладающие более высокой тромболитической активностью благодаря изменениям в их молекулах, которые были внесены с помощью метода генной инженерии (негликозилированный рекомбинантный ТАП; химерные молекулы, содержащие различные участки ТАП и урокиназы, и др.).

Сравнительная характеристика основных применяемых в настоящее время тромболитических препаратов представлена в табл. 10.2.

Стрептокиназа — прямой активатор плазминогена. Это однопептидный полипептид, не содержащий углеводов, с молекулярной массой 47 000 Дальтон, который вырабатывается из культуры бета-гемолитического стрептококка группы С (по классификации Лансфильда). Стрептокиназа — неферментный белок, образующий стехеометрический 1:1 комплекс с плазмином, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению его активного центра. Комплекс стрептокиназа–плазминоген играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин, причем он приблизительно в одинаковой степени активирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободные, циркулирующие в крови молекулы плазминогена. $T_{1/2}$ стрептокиназы — 15–25 мин.

Стрептокиназу получают из культуры бактерий, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, что связано с большой распространенностью стрептококковых инфекций в общей популяции. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после ее введения и через несколько недель достигают пика. Этот пик может в 1000 раз превышать исходные титры антител против стрептокиназы. У части больных титры антистрептокиназных антител возвращаются к исходному уровню (до ее введения) через 6 месяцев, однако во многих случаях титры этих антител остаются повышенными у больных, получавших стрептокиназу 2–4 года назад, обуславливая резистентность к повторному введению препарата, а также аллергические реакции.

Таблица 10.2

Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	ТАП (альтеплаза)
Молекулярная масса, Д	47 000	33 000–54 000	70 000
$T_{1/2}$, мин	15–25	15–20	4–8
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальная	Умеренная	Умеренная
Антигенные свойства	Да	Нет	Нет
Риск развития гипотонии	Да	Да	Да
Кровотечение как главный побочный эффект	Да	Да	Да
Патентованные названия	Стрептаза. Авелизин Кабикиназа. Целиаза	Аббокиназа Урокидан	Активаз Актилиза

Учитывая динамику антистрептокиназных антител, обычно не рекомендуют повторное введение стрептокиназы после проведенного лечения, а также сразу после перенесенной стрептококковой инфекции. В то же время недавно показано (Buchalter M. и соавт., 1992), что в течение 72 ч после лечения стрептокиназой повторное ее введение (при необходимости) может быть эффективным и безопасным у большинства больных.

Для профилактики аллергических реакций (включая анафилактический шок) некоторые авторы рекомендуют перед введением стрептокиназы внутривенно ввести кортикостероиды (до 180–240 мг преднизолона) и/или антигистаминные препараты.

Как показывают исследования, эффективность стрептокиназы может значительно варьировать, что, по-видимому, связано с различиями в титрах антистрептокиназных антител у некоторых больных. Не удивительно поэтому, что данные литературы относительно оптимальной дозы стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда разноречивы. По наблюдениям J. Col et al. (1989), эффективность 500 000 и 1 500 000 ЕД стрептокиназы примерно одинаковая. В то же время A. Six et al. (1990) показали, что 3 000 000 ЕД стрептокиназы значительно превосходит по эффективности дозу препарата 1 500 000 ЕД, которая в настоящее время считается общепринятой.

Данные J. Col et al. о достаточно высокой эффективности более низких, чем обычно рекомендуемые, доз стрептокиназы представляют интерес, особенно в связи с довольно высокой стоимостью этого самого дешевого из тромболитических препаратов. Но, поскольку нельзя исключить того, что под наблюдением авторов случайно оказались больные с низкими исходными титрами антистрептокиназных антител, вопрос о наименьшей эффективной дозе стрептокиназы при остром инфаркте миокарда остается открытым до проведения крупных сравнительных исследований.

В настоящее время при лечении острого инфаркта миокарда стрептокиназа обычно назначается в дозе 1 500 000 ЕД, которая разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 60 мин. При более быстром введении 1 500 000 ЕД препарата (за 30 мин) эффективность тромболитической терапии, оцениваемая по частоте проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии, увеличивается, но при этом значительно возрастает риск развития гипотензии.

В настоящее время создан препарат стрептокиназы пролонгированного действия — стрептодеказа. Он является препаратом иммобилизованной стрептокиназы на водорастворимой матрице полисахаридной природы. После однократного введения стрептодеказы фибринолитический эффект сохраняется 48–72 ч. При повторном введении высока вероятность развития аллергической реакции, поэтому препарат вводят с интервалом в 6 мес.

Эффективным физиологическим активатором плазминогена является урокиназа — фермент, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой 54 000 Д. Впервые обнаруженный в моче человека и ошибочно принятый за киназу, этот фермент был назван урокиназой. Однако, поскольку он обнаруживается также в крови, его правильнее называть активатором плазминогена урокиназного типа. Как было сказано при рассмотрении физиологических основ

гемостаза, эндотелиальные клетки в норме секретируют в кровь и субэндотелиальное пространство два активатора плазминогена — тканевого и урокиназного типов. Предполагают, что клетки почек и, возможно, клетки, выстилающие мочевой тракт, способны синтезировать активный фермент. Недавно установлено, что активатор плазминогена урокиназного типа секретируется в форме профермента, названного проурокиназой. Это одноцепочечный гликопротеид с молекулярной массой 54 000 Д, который слабо активирует циркулирующий плазминоген, но проявляет умеренную активность в отношении плазминогена, связанного с фибриновым тромбом. Под действием плазмина и других сериновых протеаз проурокиназа легко превращается в двухцепочечную форму (урокиназу), цепи которой соединены одной дисульфидной связью. Существуют две молекулярные формы активатора плазминогена урокиназного типа: низкомолекулярная (молекулярная масса 33 000 Д) и высокомолекулярная (54 000 Д). Обычный препарат урокиназы представляет собой низкомолекулярную форму двухцепочечного активатора плазминогена урокиназного типа, которая является результатом расщепления ее высокомолекулярной формы, вероятно, за счет аутокаталитического механизма в процессе очистки. $T_{1/2}$ урокиназы — 15–20 мин. Основной путь элиминации урокиназы — ее разрушение и быстрое выведение печенью. В отличие от стрептокиназы урокиназа не вызывает образования специфических антител. Аллергические реакции при лечении урокиназой встречаются гораздо реже, чем при введении стрептокиназы.

Урокиназу получают из мочи человека: для получения 30 мг очищенной урокиназы — суточная доза для лечения одного больного — нужно переработать 1500 л мочи. Урокиназу можно получать и из тканевой культуры эмбриональных почечных клеток человека.

Урокиназа выпускается под различными коммерческими названиями: «аббокиназа», «урокидан» и др.

Период полужизни урокиназы *in vivo* очень короток (примерно 2 мин). Исследования клиренса показывают, что более половины введенной дозы исчезает в течение 5 мин (быстрая фаза), затем следует фаза постепенного выведения. Урокиназа не вызывает образования антигенов в организме. Но возможность аллергических реакций не может быть полностью исключена. В клинике имеет ограниченное применение из-за трудностей промышленного получения и связанной с этим высокой стоимостью препарата.

Сходным действием обладают протеиназы из змеиного яда, но они не используются вследствие высокой токсичности.

Существенный недостаток стрептокиназы и урокиназы — они активируют плазминоген, который циркулирует в крови, поэтому могут провоцировать повышенную кровоточивость. **Тканевой активатор плазминогена (ТАП)**, лишенный этого недостатка, получен рекомбинантным методом, но его широкое применение сдерживает высокая цена.

ТАП представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72 000 Д, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов. В кровяное русло ТАП секретируется в виде одноцепочечной молекулы (молекулярная масса 70 000 Д), которая превращается в двухцепочечную под действием плазмина, трипсина, калликреина или фактора Ха свертывающей системы крови. Важным свойством ТАП является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. Правда, эта избирательность в значительной мере утрачивается, когда ТАП используется в терапевтических дозах.

ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на введение ТАП встречаются редко.

ТАП выделяют из ткани матки человека и культуры клеток человеческой меланомы. В последние годы для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом. В медицинской литературе препарат одноцепочечного ТАП, полученного рекомбинантным методом, получил название «альтеплаза» (alteplase), а двухцепочный ТАП — «дутеплаза» (duteplase). Альтеплаза выпускается под патентованными названиями: «активаза» (activase) и «актилиза» (actilyse).

Экспериментальные исследования свидетельствуют о более высокой тромболитической активности ТАП по сравнению со стрепто- и урокиназой. В остром периоде ИМ рекомбинантный ТАП быстрее и чаще вызывает лизис окклюзирующего тромба в инфарктсвязанной коронарной артерии. ТАП более эффективно снижает раннюю смертность у больных ИМ, чем стрептокиназа, однако чаще вызывает внутричерепные кровоизлияния.

В клинической практике используется главным образом одноцепочечный рекомбинантный ТАП, или альтеплаза, $T_{1/2}$ которого составляет 4–8 мин.

Для лечения острого ИМ альтеплазу обычно назначают в общей дозе 100–150 мг в течение 3 ч, причем первые 6–10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 мин. В связи с тем что альтеплаза в общей дозе 150 мг часто вызывала геморрагические осложнения,

а 3-часовая инфузия слишком поздно приводила к реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии, в последние годы были предложены две новые схемы введения рекомбинантного ТАП.

К. Neuhaus и соавт. предложили схему «ускоренного» введения рекомбинантного ТАП: 100 мг в течение 90 мин, причем первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, затем начинают инфузию (50 мг за 30 мин и 35 мг за остальные 60 мин).

Схема ускоренного введения альтеплазы была успешно апробирована в одном из самых крупных из исследований по изучению эффективной тромболитической терапии при остром ИМ *GUSTO-I* (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1993). В исследовании *GUSTO-I* было показано, что при ускоренном введении рекомбинантного ТАП 30-дневная смертность на 15% ниже, чем при лечении стрептокиназой. На 90-й минуте после начала тромболитической терапии инфарктсвязанная коронарная артерия была проходимой у 81% больных, леченных ТАП, но лишь у 57% больных, получавших стрептокиназу, причем полная проходимость наблюдалась в 54 и 31% случаев соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения альтеплазы частота 90-минутной проводимости инфарктсвязанной коронарной артерии составляет в среднем 70%, результаты исследования *GUSTO-I* можно рассматривать как доказательства большей эффективности ускоренной схемы введения препарата.

Другая схема введения альтеплазы в остром периоде ИМ предложена J. Purvis et al. (1994): препарат вводится в виде 2 болюсов по 50 мг с интервалом между болюсами в 30 мин. При двухболюсной схеме назначения рекомбинантного ТАП 90-минутная проходимость инфарктсвязанной коронарной артерии отмечалась у 78 из 84 (93%) больных, причем полная проходимость — в 88% случаев.

Таким образом, новые схемы применения рекомбинантного ТАП при остром ИМ оказались значительно более эффективными, чем рекомендовавшаяся ранее схема 3-часового введения препарата.

Недостатки существующих тромболитических препаратов (короткий $T_{1/2}$, недостаточная фибринолитическая активность, нередкое развитие реокклюзии и др.) способствовали разработке новых препаратов на основе использования ДНК-рекомбинантного метода. Так была создана модифицированная (негликозилированная) форма рекомбинантного ТАП — препараты ретеплаза и тенектеплаза (метализе) с более длительным $T_{1/2}$, чем у альтеплазы.

Ретеплаза вводится в виде 2 болюсов по 10 000 000 ЕД интервалом 30 мин. В сравнительном исследовании обнаружена более высокая эф-

эффективность ретеплазы у больных острым ИМ по сравнению со стандартной схемой применения альтеплазы (100 мг за 3 ч). Завершено контролируемое исследование по сравнению эффективности и безопасности ретеплазы и ускоренной схемы введения альтеплазы (100 мг за 90 мин). Смертность на 35-й день острого ИМ при лечении ретеплазой была достоверно ниже, чем при лечении альтеплазой (4,1 и 8,4%). Частота 90-минутной проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии в группе больных, леченных ретеплазой, составила 83%, что значительно больше, чем в группе больных, получавших альтеплазу. Не было различий между ретеплазой и альтеплазой в частоте серьезных кровотечений или геморрагических инсультов. Таким образом, по предварительным данным, ретеплаза является самым эффективным тромболитическим средством из применяемых в настоящее время для лечения острого ИМ.

Применение фибринолитических средств. В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба. Этот тромб может как образоваться, например, в пораженной атеросклерозом артерии, так и явиться результатом эмболии. Различают тромбозы артериальные и венозные, а тромбозмболии — системные, легочные и парадоксальные. Локализация и происхождение тромба, как, впрочем, и общее состояние больного, имеют важное значение при решении вопроса о целесообразности тромболитической терапии в каждом конкретном случае, учитывая высокую стоимость тромболитических препаратов и связанный с их применением риск развития серьезных геморрагических осложнений. Тромболитическая терапия показана в остром периоде ИМ, при массивной или субмассивной ТЭЛА, тромбозе крупных артерий (бедренных, подколенных, подключичных и др.), а также, возможно, в первые часы после возникновения инсульта тромбозмболического происхождения. Не рекомендуется применение тромболитических препаратов для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, так как частичный лизис венозного тромба может повысить риск развития ТЭЛА.

Венозные тромбы, как правило, легче лизируются, чем артериальные, поэтому, например, при лечении ТЭЛА требуются гораздо меньшие дозы тромболитических препаратов, чем при лечении острого ИМ, что не удивительно, учитывая, что в первом случае причиной заболевания служит венозный по происхождению тромб, в то время как во втором случае фибриновый тромб образуется в месте пораженной атеросклерозом коронарной артерии.

Тромболитическая терапия направлена на то, чтобы по возможности быстро растворить фибриновый тромб и восстановить anteградный кровоток в соответствующем органе или части его. Для этого необходимо повысить фибринолитическую активность крови больного, чего теоретически можно достигнуть двумя путями: 1) введением активированного *in vitro* плазмينا, увеличивая тем самым его содержание в крови; 2) введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмينا из эндогенного плазминогена.

Группа IV. Антифибринолитические вещества

Назначают после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, маточных кровотечениях, передозировке фибринолитических веществ, когда активность системы фибринолиза повышается. Однако ингибиторы фибринолиза следует с большой осторожностью использовать для лечения геморрагических осложнений тромболитической терапии, учитывая повышенный риск развития повторного тромбоза, особенно у больных острым ИМ. Применение ингибиторов фибринолиза оправдано лишь при кровотечениях, угрожающих жизни больного.

Наиболее широко используется синтетический препарат — **аминокапроновая кислота**. По химическому строению — это аналог лизина; ингибирует образование плазмينا под действием эндогенных активаторов плазминогена, ингибитор стрептокиназы и урокиназы. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови создается через 2–3 ч. За сутки выделяется 60% вещества. При внутривенном введении элиминация идет быстрее (за 12 ч более 80%). Токсичность препарата низкая. Вводят внутрь и внутривенно. Возможны побочные эффекты в виде головокружения, тошноты, диареи.

Аминометилбензойная кислота (ПАМБА) представляет собой активное антифибринолитическое средство, которое в 3 раза превышает активность аминокaproновой кислоты. Период полураспада его значительно короче, оно обладает малой токсичностью, и его доза может увеличиваться до тех пор, пока ингибция фибринолиза не достигнет 80%. ПАМБА обладает малой токсичностью и по антифибринолитической активности примерно в 3 раза превосходит ЭАКК. ПАМБК вводят внутривенно капельно по 1–3 г 3–4 раза в день.

Транексамовая кислота — ингибитор фибринолиза, который в 10 раз активнее аминокaproновой кислоты. Выявлено, что этот препарат способен предотвращать кровотечения у страдающих гемофилией, значительно снижает кровопотерю при эссенциальной геморагии и хирургических вмешательствах. Применяется внутривенно капельно по 1–1,5 г 3 раза в день.

Апротинин — природный ингибитор протеолитических ферментов. Из-за высокой стоимости он редко используется в качестве ингибитора фибринолиза. Назначается по 300 000 МЕ внутривенно капельно.

Контролируемые исследования по изучению эффективности и безопасности ингибиторов фибринолиза при лечении кровотечений у больных острым ИМ, получавших тромболитическую терапию, не проводились. Однако результаты двух многоцентровых исследований, посвященных лечению субарахноидального кровоизлияния, вызванного разрывом аневризмы мозговой артерии, свидетельствуют, что антифибринолитические препараты, снижая смертность от повторного кровотечения, одновременно повышают риск развития ишемического тромботического инсульта.

Ингибиторы фибринолиза иногда сочетают с инфузиями свежезамороженной плазмы. При необходимости переливания крови предпочтительнее использовать свежую кровь.

Таким образом, тромболитические препараты являются высокоэффективными средствами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных полной или частичной окклюзией крупного сосуда фибриновым тромбом, однако необходимы строгий учет противопоказаний к назначению этих препаратов и тщательное наблюдение за участками возможного кровотечения, особенно в местах повреждения сосуда, например при его пункции или катетеризации.

Протамина сульфат образует комплексное соединение с гепарином и НМГ и инактивирует их. Используют как антидоты при необходимости быстрого устранения действия гепаринов и купирования вызванных последними кровотечений.

Режим дозирования: внутривенно медленно в течение 10 мин с учетом, что 1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина и около 50 анти-Ха ЕД НМГ. Вводят дробно с учетом динамики АЧТВ. Разовые дозы, равные 50 мг, более желательны.

Группа V. Антитромбоцитарные вещества

Чаще всего применяются антитромбоцитарные средства для профилактики и терапии артериального тромбоза: в постинфарктном периоде, после операций на сердце и сосудах (ангиопластика, аортокоронарное шунтирование). Основной причиной артериального тромбоза является разрыв или эрозия покрышки атеросклеротической бляшки. Тромбы, образующиеся в артериях, пристеночные, белого цвета, состоят преимущественно из тромбоцитов и лейкоцитов. Вызывая окклюзию артерии, они способствуют ишемии и некрозу участков ткани, получающих кровоснабжение из этого сосуда (инфаркт ткани).

Тромбоциты человека представляют собой безъядерные фрагменты клеток костного мозга — мегакариоцитов диаметром 2–5 мкм; в одном мкм³ крови насчитывается порядка 240–80 тыс. кровяных пластинок. Тромбоциты составляют наиболее динамично обновляющийся пул форменных элементов крови: в норме средняя продолжительность жизни тромбоцитов не превышает 8–10 сут. Являясь составным компонентом системы гемостаза, тромбоциты играют ключевую роль в распознавании мест повреждения и аномального строения сосудистой стенки (например, наличие атероматозной бляшки), в формировании эффективной гемостатической пробки, ретракции сгустка и реэндотелизации поврежденных участков. В то же время гиперреактивность тромбоцитов может быть причиной тромбоэмболии сосудов головного мозга, легких, почек; показано участие тромбоцитарного звена в патогенезе инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклеротического процесса. Сниженная адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов (как правило, наследственного генеза) определяет развитие геморрагических диатезов и инсультов.

Согласно статистическим данным, большинство приобретенных нарушений системы гемостаза сопровождается повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови с появлением вторичной кровоточивости. Указанное обстоятельство обусловило бурное развитие фармакологии антитромбоцитарных веществ — соединений, избирательно угнетающих функции тромбоцитов, их активацию и агрегацию. Несмотря на существование широкого спектра лекарственных средств для профилактики и лечения тромбгеморрагических состояний, данная проблема остается нерешенной: в настоящее время отсутствуют высокоэффективные препараты, которые способны полностью ингибировать функцию тромбоцитов в условиях целого организма. Проведенные доклинические исследования позволили установить, что многие «перспективные» фармакологические соединения оказались эффективными только в условиях *in vitro*, поэтому их обозначение ограничивается указанием лабораторного шифра фирмы-разработчика. Для некоторых из них препятствием для дальнейших клинических испытаний стали особенности фармакокинетики: необходимость парентерального введения соединения, высокая скорость метаболизма, экономическая нецелесообразность, связанная с дорогостоящим химическим синтезом (в частности, все перечисленное относится к препаратам пептидной и белковой природы). В данном обзоре приведена классификация антитромбоцитарных фармакологических соединений и лекарственных препаратов в зависимости от точки приложения их действия. Мы не отказались от упоминания по-

лученных в различных фармацевтических центрах «шифрованных» соединений, так как выявленные с их помощью новые способы фармакологической коррекции функциональной активности тромбоцитов могут стать доступными уже в ближайшем будущем.

В неповрежденном сосуде тромбоциты не взаимодействуют друг с другом и не адгезируют за счет электростатического отталкивания тромбоцитов от эндотелия. Реакция тромбоцитов на внешние стимулы определяется соотношением внеклеточных сигналов — активирующих и ингибирующих активность клеток. Физиологические стимуляторы активности тромбоцитов могут быть разделены на 2 группы: 1) слабые агонисты — АДФ (в концентрации < 1 мкм), вазопрессин, адреналин, серотонин; 2) сильные агонисты — тромбин, коллаген, тромбосан A_2 , фактор активации тромбоцитов, АДФ (> 5 мкм). К антагонистам относятся: простагландин I_2 (простацилин, ПГ₁₂), простагландин D_2 (ПГД₂), NO (окись азота, эндотелиальный релаксирующий фактор). Их также можно классифицировать по происхождению: плазменные компоненты (тромбин, плазмин, катехоламины), васкулярные (ПГ₁₂, NO, коллаген), тромбоцитарные (АДФ, серотонин, ТхА₂, ФАТ).

На действие агонистов тромбоцит отвечает по следующей схеме:

1. Изменение формы, или процесс сферуляции. В спокойном состоянии они дисковидной формы, при незначительной стимуляции их форма изменяется от эллипсовидной до сферической с выростами в виде псевдоподий.
2. Развитие адгезивности — способности тромбоцитов прилипать к субэндотелию или искусственной поверхности, например к стеклу.
3. Обратимая агрегация, сопровождающаяся образованием микроагрегатов, которые содержат от 3 до 20 пластинок.
4. Реакция дегрануляции — выброс содержимого гранул.
5. Необратимая агрегация клеток.

В зависимости от выраженности тромбоцитарные ответы могут быть разделены на 3 вида.

Первый тип — обратимый ответ, который включает первые 3 стадии активации и реализуется при действии слабых агонистов. В этом случае полная активация не происходит — тромбоцитарный агрегат распадается, тромбоциты могут вернуться в свое первоначальное дисковидное состояние.

Второй тип — необратимый ответ тромбоцитов на действие сильных агонистов, которые вызывают выброс содержимого α -гранул, плотных гранул и необратимую агрегацию.

Третий тип — реакция дезагрегации, индуцируемая антагонистами.

В месте образования сосудистого дефекта (в результате механического повреждения, повреждающего воздействия химического вещества, изъязвления атеросклеротической бляшки) экспонируются молекулы адгезии эндотелиального происхождения — фибронектин, ламинин, фактор Виллебранда, витронектин и др. Адгезивные белки служат центрами «притяжения» циркулирующих в крови тромбоцитов, которые несут на своей поверхности участки связывания (интегриновые молекулы) соответствующих факторов адгезии. По своей химической природе интегрины представляют собой нековалентные комплексы различных типов гликопротеиновых молекул. Установлено, что узнающий сайт для большинства интегринов, который связывает тромбоцитарные и экстраклеточные компоненты, — трипептид *arg-gly-asp*.

Взаимодействие фактора Виллебранда с тромбоцитами опосредовано гликопротеиновыми (ГП) комплексами — ГП Ia и ГП Ib. Фактор Виллебранда представляет собой гликопротеин молекулярной массой 1000 кД. Он синтезируется васкулярными эндотелиальными клетками, а также в небольшом количестве присутствует в тромбоцитах и плазме крови. Снижение концентрации этого фактора или его функциональная пассивность вызывают нарушение адгезии тромбоцитов к субэндотелию и увеличение времени кровотечения. Такая картина характерна для наследственного геморрагического заболевания — болезни Виллебранда. Недостаток ГП Ib определяет другую наследственную патологию — болезнь Бернара–Сулье. В этом случае не происходит связывания фактора Виллебранда с тромбоцитами, нарушается адгезия. При ишемической болезни сердца, атеросклерозе, сахарном диабете наблюдается увеличение адгезивности, механизм которого пока неизвестен. Полагают, что важную роль в этом случае может играть недостаточная продукция простагличина.

Фиксация тромбоцита к поврежденным структурам сосуда создает предпосылки для эффективного взаимодействия тромбоцита с главным белком соединительной ткани коллагеном. Последовательность биохимических событий, лежащих в основе индуцированной коллагеном активации тромбоцита, приведена на схеме: реакция тромбоцитарного звена включает 5 последовательных стадий, для каждой из них найдены специфические блокаторы (рис. 10.8).

I. Стадия адгезии тромбоцитов. Инициация активации тромбоцитарного звена гемостаза обусловлена образованием комплекса коллагена со специфическим мембранным рецептором коллаген-

I. АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ



Синтетические пептиды, содержащие трипептидную последовательность; моноклональные антитела к интеринам

II. АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ (АДФ, коллаген, тромбин)



Антагонисты рецепторов (АДФ, коллаген, тромбин)

Образование арахидоновой кислоты (АК)



Ингибиторы циклооксигеназы

Продукция циклических эндоперекисей



Ингибиторы тромбоксансинтазы

Синтез тромбоксана A_2 (TxA_2) и фактора активации тромбоцитов



Антагонисты рецепторов TxA_2 и ФАТ

III. УВЕЛИЧЕНИЕ Ca^{2+} , СНИЖЕНИЕ цАМФ и цГМФ



Активаторы АЦ и ГЦ блокаторы Са-каналов

ОБРАТИМАЯ АГРЕГАЦИЯ

Клопидогрел (плавикс)

IV. ЭКСПОЗИЦИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ РЕЦЕПТОРОВ ФИБРИНОГЕНА



V. СТАДИЯ ДЕГРАНУЛЯЦИИ И НЕОБРАТИМОЙ АГРЕГАЦИИ

Рис. 10.8. Точки приложения действия антитромбоцитарных лекарственных веществ

на. Результатом этого взаимодействия является активация мембраносвязанного фермента фосфолипазы A_2 с образованием двух продуктов — арахидоновой кислоты (АК) и лизо-ФАТ. Субстратом этой реакции служит молекула фосфолипида (ФЛ), содержащего во втором положении глицеринового остатка арахидоновую кислоту. Чаще всего в качестве субстрата выступает фосфатидилхолин (ФХ), который содержится преимущественно во внешнем слое ци-

топлазматической мембраны (ПМ) тромбоцита; на долю ФХ приходится примерно 26% от общего содержания липидов в ПМ. Под действием фермента циклооксигеназы АК быстро конвертируется в циклические эндоперекиси — простагландин G_2 и простагладин H_2 — короткоживущие высокореакционные соединения, которые по механизму отрицательной обратной связи ингибируют активность циклооксигеназы. Продуктом реакции, катализируемой ферментом тромбоксансинтетазой, является тромбоксан A_2 (TxA_2) — мощный индуктор агрегации и вазоконстриктор. Другой сильный индуктор агрегации — фактор активации тромбоцитов (ФАТ) — образуется из промежуточного соединения лизо-ФАТ путем ферментативного ацетилирования с помощью ацетилтрансферазы.

Наряду с коллагеном, важным физиологическим индуктором агрегации тромбоцитов является тромбин, который образуется на конечных этапах внешнего и внутреннего путей коагуляции.

Интактные эндотелиальные клетки связывают циркулирующий тромбин, вызывая его инактивацию. Мембранные участки связывания тромбина на ПМ эндотелия известны под названием тромбоглобулинов. Каскадный механизм свертывающей системы крови, генерирующий тромбин, включает активацию протромбина на поверхности тромбоцитов. В этом процессе участвуют ионы кальция и отрицательно заряженные тромбоцитарные ФЛ. Кислые ФЛ (фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол), находящиеся на внутренней стороне ПМ тромбоцитов, экспонируются в результате индуцированного коллагеном разрушения и дегградации тромбоцитов. Точкой приложения действия тромбина служит фосфолипаза A_2 (дальнейшая цепь событий аналогична описанной для коллагена). Стимулирующее влияние тромбина может быть ограничено применением специфических антагонистов рецепторов тромбина на ПМ тромбоцитов. Однако этот метод фармакологического воздействия находится только на начальных этапах исследования. Значительно более изучены способы, ведущие к снижению эффективной концентрации тромбина в плазме крови. К лекарственным препаратам, ингибирующим образование тромбина или его активность, относятся гепарин, гепарин-сульфат, гирудин, арготробан.

Таким образом, в ходе 1-й стадии активации тромбоцитов образуются два активных индуктора, при этом 1 молекула коллагена стимулирует синтез примерно 1000 молекул ФАТ и TxA_2 .

Основные принципы каскадного механизма активации тромбоцитов — усиление активирующего сигнала и его дивергенция — находят отражение и на последующих стадиях активации. Следует отметить,

что стадия I обычно не сопровождается заметными изменениями формы и адгезивных способностей тромбоцитов.

Терминация стимулирующего сигнала TxA_2 и ФАТ осуществляется путем их метаболизма ферментами, максимальное содержание которых обнаружено в легких. В результате быстрой инактивации период полужизни ($T_{1/2}$) эйкозаноидов не превышает 1 мин.

К фармакологическим соединениям, ингибирующим данную стадию активации тромбоцитов, относятся:

- синтетические пептиды — конкурентные ингибиторы связывания фибронектина, фактора Виллебранда и витронектина с тромбоцитами — тетрапептид arg-glu-asn-val (REDV);
- моноклональные антитела к узнающим интегринам сайтам;
- ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), которые в зависимости от механизма действия, делятся на препараты необратимого типа действия: ацетилсалициловая кислота (здесь и далее лекарственные вещества, применяемые в клинической практике в качестве антитромбоцитарных соединений, выделены жирным шрифтом) и обратимые ингибиторы циклооксигеназы.

Прием 500 мг аспирина приводит к инактивации ЦОГ всех циркулирующих тромбоцитов крови. Аспирин инактивирует фермент путем ацетилирования серинового остатка (ser 229), содержащегося в активном центре ЦОГ. Поскольку отсутствие ядра не позволяет тромбоцитам ресинтезировать новый фермент, они теряют способность продуцировать эйкозаноиды, и прежде всего TxA_2 . Аспирин также угнетает активность ЦОГ эндотелиальных клеток, но они способны регенерировать новый фермент в течение нескольких часов. Поэтому идеальная терапия аспирином предполагает использование низких доз препарата, при которых ингибируется синтез TxA_2 в тромбоцитах и быстро восстанавливается синтез PGI_2 в эндотелии. Этому условию соответствует прием 75 мг аспирина в день. Свойством обратимо ингибировать тромбоцитарную ЦОГ обладают нестероидные противовоспалительные средства — фенилбутазон, индометацин, **индobufен**, фенпрофен, напроксен, тепоксалин;

- ингибиторы тромбоксансинтетазы — производные имидазола — дазоксiben, бензидамин, гидроксипростаноевая кислота, препараты U-51605, L-8027.

II. Стадия активации тромбоцитов. Ауто- и паракринный механизмы активации тромбоцитов под действием ФАТ и TxA_2 опосредованы специфическими мембранными рецепторами и определяются стимуляцией активности мембраносвязанного фермента

фосфолипазы С. Результатом ферментативного гидролиза минорного фосфолипида фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ₂) является образование двух соединений — 1,4,5-инозитолтрифосфата (ИФ₃) и диацилглицерина (ДАГ), обладающих свойствами вторичных внутриклеточных посредников. ИФ₃ — гидрофильное соединение, которое мобилизует ионизированный Са из его внутриклеточных депо: плотной тубулярной системы (ПТС) и других структурных образованиях эндоплазматического ретикулула тромбоцитов. В покоящихся тромбоцитах базальный уровень Са не превышает 80 нМ, при этом выделяют два его пула: 1) цитозольный пул ($T_{1/2} \approx 17$ мин), регулируемый трансмембранным обменом Na/Ca; 2) медленно изменяющийся пул ($T_{1/2} \approx 300$ мин), который зависит от активности Са/Mg-АТФ-азы и локализуется в ПТС. ИФ₃, связываясь с рецептором ПТС, открывает рН-чувствительный Са-канал. АТФ является кофактором, в присутствии которого вероятность открывания каналов увеличивается. Использование метода stop-flow флуориметрии позволило предположить существование еще одного пула кальция в тромбоцитах. Это мембраносвязанный кальций ПТС, который высвобождается при активации слабыми агонистами.

Молекулярной мишенью действия ДАГ служит мультифункциональный мембраносвязанный фермент протеинкиназа С (ПК С), осуществляющий фосфорилирование различных внутриклеточных белков по сериновым и треониновым остаткам. Регуляторная роль ПК С сводится к запуску внутриклеточных механизмов снижения концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме тромбоцита ($[Ca^{2+}]_{вн}$). Эти механизмы включают фосфорилирование и последующее ингибирование активности рецепторуправляемых Са-каналов ПМ. Примером отрицательной обратной связи служит активация под действием ПК С фермента 3-фосфомоноэстеразы (3-ФМЭ), участвующего в метаболизме ИФ₃ до ИФ₂.

Интересно, что синтетические аналоги ДАГ — форболовые эфиры — обладают способностью вызывать агрегацию тромбоцитов, что связывают с активацией ФЛА₂. В то же время инкубация тромбоцитов с форболмеристатацетатом (ФМА) или синтетическим ДАГ приводит к частичному ингибированию клеточных ответов на тромбин, ФАТ, другие активаторы тромбоцитов. Показано, что оборот ФИФ₂, ИФ₃, Са-мобилизация ослаблены после прямой стимуляции ПК С. Ингибиторы ПК С устраняют супрессирующий эффект форболовых эфиров на ФЛ С-зависимую активность. Более того, в работах последних лет установлено, что в тромбоцитах ПК С не только блокирует рецептор-зависимое увеличение $[Ca^{2+}]_{вн}$, но и переключает чувствительность

с агонистов, активирующих Са-зависимые реакции (секрецию, агрегацию), на агонисты, действующие через цАМФ.

Таким образом, ключевым звеном II стадии активации тромбоцитов является мобилизация ионов Са из внутриклеточных депо; ионизированный кальций — основной регулятор последовательности тромбоцитарной активации.

Фармакологическая регуляция активности тромбоцитов на данном этапе включает воздействие на рецепторы ФАТ, ТхА₂ и внутриклеточный обмен ионов Са:

- антагонисты ФАТ — препараты CV-3988, AG-6-C, AG-10-C — структурные аналоги этого соединения; вещество BN-52021 и кадсуренон угнетают связывание меченого ФАТ с соответствующим рецептором;
- антагонисты рецепторов ТхА₂ — (3-пиридинил) алкановые и (арилсульфониламино)алкановые кислоты, препараты ридогрел, вапипрост, изопростан. Проведенные клинические испытания продемонстрировали эффективность этих классов соединений *in vivo* при ангиопластике, сахарном диабете, беременности, гипертензии, кардио- и cerebroваскулярных заболеваниях, сопровождающихся увеличением продукции тромбоксана;
- ингибиторы фосфоинозитидного обмена — соединения лития;
- хелаторы внутриклеточного Са²⁺ — ВАРТА и ее флуоресцирующие производные Quin-2, Fura-2. Особенно выражены комплексообразующие свойства у ВАРТА — структурного аналога кальциевого комплексона ЭГТА.

III. Стадия обратной агрегации тромбоцитов. К основным внутриклеточным процессам, которые находятся под контролем внутриклеточного уровня кальция, относятся: положительная модуляция активности мембранных фосфолипаз А₂ и С; экспрессия на поверхности клетки гликопротеиновых рецепторов фибриногена, интегриновых комплексов (экспозиция некоторых факторов адгезии не является Са-зависимым процессом); ингибирование аденилатциклазного и гуанилатциклазного путей, тормозящих стимуляцию тромбоцитов; работа сократительного аппарата тромбоцитов, которая определяет изменение формы тромбоцита, адгезивную активность, секрецию и высвобождение содержимого внутриклеточных гранул. Для проявления влияния Са²⁺ на большинство из перечисленных процессов необходимо предварительное образование комплекса 4 ионов кальция с кальмодулином — специфическим кальцийсвязывающим белком,

относящимся к семейству белков S-100. Образованный комплекс (Ca-КМ) обладает способностью активировать киназу легких цепей миозина, стимулируя секрецию и дегрануляцию. Другими мишенями действия Ca-КМ являются аденилатциклаза и гуанилатциклаза, фосфорилирование которых Ca-КМ-зависимыми протеинкиназами вызывает снижение их ферментативной активности и последующее уменьшение внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ соответственно. Взаимодействие комплекса Ca-КМ с фосфодиэстеразой цАМФ, напротив, приводит к стимуляции активности этого фермента и, как следствие, ускоренному метаболизму цАМФ до неактивного соединения АМФ.

Антагонисты кальмодулина — производные 1,4-дигидропиридина, фенотиазина (трифтазин), нафтилсульфонамидов (наиболее активный препарат W-7) — вызывают конформационные изменения в молекуле кальмодулина, нарушая его способность связывать Ca^{2+} . Угнетение функциональной активности тромбоцитов у этих соединений соответствует степени сродства к кальмодулину.

III стадия соответствует фазе первичной (обратимой) агрегации тромбоцитов. Возможность перехода тромбоцитов из III в IV стадию активации определяется как внутриклеточными механизмами регуляции, которые снижают $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{вн}}$, так и тормозными экстраклеточными стимулами, действие которых реализуется через аденилатциклазную и гуанилатциклазную системы трансдукции сигнала. Если рассматривать экстраклеточный уровень, то ведущее значение здесь имеют простагландин и NO. В тромбоцитах эту тормозящую роль играют цАМФ и цГМФ.

Простагландин постоянно синтезируется клетками эндотелия в кровотоке. Связываясь со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов, он активирует АЦ, повышает внутриклеточное содержание цАМФ и снижает концентрацию ионов кальция. Синтез простагладина в клетках эндотелия включает те же реакции, что и синтез TxA_2 в тромбоцитах; отличие проявляется на заключительной стадии синтеза, когда под действием простагландинсинтетазы PGH_2 превращается в PGI_2 .

Переход ГТФ в цГМФ катализирует гуанилатциклаза. Увеличение внутриклеточного содержания цГМФ ингибирует последующие тромбоцитарные ответы через угнетение активности ФЛС. Указанный путь торможения агонистиндуцированного ответа тромбоцитов характерен для NO, который вызывает селективную активацию ГЦ, связываясь с гемовой группировкой этого фермента. NO-синтетаза присутствует в различных клетках, включая макрофаги, нейтрофи-

лы, эндотелиальные клетки, тромбоциты. Этот фермент, используя L-аргинин как субстрат, генерирует NO и L-цитрулин в качестве метаболита. Метиловый эфир L-аргинина — специфический ингибитор NO-синтетазы.

Основной путь снижения $[Ca^{2+}]_{вн}$ — активация Са-АТФаз ПТС и ПМ, уменьшающих внутриклеточный уровень кальция за счет его обратного захвата во внутриклеточные депо (ресеквестрация) и выброса Ca^{2+} из клетки. Кальцийблокирующий эффект циклических нуклеотидов опосредован специфическими цАМФ- и цГМФ-зависимыми протеинкиназами. В то же время не исключается, что часть эффектов циклических нуклеотидов определяется их прямым воздействием на активность ПК С, фосфолипазы С и A_2 .

Стимуляторы АЦ и ГЦ ведут к быстрому снижению $[Ca^{2+}]_{вн}$, они способны блокировать активацию тромбоцитов на любой ее стадии. Напротив, способность адреналина вызывать агрегацию тромбоцитов обусловлена снижением активности АЦ, опосредованным $\alpha 1$ -адренорецепторами.

Фармакологическую блокаду III стадии активации тромбоцитов способны вызывать соединения, повышающие внутриклеточный уровень циклических нуклеотидов. В зависимости от молекулярного механизма действия можно выделить следующие группы препаратов:

- активаторы аденилатциклазы — аденозин, форсколин, ПГЕ₁, ПГД₂, стабильный аналог простаглицина — эпопростенол;
- дипиридамо́л по механизму действия относится к конкурентным блокаторам захвата аденозина различными типами клеток, он пролонгирует антиагрегационное действие аденозина;
- активаторы ГЦ — органические нитраты и нитросодержащие препараты, такие как нитроглицерин, изосорбид мононитрат, нитропруссид натрия, молсидомин. Этот класс соединений успешно используется при сердечно-сосудистых расстройствах, но концентрации этих препаратов, в которых они способны ингибировать активность тромбоцитов, существенно выше терапевтических; их положительный эффект объясняется скорее вазодилатацией;
- другой путь повышения уровня цАМФ — подавление активности ФДЭ-цАМФ; к ингибиторам этого фермента относят цилостамин, производные ксантина — пентоксифиллин, кофеин, теофиллин.

IV. Стадия дегрануляции. В ходе реакции высвобождения из тромбоцитов через открытую канальцевую систему выделяются адезиндифосфат (АДФ), ФАТ, вазопрессин, серотонин, адреналин,

ТхА₂, которые вовлекают в процесс агрегации другие тромбоциты. ТхА₂ и серотонин (посредством активации 5-НТ_{2А}-рецепторов), обладая вазоконстрикторным действием, обуславливают скопление тромбоцитов в месте повреждения, локализуя процесс.

Для развития необратимой агрегации важным событием является высвобождение во внеклеточное пространство АДФ. Мембранные рецепторы АДФ относятся к классу Р2х-пуриновых рецепторов, которые одновременно являются Са-каналами. Активация этих рецепторов открывает доступ к неисчерпаемому источнику внеклеточного кальция, вызывая вход в клетку Са²⁺ по градиенту концентрации.

К фармакологическим соединениям, ингибирующим данную стадию активации тромбоцитов, относятся:

- препараты, вызывающие деструкцию сократительного аппарата, — винкристин, колхицин, цитохалазин;
- селективный антагонист пуриновых рецепторов — АНААРРЗ;
- блокаторы кальциевых каналов — верапамил, нифедипин, дилтиазем, прениламин.

V. Стадия необратимой агрегации. Конечные этапы активации тромбоцитов связаны с экспозицией на поверхности тромбоцитов рецепторов фибриногена — гликопротеинового комплекса IIb–IIIa.

Препарат *клопидогрел (плавикс)* ингибирует экспрессию ГП IIb–IIIa и блокирует трансформацию этого комплекса в высокоаффинный лигандсвязывающий сайт.

В отдельных случаях используют антиагреганты для внутривенного введения, способные блокировать конечный путь агрегации тромбоцитов (препятствующие взаимодействию ГП IIb–IIIa, расположенных на поверхности тромбоцитов, с фибриногеном), — **абциксимаб** и **эптифибатид**.

В заключение следует отметить, что каскадная система включения и активации факторов, регулирующих внутриклеточную концентрацию ионов кальция — основного индикатора активности тромбоцитов, отличается надежностью и динамичностью. Для нее характерны множественность путей проведения сигнала, дублирование и взаимозаменяемость своих элементов, быстрый возврат к равновесному состоянию. Этим объясняется сложность адекватного фармакологического вмешательства в работу каскадной системы активации тромбоцитов. Клопидогрел, воздействующий на конечный этап активации тромбоцитов, является одним из самых эффективных антитромбоцитарных препаратов.

Более детальное изучение механизмов передачи сигнала, системы вторичных мессенджеров, принципов регуляции Са-обмена в тромбоцитах позволит ближе подойти к созданию высокоспецифичных и малотоксичных препаратов нового поколения.

Препараты антиагрегантов

Ацетилсалициловая кислота (АСК). Ее лекарственные формы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, после приема п/о (без разжевывания) начинают действовать медленнее; при длительном использовании их эффективность не отличается от форм, не покрытых оболочкой.

Показания к назначению: инфаркт миокарда (ИМ), стабильная и нестабильная стенокардия (НС); чрескожные коронарные вмешательства, шунтирование коронарных артерий; вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушения мозгового кровообращения (НМК); предупреждение тромботических осложнений при периферическом атеросклерозе; мерцательная аритмия (МЦА) у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений или при противопоказаниях к непрямому антикоагулянтам (НА).

Препараты АСК принимают перорально по 75–160 мг 1 р/сут неопределенно долго в виде таблеток, покрытых и не покрытых оболочкой, растворяющихся в кишечнике. Для достижения более быстрого эффекта таблетку, содержащую 160–325 мг АСК и не покрытую оболочкой, перед проглатыванием следует разжевать.

К наиболее частым *побочным эффектам* АСК относятся: ulcerогенное действие на ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение и другие геморрагические проявления, бронхоспазм. Неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка меньше при использовании лекарственных форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, однако их способность реже вызывать серьезные желудочно-кишечные кровотечения не доказана. Риск геморрагических осложнений наименьший при использовании в дозах ≤ 100 мг/сут.

Антитромботическое действие АСК усиливается при совместном применении с гепарином, НА и другими антиагрегантами, однако при этом увеличивается риск побочных эффектов. НПВС, ГК и алкоголь усиливают ulcerогенное действие АСК, а она сама уменьшает эффект спиронолактона и урикозурических средств (вальпроатов и фенитоина). Одновременное применение НПВС может привести к ослаблению антитромбоцитарного действия АСК. Возможно ослабление некоторых эффектов ИАПФ при совместном использовании с АСК,

однако клиническое значение этого феномена в настоящее время не определено.

Дипиридамол наряду с коронарорасширяющим действием уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает деформируемость эритроцитов, приводит к вазодилатации, стимулирует рост коллатералей, улучшает переносимость ишемии миокардом. Эффекты дипиридамола связаны с угнетением фосфодиэстеразы в тромбоцитах, блокадой обратного захвата аденозина, стимуляцией синтеза эндотелиального фактора роста, NO и простагличина в эндотелии сосудов.

К показаниям для применения дипиридамола относятся: вторичная профилактика ишемических некардиоэмболических инсультов и преходящих НМК, изолированно или в сочетании с АСК (лекарственная форма дипиридамола с замедленным высвобождением); профилактика тромбоэмболических осложнений при ревматическом митральном пороке сердца (у больных высокого риска, в сочетании с НА); профилактика тромбоэмболических осложнений после протезирования клапанов сердца (в сочетании с НА).

Дипиридамо

л усиливает действие НА, АСК, вазодилататоров, антигипертензивных средств, антиаритмических препаратов; следует избегать совместного назначения с антацидами; производные метилксантина могут ослабить сосудорасширяющее действие.

Режим дозирования: п/о 75–400 мг/сут в 3–4 приема до еды; лекарственная форма с замедленным высвобождением — в 2 приема, предпочтительно во время еды. В/в применение возможно только в диагностических целях.

Клопидогрел представляет собой пролекарство. Метаболиты, образующиеся при прохождении клопидогрела через печень при участии цитохрома Р-450, угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ. Эффект нарастает постепенно, влияние на агрегацию тромбоцитов сохраняется до 7 сут после отмены. При использовании нагрузочной дозы 300 мг действие наступает через 8–12 ч. По сравнению с тиклопидином применение клопидогрела сопряжено с более низким риском возникновения осложнений, прежде всего токсического влияния на костный мозг.

Показания к применению: профилактика сосудистых осложнений при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей, после недавно перенесенного ИМ или инсульта; как альтернатива АСК при невозможности ее использования; в сочетании с АСК во время и после стентирования коронарных артерий; в течение 9–12 месяцев после эпизода НС или острого ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.

Побочные эффекты встречаются реже, чем при назначении АСК: кровотечение, диспепсия, боль в животе; реже рвота, гастрит, запор, образование язв в желудке и двенадцатиперстной кишке, головная боль, головокружение, парестезии, лейкопения, тромбоцитопения (очень редко тяжелая), эозинофилия, сыпь, зуд; редко и очень редко — колит, панкреатит, гепатит, васкулит, спутанность сознания, галлюцинации, нарушения вкуса, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (обычно в первые 2 нед лечения), нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, лихорадка, гломерулонефрит, артралгия.

При применении одновременно с АСК, гепарином и непрямыми антикоагулянтами увеличивается риск геморрагических осложнений.

Препарат принимают п/о в дозе 75 мг 1 р/сут; для более быстрого наступления эффекта первая доза должна быть более высокой (300–600 мг).

Тиклопидин также относится к пролекарству. Его метаболиты, образующиеся при прохождении тиклопидина через печень при участии цитохрома Р-450, угнетают агрегацию тромбоцитов за счет необратимого изменения рецепторов к АДФ. Эффект нарастает постепенно, влияние на агрегацию тромбоцитов сохраняется до 7–10 сут после отмены. Препарат способен уменьшить вязкость крови за счет снижения содержания фибриногена в плазме и увеличения способности эритроцитов к деформации.

Назначают для профилактики артериальных тромбозов при облитерирующих заболеваниях сосудов нижних конечностей (перемежающаяся хромота); вторичной профилактики ишемического инсульта или преходящего НМК; как альтернатива АСК при невозможности ее использования; в сочетании с АСК в течение 2–4 нед после стентирования коронарных артерий.

Необходимо выполнение развернутого анализа крови до назначения препарата и каждые 2 нед на протяжении первых 3 месяцев лечения; при возникновении нейтропении или тромбоцитопении тиклопидин следует отменить. Отмена препарата требуется также за ≥ 10 сут до планового хирургического вмешательства, если анти-тромбоцитарный эффект нежелателен. Необходимо с повышенным вниманием относиться к появлению лихорадки, ангины, язвочек во рту, пурпуры, синяков или кровотечения.

Препарат принимают перорально в дозе 250 мг 2 р/сут во время еды; для более быстрого наступления эффекта первая доза должна быть более высокой (500 мг).

Абциксимаб — антиагрегант для в/в введения; химерные моноклональные антитела человека и мыши, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, что лишает их способности к соединению с молекулами фибриногена и другими адгезивными молекулами, вызывающими необратимую агрегацию. Блокада наступает быстро; она неспецифична и достаточно долго сохраняется после прекращения в/в инфузии препарата.

Показанием к назначению является предупреждение тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах.

Препарат используют в сочетании с АСК и гепарином. Внутривенно: болюсно 0,25 мг/кг, затем инфузия 10 мкг/мин; начать за 10–60 мин до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 12 ч. При НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ введение начать в пределах 24 ч до чрескожного вмешательства на коронарных артериях и продолжать 12 ч после него.

Эптифибатид — антиагрегант для внутривенного введения; синтетический циклический гептапептид, имитирующий трипептидную последовательность в молекуле фибриногена, связывающуюся с гликопротеинами IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов. Блокада наступает быстро; она специфична и обратима (исчезает в течение нескольких часов после прекращения инфузии препарата).

Показания: предупреждение тромботических осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах; раннее лечение больных с НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ.

Препарат используют в сочетании с АСК и гепарином. *Чрескожные коронарные вмешательства:* в/в болюсно 180 мкг/кг с последующей в/в инфузией 2 мкг/кг/мин, через 10 мин 2-й болюс 180 мкг/кг; начать до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 18–24 ч. *НС или ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ:* в/в болюсно 180 мг/кг, затем в/в инфузия 0,2 мкг/кг/мин в течение 72–96 ч; после чрескожного вмешательства на коронарных артериях продолжать в течение 24 ч.

Противопоказания, побочные эффекты, предостережения сходны с препаратом абциксимаб.

Глава 11

Биохимическая фармакология наркотических анальгетиков (опиоидов)

Наркотические анальгетики (лиганды опиоидных рецепторов) имеют более чем 5000-летнюю историю применения в медицине. Анальгетический и наркотический эффекты опия (от греч. *opos* — сок) использовались египетскими врачами; его описывали Гиппократ и Гален. Тысячелетиями опий применяется в восточной медицине. С древних времен курение опия распространено в исламских государствах, таких как Аравия, Турция, Иран. Опий также используется в традиционной медицине Китая и Индии.

В 1805 г. немецкий химик Фредерик Сертюрнер выделил активный компонент из опия, названный в последствии морфином. Первый полусинтетический аналог морфина — героин был получен в 1898 г.

Однако лишь во 2-й половине XX в. удалось определить молекулярные механизмы действия опиоидных лигандов. В 1973 г. в связи с развитием техники радиорецепторных исследований одновременно три группы исследователей (Pert, Snyder, 1973; Simon et al., 1973; Terenius, 1973) сообщили о химической идентификации этих рецепторов. Через 2 года было показано существование более чем одного типа центров связывания опиоидных пептидов.

Открытие опиоидных рецепторов — это наиболее существенное современное достижение фармакологии опиоидов за последние тысячелетия. Это открытие способствовало не только развитию путей направленного воздействия наркотических анальгетиков при тех или иных заболеваниях, но и позволило сделать шаг вперед в изучении нейробиологических механизмов восприятия боли, памяти, поведенческих реакций.

11.1. Лиганды опиоидных рецепторов

Первые лиганды, опиоидных рецепторов, которые стали известны исследователям (морфин, норморфин, гидроморфин), имели природное происхождение. Первым полусинтетическим агонистом был героин (диацетилморфин). Первый антагонист опиоидных рецепторов, налоксон, был получен в 1940-х гг. Химическая структура этих лигандов представлена на рис. 11.1.

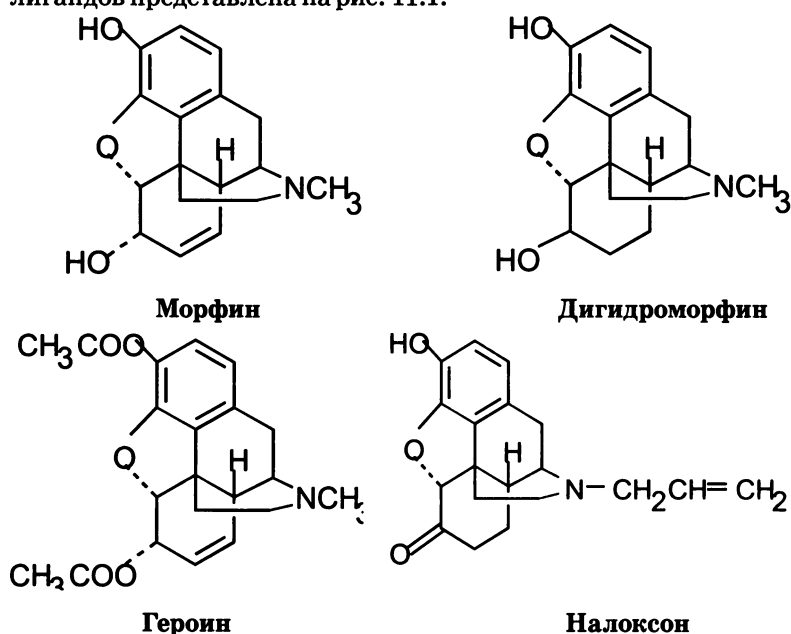


Рис. 11.1. Химическая структура лигандов опиоидных рецепторов

В 1975 г. J. Hughes и соавт. в экстрактах мозговой ткани обнаружили эндогенные лиганды опиоидных рецепторов, которые, подобно морфину, ингибируют электрически стимулируемые сокращения *vas deferens* мышей и отрезка изолированной подвздошной кишки морской свинки. Эти эндогенные лиганды оказались пентапептидами и получили название метионин- и лейцин-энкефалинов (мет- и лей-энкефалины). Одновременно Н. Teschemacher и соавт. (1975), используя технику экстракции, применяемую для выделения пептидных гормонов, идентифицировали в гипофизе быка опиоидный пептид,

отличающийся от энкефалинов, но также оказывающий стереоспецифическое действие на опиатные рецепторы. Этот пептид был назван эндорфином. Последующее изучение эндогенных опиатоподобных пептидов позволило установить, что их предшественниками являются проопиомеланокортин, проэнкефалин А и проэнкефалин В. Проопиомеланокортин содержит в своем составе β -эндорфин, АКТГ и α -, β - и γ -меланоцитстимулирующие гормоны; он синтезируется в передней и промежуточной долях гипофиза, гипоталамусе, других областях головного мозга и в некоторых периферических тканях, включая плаценту, ЖКТ и легкие. В передней доле гипофиза крыс проопиомеланокортин расщепляется на АКТГ и β -липотропин. Функция последнего еще недостаточно изучена. Считают, что β -липотропин принимает участие в высвобождении β -эндорфина.

В промежуточной доле гипофиза АКТГ подвергается дальнейшему расщеплению и превращается в α -меланоцитстимулирующий гормон и кортикотропиноподобный пептид, а из β -липотропина образуется β -эндорфин и γ -липотропин. По-видимому, процессинг гена, кодирующего проопиомеланокортин, в передней и промежуточной долях гипофиза различен. По мнению J.L. Marx (1983), процессинг этого гена в гипоталамусе и других отделах головного мозга также характеризуется отличительными особенностями, но точных сведений о нем пока нет. По нашему мнению, важен тот факт, что транскрипция гена проопиомеланокортина регулируется глюкокортикоидами. Именно на этом уровне может осуществляться взаимодействие между эндокринной и анальгезирующей системами.

Изучение аминокислотного состава проэнкефалина А показало, что он является предшественником мет- и лейэнкефалинов и некоторых других энкефалинсодержащих пептидов. В свою очередь проэнкефалин В содержит α -неоэндорфин, динорфины А и В и лейэнкефалин. Проопиомеланокортин и проэнкефалины А и В имеют сходные размеры и одинаковое расположение их интронов; все они содержат шесть цистеиновых остатков, сгруппированных вокруг N-конца.

Препроэнкефалин В содержит кроме динорфина и β -неоэндорфина еще один опиоидный пептид (24 аминокислотных остатка), названный леуморфином.

Е. Roti et al. (1984) сообщили еще об одном опиоидном пептиде — деморфине, который оказывает стимулирующее действие на секрецию тиреотропина у мышей. В настоящее время охарактеризовано несколько близкородственных пептидов, названных дельторфинами. По всей видимости, деморфин и дельторфин синтезируются из одного предшественника — продерморфина.

Сравнительно недавно описано семейство казоморфинов, которые впервые были выделены из бычьего казеинового пептона. Бета-казоморфины предпочтительно действуют на μ -опиоидные рецепторы, оказывая физиологическое действие на ЖКТ, увеличивая высвобождение инсулина. Другой структурно сходный с бета-казоморфином пептид назван цитохрофином, поскольку является фрагментом митохондриального цитохрома b.

Совершенно иной класс опиоидных пептидов, входящих в состав гемоглобина был назван геморфинами и цитохрофинами. Впервые эти пептиды были получены *in vitro* под действием трипсина; однако в последние годы появились данные, что геморфины могут образовываться *in vivo*.

В ЦНС обнаружены эндогенные пептиды, селективно взаимодействующие с μ -опиатными рецепторами (Zadina и соавт., 1997), а также пептид ноцицептин (Gumusel и соавт., 1997), который, как предполагают, взаимодействует с еще не описанным типом опиоидных рецепторов. Кроме пептидных лигандов опиоидных рецепторов, в головном мозге и надпочечниках обнаружены лиганды непептидной природы: морфин и кодеин. Было показано, что в организме происходит синтез эндогенного морфина (Donner и соавт., 1987).

11.2. Классификация опиоидных рецепторов

Опиоидные рецепторы являются гетерогенной популяцией. Описано 5 типов опиоидных рецепторов: β , μ , κ , σ и ϵ . Следует иметь в виду, что ни для одного типа опиоидных рецепторов не описано специфического агониста или антагониста; все опиоидные агонисты/антагонисты в той или иной степени могут взаимодействовать с различными типами опиоидных рецепторов. Однако для каждого типа опиатных рецепторов описаны наиболее типичные агонисты.

Для δ -опиатных рецепторов наиболее типичными агонистами являются N-аллилнорметазоцин, энкефалины, [D-Ala²,D-Leu]-энкефалин (DADLE); для μ -опиатных рецепторов — [D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly-ol⁵]-энкефалин (DAGO); для κ -рецепторов — динорфины, ЕКС, бремезоцин, U-50,488; для σ -рецепторов типичным агонистом является соединение SKF-10047 и для ϵ -опиатных рецепторов наиболее типичный агонист — β -эндорфин.

λ -Опиоидным рецепторам отводится функция лабильных налоксон-связывающих рецепторов. Имеются также данные о существовании на иммуннокомпетентных клетках налоксон-нечувствительных опиоидных рецепторов, а на клетках нервной системы специфических

рецепторов для ноцицептина. Предполагается, что эти рецепторы опосредуют анальгетический эффект данного пептида.

Наиболее полно охарактеризованы μ -, δ - и κ -опиоидные рецепторы. С помощью синтетических высокоспецифичных лигандов показано, что эти типы опиоидных рецепторов также гетерогенны. В частности, для κ -опиоидных рецепторов описаны даже κ_{1b} -субтипы, κ_{2a} - и κ_{2b} -субтипы, κ_{2a-1} -, κ_{2a-2} -, κ_{2b-1} - и κ_{2b-2} - субтипы.

11.2.1. δ -Опиоидные рецепторы

δ -Опиоидные рецепторы были впервые охарактеризованы в мышном *vas deferens*, где энкефалины сильнее, чем морфин, ингибируют потенциалзависимое высвобождение медиатора в синаптическую щель.

Радиорецепторные исследования со специфическими лигандами позволили охарактеризовать два субтипа δ -опиатных рецепторов: δ_1 и δ_2 . Для δ_1 -рецепторов типичными агонистами являются [D-Pen², D-Pen⁵]-энкефалин и 7-бензилдененалтрексон, для δ_2 -рецепторов - [D-Ala², Glu⁴]-дельторфин, типичный антагонист — налтрибен.

В настоящее время распределение δ -опиоидных рецепторов охарактеризовано автордиографически. δ -Опиоидные рецепторы имеют наиболее сложное распределение в организме, чем все остальные типы опиатных рецепторов. В центральной нервной системе наибольшая концентрация δ -опиоидных рецепторов наблюдается в обонятельной луковице, новой коре, хвостатом и добавочном ядрах. В таламусе, гипоталамусе и стволе мозга концентрация δ -опиоидных рецепторов невелика. В ЦНС δ -опиоидные рецепторы располагаются в основном на пресинаптической мембране. По всей видимости, они оказывают ингибирующее воздействие на высвобождение ряда нейротрансмиттеров (субстанция П, кальцитонин-релизиг пептид и др.). В спинном мозге и симпатическом стволе обнаружено лишь незначительное число δ -опиатных рецепторов.

В фундальной части желудка крысы обнаружены высокие концентрации δ -опиоидных рецепторов, располагающихся в циркулярном слое мышц, ауэрбаховском сплетении и непосредственно под слизистой оболочкой. В других участках желудка концентрация δ -опиоидных рецепторов не столь велика, а связывание δ -агонистов происходит в подслизистом сплетении и слизистой оболочке.

В двенадцатиперстной кишке δ -рецепторы распределены в основном в слизистой оболочке, в ворсинках и у основания ворсинок. В мышечном слое связывания δ -агонистов не обнаружено. Сходное распределение δ -рецепторов обнаружено в подвздошной кишке кры-

сы; однако у морской свинки связывания δ -агонистов в подвздошной кишке не происходит.

Наиболее изученным является распределение периферических δ -опиоидных рецепторов на клетках иммунной системы. На Т- и В-клетках, а также спленocyтaх человека и мыши обнаружена экспрессия δ -опиоидных рецепторов. δ -опиоидные рецепторы экспрессируются только на Т-лимфоцитах CD^{4+} и CD^{8+} мыши, показано наличие δ_1 -рецепторов на Т-клетках человека.

Следует отметить, что экспрессия δ -опиоидных рецепторов на клетках иммунной системы во многих случаях определяется функциональным состоянием этих клеток. Так, после 24-часовой инкубации с Кона экспрессия δ -рецепторов на спленocyтaх мыши существенно снижается.

Блокада экспрессии δ_1 - или δ_2 -опиоидных рецепторов зависит от участка мРНК, к которому подобраны антисмысловые олигонуклеотидные последовательности. Можно предположить, что различия между субтипами δ -опиоидных рецепторов происходят из-за существования альтернативного сплайсинга ДНК.

δ -Рецепторы выполняют многие функции, участвуя в анальгезии, интеграции двигательной активности, регуляции моторики ЖКТ, обонянии, дыхании, распознавательных (когнитивных) функциях, в регуляции настроения и эмоций и т.д. Доказано, что δ -рецепторы принимают участие в регуляции тонуса сердечно-сосудистой системы, оказывая центральный гипотензивный эффект. Показано, что активация δ -опиоидных рецепторов может приводить к угнетению дыхания, снижению частоты дыхания, преимущественно за счет удлинения экспираторной фазы. Также известно, что центральные и периферические δ -рецепторы участвуют в снижении ряда функций ЖКТ, влияя на моторику и секрецию соляной кислоты в желудке. Спинномозговые рецепторы участвуют в антиноцицепции, вероятно, за счет ингибирования субстанции Р. При введении в спинной мозг δ -агонистов снижается болевая чувствительность в ответ на температурные или химические воздействия.

11.2.2. μ -Опиоидные рецепторы

Описаны следующие μ -субтипы опиатных рецепторов: μ_1 -типичные агонисты: дигидроморфин, оксиморфоназин; специфический необратимый антагонист: наллоксоназин и μ_2 -агонисты: морфин, дигидроморфин, DAGO, кетоциклазоцин, μ_3 -агонисты: морфин, алкалоиды. μ_1 - и μ_2 -Опиоидные рецепторы имеют повсеместное распространение

в организме, тогда как μ_3 -рецепторы встречаются только на клетках ненейронального происхождения (иммуноцитах и микроглиальных клетках). Последнему субтипу μ -рецепторов отводится роль рецепторов, специфически связывающих эндогенный морфин; кроме того, эти рецепторы с очень высокой аффинностью связывают алкалоиды. Однако μ_3 -рецепторы практически не изучены, поэтому все приводимые ниже сведения относятся к μ_1 - и μ_2 -рецепторам.

Наиболее высокая концентрация μ -рецепторов наблюдается в хвостатом ядре. В высоких концентрациях эти рецепторы представлены в новой коре, таламусе, дополнительном ядре, гиппокампе и амигдале. В спинном мозге μ -рецепторы расположены в основном на пресинаптической мембране. Достаточно большое число μ -опиоидных рецепторов находятся в симпатическом стволе (до 60–70% общего числа опиоидных рецепторов). Умеренное количество μ -рецепторов найдено в околоспинальном сером веществе, гипоталамусе, бледном шаре.

В теле желудка μ -рецепторы располагаются в подслизистом (мейснеровом) сплетении. У морских свинок μ -связывающие участки обнаружены также в ауэрбаховском сплетении. В двенадцатиперстной кишке μ -агонисты связываются в слизистом слое. Наибольшие концентрации μ -опиатных рецепторов наблюдаются в подвздошной кишке, где эти рецепторы выявляются в слизистом, подслизистом слоях, а также в межмышечном и подслизистом сплетении.

Морфин способен вызывать гипергликемию, однако связывания этого лиганда с гепатоцитами не было обнаружено.

Высокоспецифические μ -агонисты обладают ярко выраженной анальгетической активностью, опосредуемой μ -рецепторами, которые расположены как в головном, так и в спинном мозге. μ -Рецепторы опосредуют ряд важнейших физиологических функций. Они участвуют в процессах дыхания (угнетение дыхательного центра и повышение его чувствительности к гиперкапнии), регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, регуляции пищевого поведения, процессов обучения и памяти, терморегуляции, в регуляции синтеза и релизинга ряда гормонов. Кроме того, с μ -рецепторами связано развитие привыкания к наркотическим веществам и наркомании.

11.2.3. κ -Опиоидные рецепторы

Описаны следующие подтипы κ -рецепторов: κ_1 -типичные агонисты — бремазоцин, динорфин, циклозацин; κ_2 -типичные агонисты — бремазоцин, WIN 44,441, бензоморфан, [Arg6,Phe7]-мет-энкефалин; κ_3 -агонисты — налмефен, дипренорфин, бремазоцин, циклозацин.

Распределение κ -опиоидных рецепторов изучено слабо. Наибольшие концентрации этих рецепторов найдены в коре мозга, черной субстанции, ядрах ствола мозга. У крыс высокие концентрации κ -рецепторов найдены также в дополнительном ядре. В спинном мозге и симпатическом ганглии крыс обнаружены лишь незначительные концентрации κ -опиоидных рецепторов.

Опиоидные рецепторы κ -типа обнаружены в ворсинках плаценты человека и не обнаружены у других млекопитающих. Показано, что эти рецепторы участвуют в регуляции процессов высвобождения ацетилхолина.

κ -Рецепторы обнаружены на клетках лимфомы, а также на ряде иммунных клеток. По всей видимости, это говорит об участии рецепторов данного типа в иммунных процессах, но роль их пока неясна.

Роль κ -рецепторов заключается в регуляции болевой чувствительности, питьевой и пищевой мотивации. Возможно, что активация κ -рецепторов приводит к угнетению высвобождения антидиуретического гормона. Также κ -опиоидные рецепторы участвуют в процессах терморегуляции и модуляции кардиореспираторных функций. Введение κ -агонистов у людей может приводить к развитию дисфонии.

11.3. Биохимические механизмы действия опиоидов

Для детального изучения биохимических свойств опиоидов многие годы предпринимались попытки выделить опиоидные рецепторы из биомембран в активной форме (солюбилизовать). Было показано, что опиоидные рецепторы сохраняют свои свойства в узком диапазоне температур: от 30 до 40 °C. При увеличении (снижении) температуры связывание опиоидных агонистов и антагонистов резко изменяется. По всей видимости, при снижении температуры ниже 30 °C или повышении более 40 °C происходит обратимое изменение конформации рецепторных белков. Кроме того, опиоидные рецепторы чрезвычайно рН-чувствительны. рН-оптимум для δ -рецепторов составляет 6,0–7,0 и 7,5–7,5 для μ -рецепторов.

Значительный прогресс в изучении биохимических свойств чистых опиоидных рецепторов связан с развитием молекулярно-биологических методов. К настоящему времени рецепторные белки трех основных типов опиоидных рецепторов (μ , δ , κ) выделены и отклонированы. Опиоидные рецепторы разных типов отличаются по аминокислотной последовательности не более чем на 40%, при этом опиоидные рецепторы одного и того же типа, выделенные у разных животных, совпадают по аминокислотной последовательности более

чем на 90%. На приведенной модели мембранной топологии опиоидных рецепторов наиболее консервативные внутримембранные домены рецепторов отмечены темным цветом (рис.11.2). Наибольшие различия между отдельными типами опиоидных рецепторов наблюдаются в С-конце.

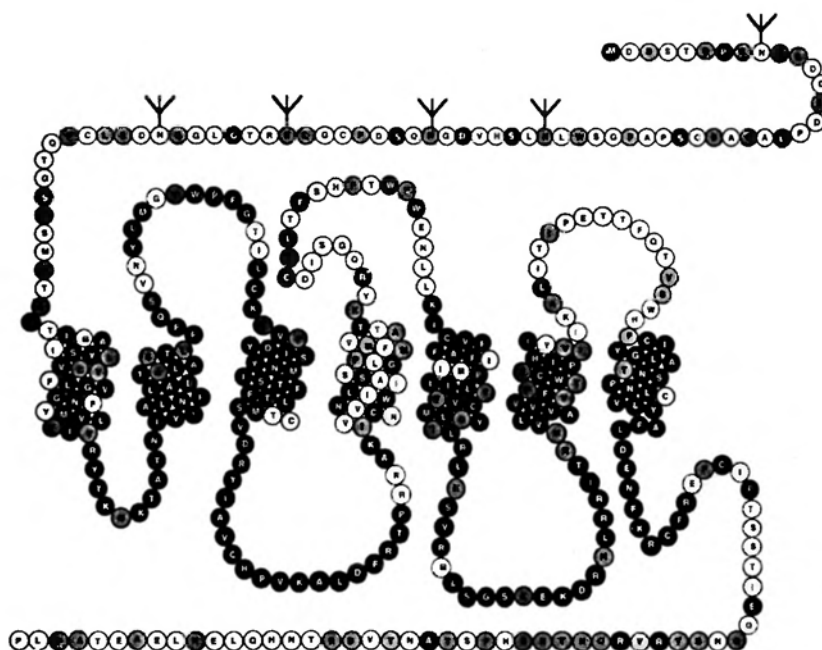


Рис. 11.2. Модель мембранной топологии опиоидного рецептора. Аминокислотный состав μ -опиоидного рецептора (ОР), консервативный δ - и κ -ОР одновременно показан на рисунке черным цветом, отдельно δ - и κ -ОР — серым цветом. Абсолютно не консервативная аминокислотная последовательность μ -ОР показана белым цветом. Значком Ψ обозначены потенциальные участки гликозирования

Молекулярное клонирование показало, что опиоидные рецепторы сопряжены с G-белком и состоят из 7 трансмембранных доменов, 3 интрацеллюлярных и 3 экстрацеллюлярных петель. Экстрацеллюлярный N-конец рецептора имеет потенциальные участки гликозирования: у δ - и κ -опиоидных рецепторов их 2, у μ -опиоидных рецепторов — 5. Различия в числе участков для гликозирования

приводят к существенным отличиям в молекулярной массе отдельных типов опиоидных рецепторов.

Были изучены фармакологические свойства отклонированных рецепторных белков в фибробластах обезьян и клеток, полученных из яичника китайского хомяка. Во всех случаях показано индуцированное агонистами этих рецепторов ингибирование аденилатциклазы.

При клонировании δ -опиоидных рецепторов, полученных из клеток человеческой нейроглиомы, из нервных клеток мышей и крыс, было показано, что эти рецепторы состоят из 372 аминокислот, 93% которых идентичны у животных разных видов. Наибольшим сродством к клонированным рецепторам из алкалоидов обладал дипренорфин, чуть меньшим — эторфин. Было показано, что связывание налтрибена с клонированными рецепторами вызывает ингибирование аденилатциклазы. Это позволяет предположить, что рекомбинантные δ -опиоидные рецепторы по фармакологическим свойствам являются δ_2 -рецепторами.

Динорфин и его аналоги связываются с рекомбинантными отклонированными κ -опиоидными рецепторами мыши, крысы и морской свинки с высокой аффинностью. Напротив, β -эндорфин связывается с этими рецепторами с чрезвычайно низкой аффинностью. Определение сродства рекомбинантных κ -опиоидных рецепторов к различным лигандам позволило предположить, что они идентичны классическим κ_1 -рецепторам.

Клонированные μ -опиоидные рецепторы, выделенные из клеток крыс и человека, связывают как энкефалины, так и β -эндорфин. На основании сравнения сродства различных лигандов к этим рецепторам было сделано предположение, что рекомбинантные μ -опиоидные рецепторы идентичны μ_1 -рецепторам.

Для понимания молекулярного механизма действия опиоидов необходимо знать структуру лиганд-рецепторного комплекса на атомном уровне. Между способностью опиоидов ингибировать электрически вызываемые сокращения *vas deferens* и подвздошной кишки морской свинки и сродством их к мембранам головного мозга крыс имеется корреляция. Найдено, что ключевую роль во взаимодействии с опиоидными рецепторами играют тираминовая часть пептида и фенольное кольцо морфина.

Удаление или ацетилирование α -аминогруппы энкефалина сопровождается почти полной потерей у него фармакологической активности, что указывает на необходимость присутствия положительно заряженного атома азота, так же как и четвертичного атома в молеку-

ле морфина для проявления его биологического действия. Присоединение аллильной группы к α -аминогруппе энкефалина приводит к появлению у него антагонистической активности; аллильное производное морфина (налуксон) также является сильным антагонистом. О-Метилирование тирозинового гидроксила энкефалина вызывает падение его физиологической активности; О-метилированный морфин (кодеин) также обладает слабой активностью.

δ -Специфичность нециклических аналогов энкефалинов определяется гидрофильной боковой цепью остатка одной или нескольких аминокислот в положении 5, ароматическим остатком в положении 4, свободной COOH -группой в положении 5, удлинением последовательности добавлением триптофана.

Считается, что невзаимодействующие с опиоидными рецепторами глициновые остатки в положениях 2 и 3 энкефалина играют важную роль в создании оптимального пространственного расположения между тираминовой частью и липофильными остатками 4 и 5.

Присоединение пропил- или фенилэтильной группы к С-19 орипавина увеличивает его активность до уровня морфина, что указывает на наличие дополнительного липофильного участка в молекуле опиоидного рецептора, расположенного на расстоянии 1 нм от участка, связывающего фенольное кольцо лигандов.

Хотя эксперименты по солюбилизации опиатных рецепторов свидетельствуют, что они представляют собой белки или белковые комплексы, имеются также данные о том, что отрицательно заряженные лиганды играют существенную роль в связывании опиоидов. Действительно, цереброзидсульфат (3-О-сульфогалактозилцерамид) обладает большинством свойств опиоидных рецепторов ЦНС. 3Н-эторфин неспецифично связывается с липосомами, состоящими из холестерина и фосфатидилхолина, но такая специфичность появляется при добавлении к липосомам ганглиозидов GM2 и GM1 или сульфатида. 3Н-эторфин связывался также с экстрактом ганглиозидов гибридных клеток нейробластомы мышей NG108-15 и глиомы крыс NI8TG2, что указывает на возможную роль этих ганглиозидов в связывании опиатов с данными клетками. Таким образом, можно считать доказанным способность отрицательно заряженных гликолипидов связывать опиаты, но физиологическое значение этого связывания еще неизвестно.

Включение липидов в клетки нейробластомы с помощью липосом потенцирует действие опиоидов на эти клетки. Включенный цереброзида сульфат обнаруживался во фракции плазматических мембран клеток, в которой определялась наибольшая активность опиоидных рецепторов и вся активность аденилатциклазы. Обработка клеток

10 мкМ цереброзида сульфата в течение 8 ч (но не добавление липосом непосредственно во время реакции) увеличивает как исходный уровень цАМФ, так и стимулированный простагландином E_1 . Включение цереброзида сульфата вызывало повышение сродства опиоидных рецепторов к 3Н-налоксону, но не увеличение числа опиоидных рецепторов (K_d уменьшалась в 2 раза). Морфин не вызывал уменьшения активности аденилатциклазы клеток NI8TG2, как базальной, так и стимулированной простагландином E_1 , однако включение цереброзида приводило к дозозависимому их ингибированию. При исследовании липидной специфичности выявлено, что для потенцирования опиатной активности необходимо включение цереброзида сульфата. Из всех других исследованных фосфолипидов только фосфатидилхолин потенцировал ингибирующий эффект опиатов. По мнению авторов, данный эффект цереброзида сульфата и фосфатидилхолина может быть обусловлен изменением активности мембранных трансметилаз I и II.

Сродство агонистов и антагонистов к данным рецепторам весьма чувствительно к воздействию ионов, и гуаниновых нуклеотидов. Влияние Na^+ на это сродство хорошо изучено. Считается, что при отсутствии Na^+ опиоидный рецептор комплементарен агонисту, а в присутствии ионов натрия — антагонисту. Отметим, что другие ионы также регулируют взаимодействие лигандов с опиоидными рецепторами. Наряду с Na^+ , K^+ и Li^+ заметно снижают величину специфического связывания агониста 3Н-D-Ala2-Тур-энкефалина с опиоидными рецепторами головного мозга крыс, тогда как Mg^{2+} , Mn^{2+} и Ca^{2+} заметно его усиливали.

Гуаниновые нуклеотиды (ГТФ, ГДФ и гуанозин-5'- β , γ -имидотрифосфат) ингибируют связывание опиоидных агонистов с мембраносвязанными опиатными рецепторами клеток NG 108-15 (гибридные клетки нейробластомы и глиомы). Поэтому можно считать, что опиоидные рецепторы представляют собой комплекс опиоидсвязывающего белка с гуаниннуклеотидчувствительным компонентом.

Эффект ГТФ был более выражен для μ -рецепторов, чем для δ -рецепторов. Na^+ , Mg^{2+} и ГТФ при совместном добавлении снижали сродство энкефалинов и других опиатных агонистов к δ -рецепторам и сродство мет- и лей-энкефалинов к μ -рецепторам сильнее, чем Na^+ и ГТФ в отдельности, но три агента в меньшей степени снижали сродство D-Ala2, Leu5- и D-Ala2, D-Leu5-энкефалинов и морфина к μ -рецепторам, чем только Na^+ и ГТФ. Итак, количественные отличия в действии катионов и ГТФ на сродство лигандов к μ - и δ -рецепторам иллюстрируют различия этих рецепторов и сложное взаимодействие катионов и нуклеотидов с опиоидными рецепторами.

Для определения природы чрезвычайной чувствительности опиоидных рецепторов к ионам металлов строили корреляционные зависимости констант диссоциации различных металлов с рецепторами и с различными модельными соединениями (аминокислоты и др.). В случае δ -рецептора высокие значения коэффициента корреляции отмечаются для остатков фосфорной кислоты и фосфосерина, что указывает на участие фосфатной группы в рецепции δ -агонистов. При этом открытым остается вопрос: в состав какой молекулы (остатка) входит эта фосфатная группа? В равной мере это могут быть остатки серина или треонина или это могут быть фрагменты фосфолипидов мембран. Последнее предположение наиболее вероятно, так как были получены убедительные данные об участии фосфолипидов мембран в процессах рецепции опиоидов. Однако вопрос до сих пор остается открытым.

На основании анализа корреляционных зависимостей для μ -опиоидных рецепторов было показано, что центр связывания морфина содержит остатки гистидина. μ -Рецепторы чрезвычайно чувствительны к содержанию в среде ионов кальция и магния. Кроме того, параметры рН-зависимости μ -рецепторов близки к рН-зависимостям гистидина, что дает основание думать, что именно гистидин ответствен за рН-чувствительность μ -рецепторов. Кроме того, участие гистидина в рецепции μ -лигандов подтверждают данные по химической модификации этих рецепторов диэтилпирокарбанатом (ДЭПК). Этот реагент при нейтральных значениях рН высокореактивен по отношению к имидазольным группам гистидина. Действительно, обработка мембранных препаратов, содержащих μ -рецепторы, приводит к существенному снижению специфического связывания μ -лигандов с мембранами, что подтверждает участие гистидина в процессах рецепции μ -лигандов.

Как и любая другая рецепция, рецепция опиоидными рецепторами их лигандов включает в себя не только процессы узнавания, но и процессы передачи сигнала в клетку. В настоящее время многие из этих процессов изучены достаточно подробно.

Аденилатциклаза

Детально вопросы сопряжения опиоидных рецепторов с аденилатциклазой были изучены на клеточной линии NG108-15. NG108-15-клетки являются гибридной клеточной линией, полученной из клеток мышинной нейробластомы N18TG-2 и крысиной глиомы С6Вu-1. Эти клетки содержат только один тип опиоидных рецепторов, а именно: δ -рецепторы. Опиоиды ингибируют как спонтанную,

так и индуцированную простагландинами аденилатциклазную активность клеток этой линии. Коклюшный токсин блокирует эффект опиоидов на аденилатциклазу NG108-15-клеток, что говорит об участии Gi (G0)-белка в ингибирующих эффектах опиоидов.

Ингибирующее влияние μ - и δ -агонистов на аденилатциклазу было также показано для многих регионов мозга, включая стриатум, таламус, и околотоводопроводное серое вещество. При этом было показано, что к-рецепторы не принимают участия в процессах ингибирования аденилатциклазы в указанных областях. Однако к-агонисты вызывали угнетение аденилатциклазной активности в мозжечке морских свинок.

Клонированные μ -, δ - и к-рецепторы вызывают угнетение аденилатциклазы в фибробластах обезьян и клетках яичника китайского хомячка. Этот эффект блокировался коклюшным токсином, что свидетельствует о сопряжении этих рецепторов с Gi- или G0-белками.

Показано стимулирующее воздействие опиоидов на аденилатциклазу через клонированные рецепторы. Этот эффект также блокировался коклюшным токсином. С классической точки зрения, аденилатциклаза угнетается Gi(0)-белками. Однако была описана аденилатциклаза второго типа, которая стимулируется через Gi(0)-белки. Аденилатциклаза второго типа, сопряженная с опиоидными рецепторами, обнаружена в обонятельных луковицах крыс.

Кальциевые каналы

Активация μ -, δ - или к- опиоидных рецепторов приводит к ингибированию потенциал-зависимых кальциевых каналов. Этот эффект блокируется коклюшным токсином, что говорит об участии Gi- или G0-белков в процессе внутриклеточной передачи рецепторного сигнала. Клонированные к-рецепторы на недифференцированных PC12-клетках также вызывали угнетение потенциалзависимых кальциевых каналов. Этот эффект блокировался коклюшным токсином.

Калиевые каналы

Показано, что активация μ - или δ -рецепторов приводит к активации потенциалзависимых калиевых каналов. Такая активация наблюдается в гиппокампе, нейронах желатинозной субстанции. Этот эффект также обнаружен при изучении клонированных μ -, δ - и к-рецепторов. Во всех случаях данный эффект блокировался коклюшным токсином, что говорит об участии Go/Gi-белков в процессе внутриклеточной передачи сигнала.

11.4. Опиоидные рецепторы — мишень действия лекарственных средств

С открытием опиоидных рецепторов все наркотические анальгетики, исходя из особенностей их взаимодействия с опиоидными рецепторами, делят на агонисты, антагонисты и анальгетики со свойствами и агонистов, и антагонистов (частичные агонисты). В качестве наркотических агонистов в настоящее время используют морфин, героин (диацетилморфин), гидроморфин (его можно вводить перорально, в отличие от морфина и героина), кодеин, синтетические анальгетики морфинового ряда: оксикодон и леворфанол. Как наркотические анальгетики используют, кроме того, промедол, меперидин (медол) и его производные, а также метадон (фенадон) и его производные.

К частичным агонистам морфинового типа относятся пропирам, профадол и бупренорфин. Возможно, широкое применение найдет бупренорфин, так как при сублингвальном введении он лишь в 10 раз слабее морфина как анальгетик. Бупренорфин длительно находится в плазме крови, и к нему очень слабо развиваются толерантность и физическая зависимость. К частичным агонистам налорфинового типа относятся пентазоцин, налбуфин, буторфанол, из которых наиболее широко используется пентазоцин. Однако при сильных болях его применение ограничено ввиду появления психомиметических эффектов с повышением дозы.

Хроническое введение опиоидов (иногда даже второе и третье) приводит к изменению концентрации опиоидных рецепторов. В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации опиоидных рецепторов наблюдается в первую очередь в областях, ответственных за восприятие боли: околоспинальное серое вещество, черная субстанция. По-видимому, данный механизм является основой формирования синдрома привыкания к опиоидам.

Чистые антагонисты опиоидных рецепторов налоксон и налтрексон не обладают анальгетической активностью, но позволяют успешно бороться с острыми отравлениями морфином и его аналогами. Однако при хроническом отравлении морфином эти антагонисты не оказывают лечебного действия и, блокируя рецепторы, могут вызвать состояние абстиненции.

Важно отметить, что с опиоидными рецепторами могут взаимодействовать не только классические наркотические анальгетики, но и некоторые другие фармакологические вещества, в частности анестетик кетамин, обезболивающий эффект которого подавляется налоксоном.

Кетамин стереоспецифично вытесняет 3Н-гидроморфин из его связи с опиоидными рецепторами головного мозга крыс, а также 3Н-эторфин из различных областей головного мозга мышей *in vivo*, особенно из таламуса, но не из коры. Таким образом, эти результаты указывают на то, что обезболивающий эффект кетамина (главным образом его (+)-энантиомера) во многом может быть обусловлен взаимодействием с опиоидными рецепторами.

Синтетический аналог энкефалинов — даларгин, нашел применение для лечения некоторых форм язвенной болезни. В последние годы появились также данные об анксиолитическом действии данного препарата на крыс, зависящем однако от исходного психоэмоционального состояния животных.

Развитие биохимической фармакологии опиоидных рецепторов позволяет создать новые избирательные лекарственные вещества для борьбы с болью как среди экзогенных опиоидов, так и среди эндогенных опиоидных пептидов, увеличив их устойчивость к воздействию ферментов.

Глава 12

Биохимическая фармакология препаратов стероидных гормонов

Все стероидные гормоны являются производными цикlopентанофeнaнтpeнoвoгo рядa, сoстoящими из чeтыpeх кoлeц (A, B, C и D), кoтopые сoстaвляют скeлeт стeрoиднoй мoлeкулы. Стeрoидные гoрмoны, исxoдя из биoлoгичeскoгo дeйствия, a тaкжe пocлeдoвaтeльнoсти и числa углeрoдных aтoмoв в их мoлeкулax, дeлят нa 4 oснoвные гpуппы:

1. C18-стeрoиды-эстрoгeны, oснoвные пpeдстaвитeли — эстpaдиoл, эстpoн, эстpиoл.
2. C19-стeрoиды-aндрoгeны, oснoвнoй пpeдстaвитeль — тeстoстeрoн.
3. C21-стeрoиды-гeстaгeны, oснoвнoй пpeдстaвитeль — прoгeстeрoн.
4. C21-стeрoиды-кoртикocтeрoиды, oснoвные пpeдстaвитeли — кoртизoл, кoртикocтeрoн и aльдocтeрoн.

Стeрoидные гoрмoны oтличaются стeрeoспeцифичнoстью дeйствия, cвязaннoй с рaзличными видaми изoмepии — oптичeскoй, гeoмeтpичeскoй и кoнфoрмaциoннoй.

Для кaждoгo из пepeчислeнных видoв стeрoидных гoрмoнoв сущeствуют чувствитeльные кeтки, coдepжaщие cooтвeтcтвующиe рeцeптoры. Этe рeцeптoры в нaучнoй литepaтype пpинятo нaзывaть «стeрoидными», xoтя тaкoй тepмин имeeт фyнкциoнaльнoe, a нe химичeскoe знaчeниe. Нaдo oтмeтить, чтo в oпpeдeлeнных ycлoвиях oдни стeрoидные гoрмoны мoгyт выcтyпaть в кaчecтвe aнтaгoниcтoв рeцeптoрoв дpyгих стeрoидoв (нaпpимep, прoгeстeрoн являeтcя aнтaгoниcтoм рeцeптoрoв для глyкoкoкoртикoидoв). В пocлeднee вpeмя в рeзyльтaтe рaзвития химии пoявляeтcя вce бoльшe aгoниcтoв и aнтaгoниcтoв стeрoидных рeцeптoрoв, кoтopые вaжны кaк для пpактичeскoй мeдицины, тaк и для выяснeния гoрмoнoрeцeптopных вaзимooтнoшeний.

12.1. Лиганды кортикостероидных рецепторов

Кортикостероиды разделяют на минералокортикоиды (МК) и глюкокортикоиды (ГК). Они являются производными прогестерона.

12.1.1. Синтез ГК

Синтез ГК из холестерина происходит в пучковой зоне коры надпочечников путем последовательных ферментативных превращений в эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях. Фактором, который лимитирует скорость, является транспорт свободного холестерина из цитоплазмы в митохондрии, где под действием фермента CYP11A1, встроенного во внутреннюю мембрану, превращается в прегненолон. Единственным стимулятором синтеза ГК является АКТГ, уровень которого находится под контролем кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ, гормон кортикотрофов гипоталамуса). В свою очередь синтез КРГ подавляется избытком ГК в крови. Совокупность принципов положительной и отрицательной связи обеспечивает оптимальный уровень ГК в крови, который высвобождается из надпочечников в пульсирующем режиме в среднем со скоростью 10 мг/день. При этом амплитуда и частота импульсов выше утром и минимальна ночью. У человека концентрация кортизола (рис. 12.1) в периферической крови варьирует от 16 мкг/100 мл (в 8 ч) до 4 мкг/100 мл (в 16 ч). У детей суточная выработка гидрокортизона составляет около 12 мг/м² поверхности тела. $T_{1/2}$ кортизола в плазме крови равен 90 мин. При стрессе концентрация ГК может увеличиваться в 5–10 раз. Надпочечники человека секретируют два гормона со свойствами ГК: кортизол (гидрокортизон) и кортикостерон. Оба обладают минералокортикоидной активностью, однако у кортизола она слабее, чем у кортикостерона.

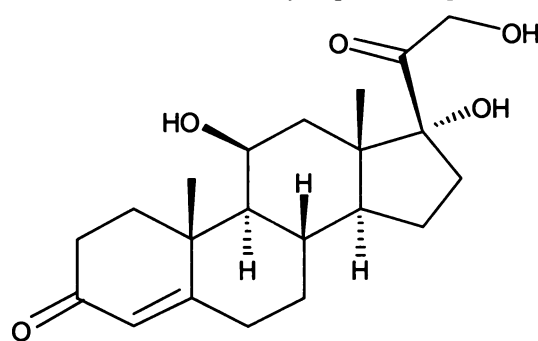


Рис. 12.1. Кортизол

МК — альдостерон секретируется со скоростью 0,125 мг/день, концентрация в крови не подчиняется циркадному ритму и составляет в среднем 0,01 мкг/100 мл.

12.1.2. Особенности химического строения кортикостероидов

К химическим группировкам, определяющим специфическую ГК-активность, относятся:

А. Наличие гидроксильной группы в положении 21.

Б. Гидроксил при C_{11} ; при отсутствии заместителя в положении 11 соединения обладают только МК активностью (дезоксикортикостерон). При наличии кето-группы ГК-активность соединений проявляется только после восстановления в печени до 11β -ОН. Поэтому препараты, содержащие кето-группу (кортизон, преднизон), эффективны только при системном применении и местно не назначаются.

В. Наличие -ОН в положении 17 предполагает усиление ГК- и уменьшение МК-активности.

Синтетические препараты глюкокортикоидов. Направленная модификация стероидной структуры включает:

А. Введение двойной связи между углеродными атомами C_1 и C_2 . Это привело к созданию преднизолола из гидрокортизона и преднизона из кортизона. Полученные соединения превосходят исходные по ГК-активности в 3–5 раз и не обладают значимой МК-активностью. Отношение активностей ГК/МК составляет 300:1.

Б. Добавление метильной группы в C_6 -положение молекулы преднизолона позволило получить метилпреднизолон, который активнее предшественника еще в 1,5–2 раза.

В. Введение атома фтора в циклопентанпергидрофенантеновое ядро ГК дало начало новой группе синтетических препаратов ГК — галогенированными стероидами. Присутствие фтора в положении 9 повышает общую, преимущественно МК активность — *9- α -фторкортизол* в 10 раз активнее гидрокортизона по ГК-активности. В то же время по МК-свойствам он превосходит альдостерон. Дальнейшее повышение ГК- и полная потеря МК-активности достигаются α - или β -метилированием в положении 16. Эти фторированные соединения (метазоны) образуют группу с самой сильной ГК-активностью, известной до настоящего времени (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон). Аналогичный препарат беклометазон содержит в положении 9 атом хлора. Синаflan имеет 2 атома фтора в положениях 6 и 9. Этерификация (в положении 21) позволяет получить препараты с пониженной всасываемостью для местного применения, в частно-

сти в дерматологии (например, флуоцинолона пивалат). Сукцинаты указанных препаратов водорастворимы и применяются в качестве препаратов для внутривенных инъекций (преднизолон сукцинат).

12.1.3. Молекулярный механизм действия кортикостероидов

Кортикостероиды осуществляют свою биологическую активность через собственные рецепторы. Выделяют быстрые (негеномные) эффекты — опосредованные плазматическими рецепторами и отдаленные (геномные) — реализуемые через внутриклеточные (цитозольные) рецепторы. Рассмотрим механизмы развития данных эффектов подробно.

Рецепторы стероидных гормонов плазматических мембран клеток-мишеней. Первая структура, с которой взаимодействуют стероидные гормоны в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, — цитоплазматическая мембрана. В настоящее время для всех классов стероидных гормонов доказано существование на плазматических мембранах клеток-мишеней специфических рецепторов, которые опосредуют быстрые, негеномные эффекты стероидов, индуцируя изменения проницаемости мембраны для тех или иных ионов или изменяя активность ферментов, образование вторичных посредников внутри клеток.

Показано, что ГК вызывают следующие быстрые (негеномные) эффекты в клетке: активируют аденилатциклазу с повышением уровня цАМФ и активацией протеинкиназ-А, стимулируют митоген-активируемый протеинкиназный сигнальный путь, через фосфолипазу-С стимулирует фосфатидилинозитольный цикл (повышается уровень диацилглицерола, Ca^{++} и активность протеинкиназы-С (ПК-С)).

Мембранные рецепторы кортикостероидов выполняют по меньшей мере 2 функции: 1) направленный транспорт стероидов внутрь клетки, в частности в гепатоциты, где стероиды метаболизируются и реализуют свои геномные эффекты; 2) модуляторная роль — активация системы вторых посредников с изменением так называемого клеточного фона (контекста), способствующего или препятствующего проведению независимых сигналов. Например, потенцирование кортикостероидами эффектов катехоламинов (за счет повышения внутриклеточной концентрации цАМФ) или торможение эффектов м-холиномиметиков (за счет снижения уровня цГМФ).

Геномные эффекты кортикостероидов. После проникновения внутрь клетки стероидные гормоны связываются с цитозольными рецепторами, относящимися к суперсемейству стероидных-тиреоидных-ретиноидных рецепторов (S/T/A1) — лиганд-активируемых транс-

крипционных факторов. Под контролем ГК находится транскрипция более 900 генов. В структуре рецепторов выделяют домены, связывающиеся с лигандом, ДНК, ответственные за димеризацию и регуляцию транскрипции (рис. 12.2).

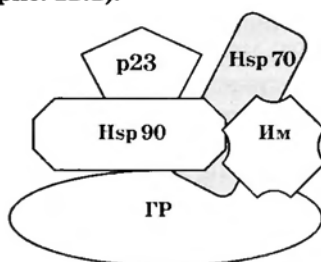


Рис. 12.2. Неактивный глюкокортикоидный рецептор в отсутствие лиганда
(по Murphy P.J.M., Morishima Y., 2003)

N-концевой участок рецепторов (А/В-домен) отличается вариабельностью. Домены С, D и Е, ответственные за связывание с ДНК, характеризуются консервативностью и мало отличаются друг от друга у рецепторов стероидов разных классов. Участок рецепторов, связывающийся с ДНК, содержит 2 выступающие цинксодержащие структуры (пальцы) С1 и С2. С1 принимает участие в непосредственном связывании с гормоночувствительными элементами (ГЧЭ) ДНК, а С2 — в образовании гомодимеров и гетеродимеров рецепторов.

Классический рецептор ГК — GR α — представлен практически во всех типах клеток. GR β — второй по встречаемости подтип глюкокортикоидного рецептора (ГР), отличается пониженной способностью связывать ГК и связываться с ДНК. Ему в настоящее время отводится ключевая роль в развитии толерантности к глюкокортикоидной терапии. Изменения в структуре рецептора вследствие мутации могут привести к изменению чувствительности клеток к ГК. Так, С.Н. Silley и К.Р. Yamamoto (1992) сообщили о существовании у мутантных клеток лимфомы мышей S49 цитозольных рецепторов, которые, хотя и связывают стероид и взаимодействуют с хроматином, не индуцируют ранние изменения в структуре хроматина и развитие цитотоксического эффекта гормонов. В этом случае ГР имел низкую молекулярную массу (39 кД). У чувствительных к ГК клеток лимфомы цитозольный рецептор имеет молекулярную массу 87 кД. Это, по-видимому, указывает на потерю при мутации какой-то части рецептора, которая является ответственной за активацию хроматина.

ГР, по международной классификации NR3C1, также встречается под названиями GCCR, GCR, GRL. Содержит 777 аминокислотных остатка, ген у человека локализован в хромосоме 5q31-q321. В виде гомодимера, гетеродимера связывается с ГЧЭ (GGTACANNNTGTTCT палиндром). Молекула рецептора физически и функционально связана с белками HSP90, AP1, NF-κB (трансактивация), HMGD, 14-3-3σ (клеточная локализация, трансактивация). Агонисты — дексаметазон (1–8 nM), триамцинолона ацетонид (6 nM), преднизолон (15 nM), триамцинолон (20 nM), кортизол (10–50 nM), кортикостерон (60 nM), дезоксикортикостерон (70 nM) [IC50]. Антагонист — RU-486 (0,4 nM) [Kd]. Коактиваторы — CREBBP, NCOA2, MTF-1, NCOA6, PPARBP. Корепрессор — BAG1. Основные гены-мишени активации — PEPCK-C, MKP-1, Lipocrotin-1. Гены-мишени репрессии — PEPCK-C (Hs), IL-8, TNF-α.

Гены α- и β-ГР содержат одинаковые экзоны 1–8, но отличаются по экзону 9. При связывании лиганда альфа-форма образует гомодимеры и в таком виде связывается с ГЧЭ. Гормонрецепторный комплекс регулирует экспрессию генов, связываясь с ДНК не только в виде монодимеров, но и гетеродимеров. Последние, специфически взаимодействуя с ДНК, могут вызывать эффекты, которые отличаются от эффектов, возникающих при взаимодействии с хроматином монодимерных комплексов рецепторов ГК.

β-Изоформа рецептора ГК образуется в результате альтернативного сплайсинга прематричной РНК. Она не связывает ГК и не вызывает изменений в транскрипции, но может ингибировать функцию α-субъединицы ГР. ГРα локализуется преимущественно в ядре клеток (показано иммуноцитохимически) даже в отсутствие лиганда. В некоторых клетках было определено соотношение мРНК для α- и β-типов ГР: в легких, печени, моноклеарах, гипофизе, эндотелии дыхательных путей оно составило 300:1, 500:1, 600:1, 30–40:1 и 3:1 соответственно.

Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию β-формы ГР. ИЛ-2 и ИЛ-4 при совместном действии в 3 раза повышают количество ГРβ-формы в моноклеарных клетках, а ФНО-α в 4 раза — в клетках Hela; ИЛ-2 в 2 раза — в нейтрофилах. Это объясняет уменьшение чувствительности указанных клеток к ГК под действием цитокинов. Более того, при некоторых иммунных заболеваниях имеет место увеличение экспрессии β-изоформы ГР. У больных лейкемией наблюдается снижение соотношения α/β ГР в лимфоцитах. Более высокий уровень ГРβ зарегистрирован в клетках бронхов и легких больных с бронхиальной астмой, которые резистентны к препаратом ГК по сравнению со здоровыми людьми и больными, чувствительными

ми к ГК-терапии. Полиморфизм мРНК гена β -изоформы ГР, который увеличивает ее экспрессию, обнаружен у больных с ревматоидным артритом, резистентных к ГК.

ГР различных тканей могут иметь неодинаковую молекулярную массу, сродство к лигандам и другие физико-химические характеристики. Более того, в одних случаях активация этих рецепторов сопровождается уменьшением их размеров (тимоциты, клетки опухоли гипофиза), а в других этого не происходит (семенники). Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности различия функционирования глюкокортикоидных рецепторов в той или иной ткани.

В отсутствие специфического лиганда, т.е. в неактивном состоянии, рецепторная молекула находится в виде гетеротетрамерных структур в комплексе с 2 молекулами шаперонов и иммунофилином (см. рис. 12.2). Однако в других условиях выделения и идентификации отмеченных комплексов, а именно в более мягких условиях их экстракции, одна рецепторная молекула находилась в связи с 4 молекулами *hsp*-белка. Шапероны и кошапероны представлены белками теплового шока (*hsp90*, *hsp70*). Основная функция белков теплового шока заключается в посттранскрипционной модификации рецепторной молекулы (организации вторичной структуры, переход гормоносвязывающего домена рецептора в конформацию, характеризующуюся высоким сродством к стероиду), маскировании активных центров рецептора (ДНК-связывающего домена, участков связывания с корегуляторами транскрипции, трансактационные функции) и защите молекулы от действия протеиназ.

Семейство белков теплового шока *hsp90* широко распространено в клетках млекопитающих; они составляют 1–2% от всех белков цитозоля. Этот белок кодируется 2 генами; *hsp90 α* и *hsp90 β* имеют высокий процент гомологии (86%) по аминокислотному составу. В интактном виде *hsp90*-белок представляет собой димер с молекулярной массой 165–180 кД; он способен образовывать олигомеры из 4 или более субъединиц. Чаще образуются гомодимеры $\alpha\alpha$ - или $\beta\beta$ -димеры этого белка, хотя встречаются и его гетеродимеры. *Hsp*-белки имеют АТФ-азную активность и подвергаются аутофосфорилированию. Однако для реализации внутриклеточной функции этих белков нет необходимости в присутствии АТФ. В покое большинство *hsp*-белков находится в цитоплазме (диффузно распределены в цитоскелете — в мембранах микросом, микротрубочках и микрофиламентах) и в небольшом количестве — в ядре клеток. При стрессе эти белки переходят из цитоплазмы в ядро клетки.

В рецепторных гетерокомплексах, определяемых иммунологически, выявляются также другие белки, два из которых представляют собой hsp70- и p23-белки. Временным участником рецепторных гетерокомплексов является р60-белок. Иммуофилины и фосфатаза связываются с рецепторными гетерокомплексами (рецептор + hsp90-белки) при участии своих тетратрикопептидных доменов. Hsp-белки взаимодействуют АТФ-зависимым образом с неразвернутыми областями рецепторного белка, возможно, посредством гидрофобных взаимодействий (гидролиз АТФ приводит к высвобождению белка из этой связи). В отличие от hsp90-белка, hsp70-белок не диссоциирует от стероидного рецептора при связывании стероида или повышении ионной силы. Хотя он присутствует в трансформированном гормональном рецепторе при связывании последнего с ДНК, на это связывание влияния не оказывает. Полагают, что hsp70 взаимодействует с гормоносвязывающим доменом в участке, который отличается от участков связывания hsp90-белка.

Если роль p23-белка в функционировании гетерокомплекса стероидных рецепторов еще не изучена, то в литературе представлены сведения об иммуофилинах — консервативных белках, которые обладают пептидилпропилизомеразной активностью и которые названы так вследствие их способности связывать иммунодепрессанты. С гетерокомплексами рецепторов стероидных гормонов связываются три типа иммуофилинов, имеющих большую молекулярную массу (53–59 кД). Благодаря наличию тетратрикопептидных доменов иммуофилины взаимодействуют с hsp90-белками и принимают участие в разворачивании молекулы рецептора. Образование и трансформация гетерорецепторного комплекса 9S, состоящего из гормоносвязывающего белка, белков hsp90, hsp70, p23 и иммуофилина, зависят от АТФ, Mg^{2+} и уровня температуры.

Анализ зависимости сродства стероидов к своим рецепторам и термодинамических параметров указанных взаимодействий свидетельствует о том, что при физиологических условиях основной движущей силой связывания стероидов с рецепторами являются гидрофобные взаимодействия, которые вызывают специфические конформационные изменения рецептора.

Необходимо подчеркнуть, что ГР — это мобильные структуры, чувствительные к температуре, ионной силе раствора, воздействию хелатных веществ, глицерина, антагонистов кальмодулина, трифторперазина, винбластина или пропранолола (последние действуют как глюкокортикоидные антагонисты, непосредственно взаимодействуя с их рецепторами). С физиологической точки зрения важным является

участие эндогенных Ca^{2+} и Mg^{2+} в процессах стабилизации и трансформации глюкокортикоидрецепторного комплекса.

Динамика связывания лиганда с рецептором может определять направленность его действия. Стероиды, взаимодействующие с ГР, можно разделить на чистые агонисты, частичные агонисты/антагонисты и чистые антагонисты. Агонисты, как правило, медленнее, чем антагонисты связываются с цитозольными рецепторами, и время жизни комплекса агонист-рецептор больше, чем антагонист-рецептор. Существование чистых агонистов и антагонистов предполагает существование двух различных функциональных форм или состояний рецепторстероидного комплекса и различий взаимодействий агонистов и антагонистов с цитозольными рецепторами.

Ассоциация стероидов с рецепторами описывается кинетикой второго порядка Михаэлиса—Ментен, которая свойственна прогестерону (для агонистов $K+1$ была, как правило, выше, чем для антагонистов). Расчеты, основанные на кинетических параметрах, показали, что значительная часть антагонистрецепторных комплексов (33% в случае прогестерона) находится в промежуточном состоянии, в то время как все агонист-рецепторные комплексы — в прочноассоциированном состоянии. Поскольку высокие концентрации чистого или частичного антагониста, но не чистого агониста ускоряют скорость диссоциации комплекса 3H—дексаметазон-рецептор, можно полагать, что для антагонистов на рецепторе существует второй специфически связывающий участок, взаимодействие с которым приводит по механизму отрицательной кооперативности к снижению сродства первичного специфически связывающего участка для агонистов.

В ответ на связывание с гормоном происходят конформационная перестройка рецепторной молекулы и отсоединение мономера рецептора от олигомерного комплекса. Диссоциация вспомогательных белков приводит к открытию доменов В, С и D, т.е. ДНК-связывающего домена, участков связывания с корегуляторами транскрипции, трансактивационные функции. У мономеров появляется способность к димеризации, необходимой для последующего взаимодействия с гормоночувствительными элементами (ГЧЭ) ДНК, которые находятся в регуляторной области генов, отвечающих на стероиды.

Очевидно, что рецепторы, во-первых, активны преимущественно в виде димеров, во-вторых, мономеры рецепторов стероидов одного класса не одинаковы и поэтому могут существовать различные димеры, и в-третьих, мономеры рецепторов разных классов могут взаимодействовать между собой, т.е. могут образовываться гетеродимеры стероидных рецепторов.

В частности, имеются данные, свидетельствующие о возможности образования гетеродимеров рецепторов ГК и МК. Данные рецепторы, кроме сходства в структуре консервативных областей, имеют полную гомологию и в участках связывания лиганда. Гетеродимеры, специфически взаимодействуя с ДНК, могут вызывать эффекты, которые отличаются от эффектов, возникающих при взаимодействии с хроматином димерных комплексов стероидных рецепторов. МР и ГР одновременно присутствуют в ряде клеток — лимфоцитах, миоцитах, клетках гиппокампа, почек. В то же время в печени МР сравнительно мало. Можно предполагать, что присутствие двух различных рецепторов, отвечающих на один и тот же гормональный сигнал, обеспечивает способность клеток более гибко реагировать на изменения концентрации кортикостероидов, которые могут колебаться в пределах от 0,5 до 100,0 нМ. Доказательством возможности совместного функционирования ГР и МР могут служить данные M.J. Bradbury et al., согласно которым у адреналэктомированных крыс подавление секреции АКТГ имеет место только при совместном введении дексаметазона (селективный агонист ГР) и низких доз кортикостерона (в этих условиях стероид преимущественно связывается с МР), а в отдельности указанные стероидные препараты неэффективны.

Существуют значительные вариации в выраженности биологических эффектов кортикостероидов в зависимости от соотношения их концентраций в физиологических и патологических условиях. Гетеродимеры кортикостероидных рецепторов связываются с ДНК сильнее, чем гомодимеры; в этом случае они снижают эффект гомодимерных гормонорецепторных комплексов. Этот феномен, по-видимому, имеет важное клиническое значение, связанное с возможностью снизить побочное действие длительного применения кортикостероидов в высоких дозах. Например, дексаметазон в отличие от кортикостерона в однократной дозе у крыс вызывает апоптоз гормоночувствительных клеток гипоталамуса и, как следствие, снижение экскреции АКТГ. При этом предварительное введение крысам кортикостерона блокирует данный эффект дексаметазона, что может быть обусловлено предотвращением кортикостероном образования гомодимерных рецепторов, в его отсутствие формирующихся при действии дексаметазона. Отсюда следует необходимость пересмотра целесообразности использования специфических лигандов глюкокортикоидных рецепторов типа дексаметазона в качестве противовоспалительных препаратов. В этом отношении более безопасны природные кортикостероиды или их синтетические аналоги, например преднизолон, которые сбалансированно влияют на экспрессию генов и не вызывают гибели чувствительных к ним кле-

ток гипоталамуса или тимуса (необходимое условие предотвращения таких системных эффектов ГК как иммунодепрессия и подавление секреции эндогенных кортикостероидов). Принимая во внимание эти рассуждения, можно предположить, что отсутствие значительных побочных системных эффектов у новых представителей негалогенизированных стероидов, производных преднизолона, и наличие таковых у фторированных кортикоидов, имеющих сходство с дексаметазоном, обусловлены, по крайней мере частично, именно особенностями рецепторной димеризации в присутствии этих стероидов.

После димеризации, за счет открытой (после диссоциации вспомогательных белков) ядерно-локализационной последовательности рецепторная молекула (с участием цитоскелета клетки энергозависимым путем) транслоцируется в ядро. Транслоцированные гормон-рецепторные комплексы связываются с ГЧЭ — определенной последовательностью нуклеотидов ДНК регуляторного участка генов. Последовательность нуклеотидов ДНК, которая образует ГЧЭ для глюкокортикоидов, представляет собой ГТАЦА_nnnnТГТТЦТ, где n — любой нуклеотид. Взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с ГЧЭ приводит к увеличению (трансактивация) или снижению (транспрессия) процессов транскрипции.

Трансактивация. Этот процесс определяется преимущественно взаимодействием гомодимерного рецепторного комплекса со специфическими последовательностями нуклеотидов в промоторной или энхансерной областях ГК-чувствительных генов. Димеризация при этом является необходимым компонентом. Введение точечной мутации в молекулу рецептора (область цинкового пальца), которая предотвращает димеризацию, блокирует проявление трансактивационной активности ГК в отношении многих ферментов. Например, транскрипция генов тирозинаминотрансферазы, сериндегидрогеназы, фосфоенолпируваткарбоксилазы печени (ключевые ферменты глюконеогенеза) и глутатионпероксидазы кожи не активируется в присутствии ГК у мышей с мутацией ГК-рецептора, не способного к димеризации. Однако имеются данные, что некоторые глюкокортикоидчувствительные гены могут трансактивироваться и без димеризации рецептора. Это — гены гормона роста и инсулиноподобного фактора роста. В этом случае, по-видимому, задействованы активационные функции рецепторной молекулы (AF-1 и AF-2). В отдельных случаях положительная регуляция транскрипции ГК-рецепторами оказывает тормозящее влияние на иммунную систему. Это касается индукции экспрессии генов тимозин-β4-сульфоксида, ингибиторного фактора миграции макрофагов, липокортина-1 и МРК-1 (фосфата-

за митогенактивируемой протеинкиназы-1). Одним из важнейших глюкокортикоидиндуцируемых протеинов является липокортин, который ингибирует фермент фосфолипазу- A_2 и тем самым подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов, играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции.

Трансрессия. Отрицательная регуляция глюкокортикоидами транскрипции зависимых генов осуществляется несколькими путями. Хорошо изучен механизм, в котором рецептор ингибирует активность других транскрипционных факторов, связывая их кофакторы. Этот механизм не зависит от процесса димеризации рецептора. Транскрипционные факторы, активность которых ингибируется ГК-рецептором, активационный протеин — 1 (AP-1), ядерный фактор κB (NF- κB) и интерферонрегуляторный фактор-3 (IRF-3). Перечисленные факторы регулируют экспрессию про-воспалительных генов (цитокинов, рецепторов цитокинов, молекул адгезии, протеиназ), поэтому их отрицательная регуляция ГК-рецепторами вносит свой вклад в противовоспалительное и иммуносупрессивное действие ГК. Один из механизмов такой отрицательной регуляции — конкурентное связывание ГК-рецептором коактиватора факторов транскрипции AP-1 и NF- κB — тиреоид-рецептор-взаимодействующего протеина-6 (TRIP-6). С другой стороны, ГК-рецептор подавляет активность Jun N-киназы (JNK), одной из отдаленных мишеней которой является AP-1. Прямое следствие торможения AP-1 — ингибирование синтеза цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α), их рецепторов (ИЛ2-R) и протеиназ (коллагеназа, стромелизин). Дополнительно ГК стимулирует транскрипцию цитоплазматического ингибитора NF- κB — I $\kappa B\alpha$, в результате чего (через блокаду NF- κB) снижается экспрессия генов ИЛ-8, -6, -2 в иммунокомпетентных клетках. Участие гистоновой диацетилазы в отрицательной регуляции транскрипции ГК-рецептором не доказано. Еще одним интересным примером отрицательной транскрипционной регуляции является способность ГК-рецептора ингибировать фосфорилирование серина-2 в С-терминали РНК-полимеразы II, что предотвращает ее связывание с промоторной областью гена интерлейкина-8. Дополнительно описана способность ГК-рецептора снижать стабильность мРНК ИЛ-1, -2, -6, -8, VEGF, ФНО α и циклооксигеназы-2. Указанный эффект может быть опосредован как белок-белковым взаимодействием активированного ГК-рецептора с РНК-связывающими протеинами, так и ГК-стимулированными синтезами белков, несущих мРНК-дестабилизирующую активность.

Минералокортикоидные рецепторы (МР). МР изучены меньше, чем ГР, тем не менее известно, что лигандсвязывающий домен МР иденти-

чен таковому в ГР. Более того, оба вида рецепторов связываются с аналогичными ГЧЭ (если не с теми же) ДНК. МР по международной номенклатуре — NR3C2, в литературе встречается под именами MR, MCR, MLR, aldosterone receptor. У человека состоит из 984aa, ген локализован в хромосоме 4q31.11. В виде гомо- или гетеродимера связывается с ГЧЭ (ACAAGANNNTGTTCT-палиндром). Физически и функционально сотрудничает с протеинами — HSP90, HMGD, 11 β -HSD2. Агонисты — дезоксикортикостерон (1×10^{-11} М), прогестерон (1×10^{-11} М), флудрокортизон ($1,2 \times 10^{-10}$ М), кортизол ($1,1-1,5 \times 10^{-10}$ М), дексаметазон (1×10^{-9} М) [IC50], альдостерон ($1-1,5 \times 10^{-10}$ М) [Kd] (рис. 12.3).

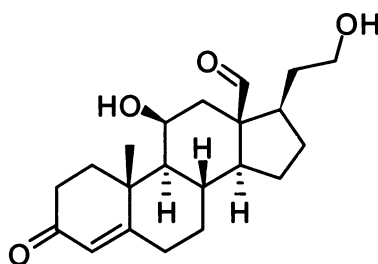


Рис. 12.3. Альдостерон

Антагонисты — дроспиренон ($< 1 \times 10^{-10}$ М), спиронолактон ($1,4 \times 10^{-8}$ М), эплеренон (1×10^{-7} М) [IC50]. Коактиваторы — NCOA1, PGC-1 α , ELL. Корепрессоры — NCOR1, NCOR2, PIAS1. Биологически важна изоформа МР-А. МР-В — вариант сплайсинга с укороченной N-терминалью. Тканевое распределение — печень, мозг, сердце, почки, кишечник, аорта, гиппокамп, гипоталамус, надпочечники, эпидермальные кератиноциты, нейроны ЦНС, кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Основные гены-мишени активации — Enac, SGK1, CHIF. Заболевания, связанные с мутациями и полиморфизмом: гипертензия (замена Сер 819 на изолейцин); псевдогипоальдостеронизм тип 1 (Гли 633 → Арг, Гли 776 → Арг, Лей 924 → Про и Лей 979 → Про). Полиморфизм вызывает снижение транскрипционной активности рецептора.

МР в отсутствие лиганда связан с hsp-90 и активирует транскрипцию определенных генов-мишеней. МР в меньшей степени способен подавлять активность факторов транскрипции AP-1. Таким образом, различия в действии МР и ГР определяются клеточным контекстом — представленностью корегуляторов транскрипции, ферментов метаболизма (17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2), количественным

соотношением компонентов системы вторичных посредников. Кроме того, МР имеют меньшее распространение в организме по сравнению с ГР. МР в значительных количествах определяются лишь в отдельных тканях: в основном в почках (в дистальных извитых канальцах и корковом отделе собирательных трубочек), толстой кишке, слюнных и потовых железах, гиппокампе. Альдостерон влияет на обмен натрия и калия за счет влияния на главные клетки дистальных канальцев и собирательных трубочек, тогда как действие на секрецию H^+ реализуется через вставочные клетки. Эффекты, как и в случае ГР, быстрые (негеномные) и отдаленные (геномные). Быстрые — индукция киназы, которая фосфорилирует чувствительные к амилориду натриевые каналы в апикальной мембране эпителиальных клеток. Усиленный вход натрия стимулирует Na^+ , K^+ -АТФазу в базолатеральной мембране. Геномные эффекты — усиление синтеза отдельных компонентов этих мембранных белков.

В клетках, несущих МР, присутствует фермент — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2, которая превращает ГК (кортизол) в 11-кето-производное (кортизон), крайне плохо связывающееся со стероидными рецепторами. Тем самым предотвращается взаимодействие ГК с МР. Альдостерон, находящийся преимущественно в виде полуацетала, устойчив к действию фермента. При наследственном заболевании — синдроме мнимого избытка минералокортикоидов 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа отсутствует. При этом кортизол связывается с МР, что приводит к тяжелой гипокалиемии и артериальной гипертензии. Аналогичные симптомы могут возникнуть при ингибировании 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 глицирризиновой кислотой, содержащейся в лакрице.

Негативно регулируются кортикоидами (через ГР и МР) гены проопиомеланокортина (предшественника АКТГ), осуществляя тем самым принцип отрицательной обратной связи в регуляции собственного уровня в плазме крови.

Для проявления полного эффекта стероидов необходимо несколько часов. Максимум фармакологической активности ГК приходится на тот период времени, когда их пиковые концентрации в крови уже позади. Общая схема действия стероидов представлена на рис. 12.4.

12.1.4. Физиологическая роль глюкокортикоидных гормонов

В зависимости от модулирующих факторов, таких как тип ГК и его концентрация, внеклеточная среда, клеточный контекст и др., ГК и их аналоги реализуют плеiomорфные эффекты в клетках млекопитающих и на уровне целого организма. Это прежде всего катаболизм

белков, жиров и углеводов. ГК вызывают повышение уровня сахара в крови, остеопороз, участвуют в стресс-реакции организма. Они подавляют прогрессию клеточного цикла во множестве клеточных систем, включая острый лимфобластный лейкоз. По крайней мере, в терапевтических дозах ГК являются иммунодепрессивными и противовоспалительными агентами, что сделало их одними из наиболее часто назначаемых препаратов в мире. Доказано, что ГК вызывают массивный апоптоз определенных клеток лимфоидного происхождения, особенно незрелых тимоцитов и клеток острого лимфобластного лейкоза. ГК сам по себе или в комбинации с другими проапоптотическими соединениями вызывает гибель клеток кости, гиппокампа, эозинофилов, фибробластов, отдельных раковых клеток. С другой стороны, ГК необходимы для выживания таких клеток, как эритробласты, нейтрофилы, клетки молочной железы, яичника, печени и фибробластов. Эта активность (обеспечение выживания) успешно используется в комбинации ГК с химиотерапией!

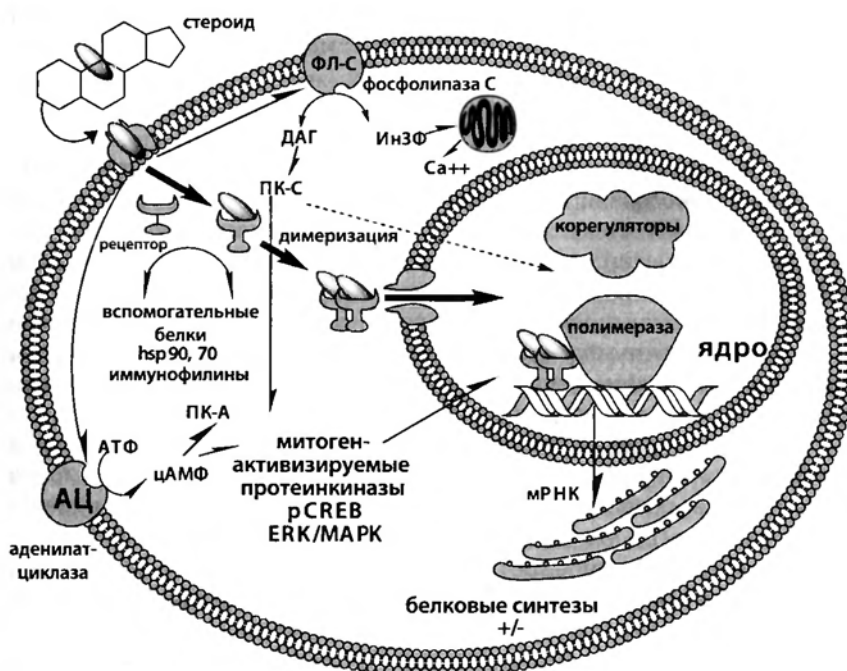


Рис. 12.4. Схема молекулярных механизмов действия стероидов в клетке-мишени

ГК прямо или опосредованно регулируют практически все физиологические и биохимические процессы в организме. Органами- и тканями-мишенями для ГК являются печень, скелетные мышцы, лимфоидная и соединительная ткани, почки, сердце, кожа, легкие. В перечисленных тканях и органах отмечается наибольшая плотность ГР. При недостаточности ГК (болезнь Аддисона) наблюдаются гипогликемия, снижение запасов гликогена в тканях, гиперчувствительность к инсулину, задержка роста, уменьшение сопротивляемости к травмам, инфекциям, кровотечению. Под влиянием заместительных доз кортизола исчезают нарушения метаболизма органических соединений, связанные с недостаточностью надпочечников. При выраженной потере соли необходимо назначение еще и минералокортикоидов. Физиологические дозы достаточны для восстановления всех функций, нарушенных при недостаточности надпочечников; у человека (в отсутствие стресса) они незначительны (метаболические потери) превышают величину суточной секреции кортизола — 15–25 мг/сут. При использовании более активных стероидов нужно вводить соответствующий коэффициент. Фармакологические дозы могут быть эквивалентны 60–200 мг /сут кортизола.

К метаболическим эффектам ГК относится влияние на углеводный, белковый и липидный обмен.

Углеводный, белковый и липидный обмен. Считается, что ГК защищают глюкозозависимые ткани (головной мозг, сердце) от голодания. В печени ГК стимулируют глюконеогенез и накопление гликогена. В периферических тканях (тимоциты, фибробласты, нейтрофилы, кожа, костный мозг, костная, жировая и мышечная ткани) ГК подавляют утилизацию глюкозы (перенос транслоказ гексоз с плазматической мембраны внутрь клетки), усиливают протеолиз и липолиз, увеличивая тем самым уровень свободных аминокислот и глицерина — субстратов для глюконеогенеза.

Повышение уровня глюкозы в крови опасно у больных сахарным диабетом и людей, склонных к данному заболеванию. В зависимости от дозы может развиваться глюкозурия вплоть до возникновения стероидного диабета (ГК являются контринсулярными гормонами). Угнетение синтеза белка, усиление процессов катаболизма, особенно в коже, мышечной и костной тканях, проявляются похуданием, мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, стриями, кровоизлияниями, замедлением заживления ран. Влияние ГК на липидный обмен демонстрирует перmissive действие стероида на липолитическую активность других агентов (СТГ, β -адреномиметиков). Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу вследствие

того, что в тканях конечностей преобладает липолиз, а в тканях груди, шеи, лица, плечевого пояса — липогенез. Такое локализационное различие в действии ГК на обмен липидов, по-видимому, связано с тем, что адипоциты указанных областей обладают разной чувствительностью к инсулину, в тесном сотрудничестве с которым стероиды регулируют обмен триацилглицеридов. Как следствие распада белкового матрикса костей (апоптоз остеоцитов) и гипокальциемии развивается остеопороз. ГК стимулируют секрецию соляной кислоты и пепсина.

Водно-электролитный обмен. Замедление выделения из организма натрия и воды за счет увеличения реабсорбции в дистальном отделе почечных канальцев, усиление выведения калия — эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным ГК (кортизону и гидрокортизону), в меньшей — полусинтетическим (преднизону, преднизолону, метилпреднизолону). У фторированных препаратов — триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона — минералокортикоидная активность очень мала. ГК угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани и усиливают его почечную экскрецию. В результате могут развиваться гипокальциемия и гиперкальциурия.

Влияние ГК на кровеносную и лимфоидные системы проявляется в лимфоцито- и эозинопении (уменьшение количества циркулирующих лимфоцитов и эозинофилов происходит преимущественно вследствие перераспределения их между кровеносным руслом и другими компартментами — костным мозгом, селезенкой, лимфатическими узлами). После приема даже одной дозы ГК отмечается снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Число нейтрофилов в среднем повышается на $4000/\text{мм}^3$ ($1700\text{--}7500/\text{мм}^3$). Максимум изменений в крови отмечается через 4–6 ч, восстановление исходного состояния через 24 ч. В отношении эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов ГК демонстрируют прямо противоположные эффекты — апоптоз эозинофилов и удлинение жизни нейтрофилов. После завершения длительного курса ГК-терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1–4 нед. ГК повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам.

Противовоспалительное, иммуномодулирующее и противоаллергическое действие. ГК — важнейшие физиологические регуляторы иммунной системы, защищающие организм от опасных последствий неконтролируемой воспалительной реакции (Насонов Е.Л., 2004).

ГК угнетают все фазы воспаления, независимо от вызвавшей его причины. ГК ингибируют образование и высвобождение медиаторов воспаления, к которым относятся: 1) метаболиты арахидоновой кислоты; 2) активные амины, содержащиеся в секреторных гранулах мастоцитов (гистамин, серотонин); 3) кинины, факторы хемотаксиса, продукты системы комплемента. ГК ингибируют активность мембранного фермента фосфолипазы A_2 за счет индукции синтеза ее специфического ингибитора — липокортина. Ингибирующее влияние ГК на синтез простагландинов определяет их вазоконстрикторное и антиэкссудативное действия. ГК снижают чувствительность нейтрофилов и эозинофилов к хемотаксическим факторам, уменьшают клеточную инфильтрацию очага воспаления. Механизм антиаллергического и иммунодепрессивного действия ГК (рис. 12.5) включает: 1) ингибирование продукции факторов роста и дифференцировки иммунной системы (лимфокинов, тимозинов); 2) прямое супрессирующее влияние на активность иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т-лимфоцитов) ГК подавляют клеточный иммунитет, вызывают лизис Т-лимфоцитов; 3) ингибирование IgE-опосредованного высвобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов; 4) подавление высвобождения лизосомальных ферментов и простагландинов из нейтрофилов. ГК стабилизируют клеточные мембраны, мембраны лизосом, угнетают пролиферацию фибробластов и синтез коллагена; 5) повышение активности нейтральной эндопептидазы — фермента, разрушающего медиаторы воспаления.



Рис. 12.5. Действие глюкокортикоидов на лимфоидные клетки (по Barnes P. J., 2003)

ГК угнетают пролиферацию лимфоидной ткани и клеточный иммунитет, что лежит в основе их применения при пересадке органов и тканей. ГК тормозят образование и нарушают кинетику Т-лимфоцитов (в большей степени Т-хелперов, чем Т-супрессоров), снижают их цитотоксическую активность. Ответ В-лимфоцитов на ГК не так однозначен. С одной стороны, ГК могут стимулировать антителопродукцию — через подавление Т-хелперов типа 1 и активируя Т-хелперы типа 2. Способность ГК восстанавливать антителопродукцию используется в терапии больных с иммунодефицитом. С другой стороны, введение высоких доз метилпреднизолона ведет к снижению концентрации иммуноглобулинов, что связано с первоначальным усилением их катаболизма и последующим торможением синтеза. ГК препятствуют взаимодействию иммуноглобулинов с тучными клетками, макрофагами, ингибируя высвобождение из них биологически активных веществ. ГК подавляют выработку цитокинов — интерферона γ , интерлейкинов (ИЛ-1, -2, -3, -6, -8, -12) и ФНО α , которые участвуют в механизмах иммунного ответа, влияя, в частности, на Т-клеточное распознавание антигенов. Этим цитокинам отводят большую роль в патогенезе ревматических заболеваний.

ГК вызывают апоптоз иммунокомпетентных клеток (тимоцитов). Механизмы ГК-зависимого апоптоза включают: 1) прямую регуляцию генов (стимуляция проапоптотических и ингибирование антиапоптотических белков семейства Bcl-2); 2) косвенную регуляцию (вмешиваются в жизненно важные метаболические пути — стимулируют синтез ингибиторов основных транскрипционных факторов NF κ B и AP-1 — I κ B и GILZ соответственно, белок-белковые (дотранскрипционные) блокады транскрипционных факторов, в результате — ингибирование синтеза компонентов аппарата транскрипции/трансляции, ионных каналов, транспортеров лактата и др.). Последний механизм может приводить как к апоптозу, так и к некрозу клетки в зависимости от клеточного контекста.

Сердечно-сосудистая система (ССС). Действие кортикостероидов на СССР связано в основном с изменением почечной экскреции натрия. Кроме того, ГК изменяют чувствительность сосудистой стенки к вазоактивным агентам (повышение уровня адренорецепторов в гладкомышечном слое сосудистой стенки, усиление прессорного действия ангиотензина-II). Гиперкортицизм (эндогенный, экзогенный) сопровождается развитием артериальной гипертензии, не чувствительной к низкосолевой диете. ГК уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда. Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сер-

дечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин. В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

Бронхолегочный аппарат. Глюкокортикоиды обеспечивают в легких контроль местного иммунитета приведенными выше механизмами. Суммарное действие ГК в легочной ткани приведено на рис. 12.6. Особое место здесь занимают: торможение синтеза или снижение IgE-зависимого выхода медиаторов воспаления из лейкоцитов; снижение образования колоний гранулоцитов и макрофагов; повышение активности нейтральной эндампидазы — фермента, разрушающего медиаторы воспаления; подавление опосредованной моноцитами, эозинофильными катионными белками цитотоксичности и уменьшение их содержания в бронхоальвеолярном пространстве; снижение проницаемости мембран (антиэкссудативное действие); снижение гиперреактивности гладко-мышечных клеток сосудистой стенки и бронхов; торможение м-холинергической стимуляции за счет снижения количества цГМФ; угнетение пролиферации фибробластов и уменьшение синтеза коллагена, что снижает темпы развития склеротического процесса; ГК способствуют бронхиальному цилиогенезу и восстановлению поврежденного эпителия бронхов.



Рис. 12.6. Действие ГК в легочной ткани (по Barnes P. J., 2003)

Скелетные мышцы. Отрицательно на функцию мышц влияет как недостаток, так и избыток ГК. Снижение работоспособности мышц развивается при надпочечниковой недостаточности, вследствие гипокалиемии. Стероидная миопатия при хроническом повышении кортикостероидов в крови характеризуется слабостью, утомляемостью, атрофией.

Центральные эффекты ГК включают повышение настроения, улучшение самочувствия. К другим распространенным эффектам ГК относятся: увеличение двигательной активности; сохранение способности к длительным физическим нагрузкам. Показано, что возбудимость нейронов может зависеть от местной продукции стероидов (нейростероидов). У человека выявлена связь между высоким уровнем кортизола и атрофией гиппокампа с ухудшением памяти.

ГК вызывают ингибирование продукции тиреотропного и усиление секреции соматотропного гормонов, ингибирование по механизму отрицательной обратной связи продукции АКТГ. Кроме того, ГК вызывают снижение выработки половых гормонов, которое является результатом прямого ингибирования их синтеза и уменьшения продукции лютеинизирующего гормона гипофиза. Уменьшение уровня половых гормонов рассматривается как один из факторов развития глюкокортикоидного остеопороза (Страчунский Л.С., 2002).

Биохимические механизмы развития резистентности к ГК-терапии. Длительное использование ГК зачастую сопровождается развитием резистентности к терапии. Вследствие сложности функционирования ГР и необходимости димеризации рецепторов в процессе функционирования можно ожидать наличия нескольких причин развития резистентности к ГК. Возможные механизмы резистентности включают: 1) отклонения в метаболизме стероида; 2) различия в количестве или типах ГР; 3) уменьшение аффинитета ГР к лиганду; 4) уменьшение силы связывания гормонрецепторного комплекса с ДНК и 5) изменение экспрессии факторов транскрипции и/или цитокинов.

Молекулярные механизмы развития ГК-резистентности принципиально можно разделить на восходящие и нисходящие. К первой группе относятся: 1) стимуляция синтеза 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (при этом неактивные метаболиты выводятся из клетки Р-гликопротеином, синтез которого также повышен); 2) нарушение аутоиндукции ГР с преобладанием синтеза бета-подтипа ГР; 3) изменение транскрипции корегуляторов. Ко второй группе относят влияние ГК: 1) на реостат синтезов про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2; 2) на активацию фактора NF- κ B.

В основе развития резистентности к ГК могут лежать мутации генов, кодирующих белки этих рецепторов. При изучении семейной глюкокортикоидной резистентности была обнаружена точечная мутация ГР (замена аспарагиновой кислоты — 641 на валин), которая привела к уменьшению связывания дексаметазона с ГР в 3 раза. Еще один пример — гомозиготная точечная мутация аминокислотного остатка в 39-м положении (замена валина на изолейцин), сопровождающаяся снижением аффинитета ГР и его трансактивационной активности. Показано, что гетерозиготная мутация Т-Ц в нуклеотидной позиции 2318 (экзон 9) гена, кодирующего α -субъединицу ГР, приводит к замене лейцина пролином в 773 положении домена рецепторного белка, ответственного за связывание лиганда. В результате этой мутации сродство ГК- α уменьшилось в 2,6 раза и замедлилась транслокация гормонрецепторного комплекса в ядро с 12 до 30 мин. Всего случаев мутаций ГР описано около 10, и, по-видимому, частота этих мутаций не так высока, чтобы такая причина резистентности к ГК могла иметь широкое клиническое значение.

Дополнительный механизм резистентности к ГК-терапии — нарушение функционирования мембранных транспортеров для ГК. На этот процесс, как и на само взаимодействие агонистов с цитозольными рецепторами, может влиять ряд соединений: уродезоксихолевая кислота, кортивазол, тиоредоксин, карнитин, и от присутствия этих веществ, по-видимому, зависит конечный эффект ГК.

В процессе активации гормонрецепторного комплекса и его взаимодействия с ГЧЭ происходит фосфорилирование, в которое могут вмешиваться другие промотеры и кофакторы, например белки, образующиеся при активации рецепторов ФНО- α , и тем самым менять функционирование ГР, что может быть одной из причин увеличения или снижения их чувствительности к ГК.

Имеются данные о том, что некоторые из цитокинов и факторов роста, относящиеся к медиаторам воспаления, могут играть роль в развитии резистентности к ГК. В частности, установлено, что инкубация лейкоцитов с интерлейкинами 2 и 4 или только с интерлейкином 13 сопровождается ингибированием функционирования рецепторных систем для ГК у больных бронхиальной астмой. Эти изменения включают снижение сродства ядерной фракции ГР к лиганду. Аналогичным образом ФНО- α вызывает развитие резистентности к ГК в мононуклеарных клетках человека. Как известно, ФНО- α рецепторопосредуемым образом индуцирует образование ряда специфических белков (белок, ассоциированный с протеазой, конвертирующей интерлейкин-1 β , рецепторвзаимодействующий белок и др.) и транс-

крипционных факторов NF- κ B и AP-1, которые могут снижать транскрипционную активность путем непосредственного взаимодействия с ГК-рецепторным комплексом, приводя к ингибированию транскрипции ГР. ИЛ-2 один способен вызывать резистентность линии клеток НТ-2 (крысы). При этом ИЛ-2 подавляет транслокацию ГР в ядро даже в присутствии ингибитора синтеза белка (циклогексемида). Введение в систему ингибитора JAK, т.е. блокада передачи сигналов IL-2 рецептором (через STAT5) восстанавливает чувствительность к стероиду. У мышей дефицитных по STAT5, IL-2 неспособен вызвать резистентность. Межбелковые взаимодействия на уровне ГК-рецепторного комплекса могут качественно/количественно менять его транскрипционную активность, приводя как гиперчувствительности, так и резистентности к ГК.

Даун-регуляция ГР. С помощью радиолигандного связывания было показано, что агонисты ГР могут вызывать даун-регуляцию (снижение числа) рецепторов в культивируемых клетках (At-20, Hela, культура лимфоцитов) и в целом организме (мозг крыс, лимфоциты человека). В большинстве случаев количество ГР снижалось на 50% и более. Аналогичные результаты были получены с помощью антител против ГР (метод вестерн-блоттинга): как *in vitro* (клетки гепатомы крыс и фибробластов NIH-3T3 мышей), так и *in vivo* (печень крыс, где уровень ГР снижался на 60–80% через 24 ч после введения дексаметазона). В то же время в некоторых случаях (лейкемические Т-лимфоциты линии СЕМ-С7 человека, клетки миеломы линии OPM-2 человека и клетки тимомы линии WENI-7 мышей) воздействие агонистов ГР приводит к увеличению экспрессии их рецепторов.

Даун-регуляция ГР обусловлена снижением их транскрипции (уменьшение синтеза матричной РНК и соответствующее снижение количества белка ГР). Данный эффект ГК может быть связан с репрессией активности промотора ГР и каких-то других областей генома. Имеются данные о том, что последовательность генома, кодирующая аминокислотные остатки 550–697 ГР, играет важную роль в даун-регуляции ГР α .

Кроме влияния на транскрипцию, ГК могут снижать стабильность мРНК для рецепторов ГК (эффекты дексаметазона в клетках At-20 или трансфекционных клетках COS-1). Но в клетках гепатомы крыс или лимфоцитах человека такого эффекта ГК не обнаружено.

Интересно отметить, что даун-регуляцию ГР могут вызывать не только агонисты, но и антагонисты. Так, антагонист RU38486, связывание которого с ГР не приводит к заметной транскрипции, вызывал такую же даун-регуляцию ГР, как и агонист дексаметазон.

Наконец, причиной даун-регуляции может быть и снижение стабильности белка рецептора ГК. Уменьшение времени полужизни рецепторного белка было выявлено в клетках GH1, COS-1 и гепатомы. Поскольку протеасомный ингибитор MG132 ингибировал вызванную дексаметазоном даун-регуляцию ГР, можно считать, что в деградации рецепторного белка принимает участие протеасомный комплекс. Так как мутация лизинового остатка N-концевой области ГР приводит к исчезновению у дексаметазона способности вызывать даун-регуляцию ГР на уровне его экспрессии, следует полагать, что наиболее чувствительный к деградации участок рецепторного белка находится именно в этой области. По-видимому, даун-регуляция — это способ клеток по принципу обратной связи регулировать собственную чувствительность к ГР. Пока этот способ регуляции изучается только в научных лабораториях, и полученные знания еще не используются в клинике. Однако понимание механизмов изменения чувствительности клеток-мишеней к ГК имеет большое практическое значение, так как его оценка необходима для правильного индивидуального дозирования ГК и определения обоснованной частоты приема этих препаратов, когда восприимчивость клеток к ним будет максимальной.

Димеризация ГР. Еще более сложная система гормональной регуляции возникает при взаимодействии мономеров внутриклеточных рецепторов стероидов разных классов. Имеется возможность образования гетеродимеров рецепторов ГК и МК. Данные рецепторы, кроме сходства в структуре консервативных областей, имеют высокую степень гомологии (практически идентичны) и в участках узнавания лиганда.

Важно подчеркнуть, что минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы одновременно присутствуют в ряде клеток — лимфоцитах, миоцитах, клетках гиппокампа, почек. В то же время в печени минералокортикоидных рецепторов сравнительно мало. Можно предполагать, что присутствие двух различных рецепторов, отвечающих на один и тот же гормональный сигнал, обеспечивает способность клеток более гибко реагировать на изменения концентрации кортикостероидов, которые могут быть в пределах от 0,5 до 100,0 нМ. Гетеродимеризация глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов приводит к увеличению их связывания с ДНК и стимуляции транскрипции генов. Могут существовать значительные вариации в выраженности биологических эффектов кортикостероидов в зависимости от соотношения их концентраций в физиологических и патологических условиях. Было показано, что фторированные сте-

роиды быстрее образуют димеры рецепторов ГК и быстрее вызывают апоптоз некоторых клеток, например гипоталамуса. В то же время производные преднизолона стимулируют образование как димеров рецепторов ГК, так и их гетеродимеров с минералокортикоидными рецепторами, способствуя развитию более мягких, физиологичных эффектов регуляции оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники или пролиферации клеток эпидермиса.

Имеются данные, что обработка ИЛ-4 увеличивает чувствительность резистентных лимфоцитов к ГК. Это открывает возможность увеличения эффекта стероидов на фоне приобретенной резистентности. В настоящее время с этой целью проходят доклиническое испытание anti-CD25 (basiliximab, daclizumab).

Таким образом, резистентность к ГК имеет множественные причины. Она может быть функциональной и связанной либо с характером воспаления (медиаторы воспаления индуцируют образование белков, ингибирующие функцию ГР), либо с концентрацией агониста, т.е. уровня самого ГК (отрицательная обратная связь). Теоретически уменьшить эту резистентность можно путем снижения дозы ГК и уменьшения частоты его введения. Эта проблема требует клинического изучения. Сложнее обстоит дело, если резистентность обусловлена мутацией гена ГР, так как пути генной терапии, позволяющие восстановить чувствительность к ГК, еще не разработаны. При наличии резистентности к ГК в любом случае следует искать другие способы фармакотерапии. В частности, имеются данные об успешности лечения идиопатической интерстициальной пневмонии у больного с резистентностью к ГК с помощью циклофосфида, а нефротического синдрома при такой же резистентности с помощью ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (римаприла) или блокатора кальциевого канала (верапамила).

12.1.5. Перспективы селективных лигандов ГР

Ранее считали, что противовоспалительный, иммунодепрессивный и метаболические эффекты реализуются через один рецептор и поэтому неотделимы друг от друга. В принципе это так, но, как мы указывали ранее, метаболические эффекты ГК реализуются преимущественно через процессы трансактивации (стимуляция синтезов ферментов и др.), в то время как иммуносупрессивное действие в основном — через процессы транскрепрессии. Эти процессы разобщены как во времени, так и в пространстве. Если для трансактивации необходима димеризация рецепторов и взаимодействие лиганд-рецепторных

комплексов с ДНК, то процессы транскрепрессии не нуждаются в димеризации (см. выше). Чрезвычайно удобная модель для отделения метаболических от противовоспалительных эффектов — мутация ГР с заменой аминокислоты в цинковом пальце, которая предупреждает димеризацию рецепторов. У мышей с таким «дефицитным по димеризации» рецептором глюкокортикоидов классические кортикостероиды (дексаметазон) проявляют исключительно иммуносупрессивное действие, без проявления метаболических (нарушение обмена глюкозы, липидов, Ca^{2+}) эффектов.

Поиск лигандов ГР диссоциированного действия (преимущественно влияющих на процессы транскрепрессии) привели к созданию ряда веществ стероидной и нестероидной структуры, обладающих перспективными для клинической практики свойствами (табл. 12.1).

Таблица 12.1

Диссоциированные ГР-лиганды (по Schacke H., 2006)

ГР-лиганд	Производитель	Эффект	Источник
RU 24858	Sanofi-Aventis	<i>In vitro</i> : диссоциации трансаактивации и транскрепрессии <i>In vivo</i> : противовоспалительная активность	Belvisi M.G. et al. // J. Immunol. 2001. V. 166. P. 1975–1982
RU 24782	Sanofi-Aventis	То же	Vayssiere B.M. et al. // Mol Endocrinol. 1997. V. 11. P. 1245–1255
Al-438	Abbot AG	То же + уменьшение побочных эффектов	Coghlan M.J. et al. // Mol Endocrinol. 2003. V. 17. P. 860–869
ZK 216348	Schering AG	То же	Schacke H. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 227–232
Compound 25	Merck research laboratories	То же	Ali A. et al. // J. Med. Chem. 2004. V. 47. P. 2441–2452

Побочные эффекты. При системной терапии ГК могут возникать нежелательные реакции со стороны многих органов и систем. Риск их появления, как правило, повышается с увеличением дозы и длительности применения ГК.

Современные методы применения ГК (альтернирующая терапия, пульс-терапия), их ингаляционное и внутрисуставное введение позволяют не только уменьшить частоту развития нежелательных реакций, но и повысить эффективность терапии. Однако при любой схеме терапии необходимо проводить контроль за нежелательными реакциями.

Контроль нежелательных реакций включает:

- наблюдение за динамикой массы тела;
- контроль артериального давления;
- исследование сахара крови и мочи;
- контроль электролитного состава плазмы. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении диуретиков, назначают препараты калия;
- контроль за состоянием ЖКТ. У больных с диспептическими явлениями для предупреждения язвообразования назначают антациды, однако их протективное действие твердо не доказано.

Первыми диссоциированными лигандами были стероидные соединения RU24782, RU24858, RU40066, которые с высоким аффинитетом связываются с ГР, блокируют активность AP-2 и NF-κB и имеют малый трансактивационный потенциал. Другие лиганды (AI-438 и ZK 216348 — нестероиды) продемонстрировали улучшенный терапевтический профиль (меньше побочных эффектов), но не полную диссоциацию трансактивации от трансрепрессии. Эти соединения проявляют противовоспалительную активность, сравнимую с таковой преднизолона, на модели астмы (животные), при этом не влияют на уровень глюкозы в крови и имеют меньший остеопоретический потенциал.

К сожалению, разделение функций ГР достаточно условно. Так, иммуносупрессивное действие ГК может осуществляться и по трансактивационному пути — индукция экспрессии генов тимозин-β4-сульфоксида, ингибиторного фактора миграции макрофагов, липокортина-1 и МРК-1 (фосфатаза митогенактивируемой протеинкиназы-1). Следует ожидать, что активность диссоциированных ГР-лигандов *in vivo* будет не столь впечатляющей.

Наиболее информативные параметры для скрининга новых диссоциированных ГР-лигандов будут получены в результате дальнейшего исследования тканеспецифичности корегуляторов транскрипции, детального молекулярного анализа связывания гормонлигандного комплекса с промоторной областью хроматина (с мобилизацией хроматинмодулирующих ферментов — гистон ацетилазы и деацетилазы, метилметилазы), определения изменений генной экспрессии под действием ГР-лигандов.

12.2. Лиганды рецепторов эстрогенов

Эстрогены и их синтетические аналоги можно классифицировать следующим образом:

- природные стероиды (эстрадиол, эстриол, эстрон);
- эфиры и конъюгаты природных эстрогенов (эстрадиола валерат, эстропипат, полиэстрадиола фосфат, конъюгированные эстрогены, эстрадиола бензоат, эстрадиола дипропионат);
- синтетические стероиды (этинилэстрадиол, местранол, квинестрол);
- синтетические вещества нестероидной структуры (диэтилстильбэстрол, диенэстрол, бензэстрол, гексэстрол, хролтрианизен и др.).

12.2.1. Синтез и метаболизм эстрогенов

Эстрадиол и некоторое количество эстрона синтезируются в яичниках; эстрон и эстриол образуются преимущественно в печени из эстрадиола, а также в других тканях из андрогенов (главным образом из андростендиона). Интенсивность образования эстрогенов в женском организме претерпевает значительные колебания в зависимости от фазы менструального цикла. В фолликулярной (начальной) фазе они образуются в фолликулах яичников, после овуляции — в лютеиновой (или секреторной) фазе — в меньших количествах в гранулярных клетках желтого тела. Синтез эстрогенов в фолликулах регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), действие которого на яичник опосредуется цАМФ, причем сами эстрогены высвобождение ФСГ подавляют. Гонадотропины — ФСГ, ЛГ и пролактин обуславливают нормальную очередность созревания фолликулов в яичнике, овуляцию, развитие и работу желтого тела, следовательно, и нормальную периодичность выработки эстрогенов и прогестин. В период беременности эстрогены (преимущественно эстриол) синтезируются также в фетоплацентарной системе, причем эстриол высвобождается в материнский кровоток и экскретируется с мочой. Поэтому по результатам определения количества этого эстрогена в моче беременной женщины (в динамике) можно косвенно судить о состоянии плода. Общим предшественником стероидных гормонов является холестерин. Холестерин поступает из разных источников в гормонсинтезирующие клетки желез в составе липопротеинов низкой плотности (ЛНП) или синтезируется в клетках из ацетил-СоА. Избыток холестерина откладывается в липидных каплях в виде эфиров жирных кислот. Запасной

холестерин вновь быстро мобилизуется за счет гидролиза. Отдельные стадии биосинтеза стероидных гормонов катализируются высокоспецифичными ферментами. Биосинтез эстрогенов состоит из множества последовательных ферментативных реакций, обеспечиваемых в том числе ароматазой, относящейся к системе цитохрома P-450 и НАДФН-зависимой цитохромредуктазой. Последние представлены в яичниках, печени, мышцах, жировой ткани и опухолевых тканях (ОМЖ).

В репродуктивном возрасте эстрогены преимущественно секретируются яичниками, после менопаузы — в результате конверсии андрогенов в периферических тканях. Во время беременности эстрогены синтезируются в плаценте.

12.2.2. Механизм действия половых стероидов

Согласно классической теории действия стероидов, гормоны связываются со специфическими рецепторами, которые являются внутриклеточными транскрипционными факторами и вызывают положительный или отрицательный эффект на экспрессию генов-мишеней. Дополнительно к геномному эффекту стероиды проявляют различные внегеномные свойства.

Академик П.В. Сергеев в 1979 г. опубликовал основные положения мембранно-рецепторной теории действия стероидных гормонов. В соответствии с этой теорией: 1) стероид узнается плазматической мембраной клетки-мишени; 2) плазматическая мембрана связывает и осуществляет перенос лиганда в клетку; включает систему вторичных посредников; 3) в распознавании и транслокации гормона принимают участие мембраны субклеточных органелл; 4) в превращении химического гормонального сигнала в биологический ответ клетки-мишени первостепенное значение имеют процессы транскрипции и трансляции.

Рецепторы эстрадиола (ЕР), прогестерона (ПР) и тестостерона (АР) принадлежат к суперсемейству лигандспецифических транскрипционных факторов S/T/A1. К этому суперсемейству, помимо стероидных, тиреоидных и рецепторов витамина D, относятся рецепторы ретиноидной кислоты (α , β , γ и χ), рецептор пролифератора пероксисом (PPARS) и целый ряд так называемых рецепторов-сирот (орфан-), лиганды для которых пока не идентифицированы (Christin-Maitre S., 1998; Funder J.W., 2000). Продукты липидного метаболизма — жирные кислоты, простагландины или производные холестерина могут регулировать генную экспрессию, связываясь с рецепторами-сиротами (Pascual A., 2001, 2006).

Линейное строение рецепторных молекул вне зависимости от их размеров стандартно включает в себя по меньшей мере 4 дискретных структурно-функциональных фрагмента (домена) — А/В, С, D, E (рис. 12.7). В некоторых случаях выявляется 5-й фрагмент — домен F. Наиболее функционально значимыми и абсолютно необходимыми являются домены E и C (Розен Б.В., 1998).

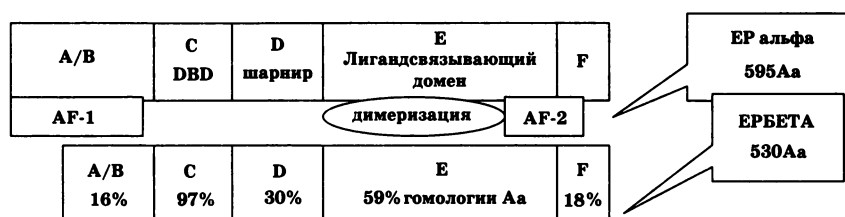


Рис. 12.7. Схема первичной доменной структуры рецептора стероидного гормона.

Домен E. Гормонсвязывающий фрагмент локализован на С-конце рецепторной молекулы, состоит приблизительно из 250 остатков аминокислот. Важнейшее функциональное свойство этого домена — специфическое связывание соответствующего гормона.

ДНК-связывающий эффекторный фрагмент локализован почти во всех случаях приблизительно в середине рецепторной молекулы и состоит примерно из 60–68 аминокислотных остатков. Основное функциональное свойство домена — способность прямо взаимодействовать с ДНК, точнее с ГЧЭ, обуславливая векторность влияния рецепторов на геном. Важнейшая универсальная структурная характеристика домена С всех рецепторов — металлозависимая петлевая (пальцевая) организация (мотив). Восемь консервативно расположенных остатков Цис в домене и 2 атома цинка с помощью координационных связей стандартно формируют два пальца: каждый палец — атом цинка, связанный четырьмя координационными связями с четырьмя остатками Цис аминокислотной цепи. Следует подчеркнуть, что пальцевый мотив характерен и для многих конститутивных нерецепторных факторов транскрипции эукариот (фактор транскрипции TFIIA гена 5S-РНК). Пальцевой мотив играет принципиально важную роль во взаимодействии рецепторов с ДНК. Весь домен С обладает высокой консервативностью линейной структуры. Вторая важнейшая функция домена С — образование гомодимеров рецепторов. Гомодимеризация резко усиливает прочность связыва-

ния гормон-рецепторных комплексов с ДНК и их транскрипционный эффект. На рецепторном уровне специфика действия гормона определяется структурой ДНК-связывающего домена. Роль же комплекса гормона-индуктора с доменом Е сводится лишь к неспецифической активации фрагмента С. Домен А/В играет значительную, но лишь вспомогательную регуляторную роль.

В отличие от ПР, у ЕР имеется еще один домен — F. Он содержит 42 аминокислотных остатка и локализуется в С-терминали. Роль домена сводится к модуляции силы транскрипционного эффекта эстрогенов и антиэстрогенов.

Связывание гормона с рецептором ведет к конформационным изменениям последнего. Такая модификация вызывает каскад событий с последующим привлечением корегуляторов и активацией/репрессией транскрипции.

Активация рецепторов. В отсутствие специфического лиганда стероидный рецептор неактивен. Добавление гормона к клетке или гормонodefицитному животному ведет к быстрой трансформации неактивного рецептора в активную форму. В неактивном состоянии рецептор прямо или опосредованно связан с различными белками (в настоящее время известно 8 таких белков). Hsp90 — наиболее постоянный компонент комплекса. Семь других белков это — hsp70, p60, p23, три больших иммуофиллина (FK506, FKBP52 и FKBP54) и циклоспорин-А-связывающий протеин CyP40 (Smith DF, 1993). Имеет место еще и трансцидентный компонент комплекса — протеин p48.

Процесс образования комплекса (в отсутствие гормона) начинается с присоединения hsp70 к свободной молекуле рецептора прогестерона, затем быстро ассоциируются hsp90, p60 и p23. p48 является дополнительным фактором на ранних стадиях активации рецептора. Получившийся комплекс очень стабилен. Белки теплового шока выполняют функцию шаперонов, способствуя правильному образованию надпервичных структур белковой молекулы после (в процессе) синтеза и поддерживая рецептор в неактивном состоянии. Связывание лиганда с рецептором приводит к конформационным изменениям последнего, в результате чего демаскируются (открываются) участки связывания на рецепторе для корегуляторов транскрипции. Эти корегуляторы (активаторы и репрессоры) объединены в несколько функциональных групп, получивших общее название SRC (Steroid Receptor Coactivator — коактиваторы стероидных рецепторов). Белки SRC-1 участвуют в проведении сигнала прогестерона, SRC-2 — глюкокортикоидов, SRC-3 — эстрадиола и тестостерона. Ростовые факторы задей-

ствуют в своей активности все три группы белков, а цитокины, аналогично эстрадиолу, — через SRC-3 (Wu R.Ch. и соавт., 2005), на этом уровне происходит пересечение путей регуляции транскрипции.

Взаимодействие стероида с рецептором, вернее индуцированная лигандом конформация молекулы рецептора, открывает не только участки связывания для корегуляторов транскрипции, но и вызывает димеризацию последнего (тем самым на 2 порядка увеличивая транскрипционный эффект). Для реализации транскрипторного действия стероидный рецептор обязан попасть в ядро. ЕР и ПР синтезируются в цитоплазме и демонстрируют челночные перемещения из цитоплазмы в ядро. Ядерный экспорт и импорт рецепторов осуществляются через поры ядерной мембраны. Активный транспорт рецепторов в ядро зависит от наличия в молекуле рецептора так называемых ядерных локализационных сигналов (NLS), являющихся короткими основными повторами (мотивами), богатыми аргинином и лизином. NLS узнается и связывается с NLS-связывающими протеинами, которые располагаются в непосредственной близости с ядерными порами и имеют идентификационную последовательность для узнавания, связывания и транспорта стероидрецепторного комплекса в ядро. Существуют два типа NLS — NLS1 (гормоннезависимые, конститутивные) и NLS2 (гормонзависимые). NLS1 локализуется в молекуле рецептора прогестерона в области шарнира (около 638–642 Аа) и действует в отсутствие гормона. NLS2 находится в районе второго цинкового пальца рецепторной молекулы. NLS1 более эффективна по сравнению с NLS2.

Интеграция обоих сигналов необходима для входа в ядро цитоплазматических белков (рецепторов и, например, β -галактозидазы). Рецепторы эстрадиола и прогестерона не заперты в ядре. Они способны к двунаправленному транспорту через ядерную мембрану. NLS медируют и вход и выход рецепторов. Стероидные рецепторы постоянно диффундируют из ядра и активно реимпортируются. При этом импорт в ядро зависит от энергии, тогда как экспорт — нет.

Стероидрецепторный димер взаимодействует со специфической ДНК в регуляторной области гена-мишени. Механизм, за счет которого взаимодействие рецептора с ДНК изменяет генную транскрипцию, до конца не выяснен. На первый план выходят белок-белковые взаимодействия с основными транскрипционными факторами или с промежуточными коактиваторами; полученный в результате комплекс инициирует транскрипцию через РНК-полимеразу II. Стероидные рецепторы прямо изменяют скорость транскрипции, влияя на стабильность преинициального комплекса.

Терминация рецепторного цикла. Один из возможных механизмов обуславливает обратимую инактивацию рецепторов, позволяя тем же рецепторным молекулам рециклизовать, т.е. вступать в новый цикл. Фактором обратимой терминации, в частности при гормонзависимом усилении транскрипции РНК, может быть повышение концентрации последней. РНК способна конкурировать за гормон-рецепторные комплексы с ДНК. Вытесняя гормонрецепторные комплексы из связи с ДНК, РНК тем самым может временно терминировать процесс. Другим механизмом обратимой терминации рецепторного цикла может быть инактивация рецептора с помощью дефосфорилирования. Фосфорилирование белка быстро восстанавливает его гормонсвязывающую активность и рециклирует тем самым рецептор. Необратимая инактивация рецепторных белков осуществляется в результате их протеолиза по убикитиново-протеосомному пути. Для восстановления исходного уровня рецепторов требуется длительное время в связи с необходимостью их полного ресинтеза. Перечисленные механизмы принципиально важны и для явления временного дефицита суммарной концентрации рецепторов в конце их каждого рабочего цикла. В результате такого дефицита клетки-мишени становятся частично или полностью (в зависимости от дозы гормона), резистентными к следующему поступлению сигнала. Необратимой ферментативной инактивацией может подвергаться и гормон. Эта инактивация может служить механизмом терминации рецепторного цикла.

Быстрые мембранные эффекты — открытие ионных каналов, агрегация мембранных рецепторов или изменение уровня фосфорилирования белков — лишь небольшая, но крайне важная часть внегеномных эффектов половых стероидов. Внегеномные эффекты прогестерона впервые описаны на ооцитах лягушек, затем на сперматозоидах и нейронах. Корректно доказаны места действия на уровне плазматической мембраны ооцитов *Xenopus laevis* для прогестерона (Baulieu E.E., 1995) и яйцеклеток и эндометрия человека для эстрадиола (Сергеев П.В., 1986; Tesarik J., 1995).

Прогестерон через плазмамембранные рецепторы вызывает быстрое увеличение уровня Ca^{2+} внутри клетки. Это связано либо с высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, либо с входом Ca^{2+} извне. Вазомоторные эффекты эстрадиола могут быть связаны с активацией калиевых каналов, блокадой потенциалзависимых Ca^{2+} каналов плазматических мембран, в результате — снижение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и релаксация гладких мышц сосудов. Также показана стимуляция эстрадиолом NO-синтазы эндотелиальных кле-

ток, с последующей диффузией NO в подлежащий мышечный слой. В культуре остеобластов крыс плазмалеммальный EP сопряжен через G-белок с фосфолипазой C и активирует фосфатидилинозитольный цикл.

Существуют 2 основных типа рецепторов эстрадиола (EP) — α и β . EP $_{\alpha}$ — классический рецептор эстрадиола.

EP $_{\alpha}$ по международной номенклатуре — NR3A1, встречается под названиями ER $_{\alpha}$, ER $_1$, Esr1. Содержит 595аа, ген у человека локализован в хромосоме 6q251. В виде гомодимера связывается с ГЧЭ (GGTCAnnnTGACC палиндром). Функционально и физически связан в клетке с протеинами — HSP90, AP1, SP1. Агонисты — диэтилстильбэстрол (0,04 нМ), 4-гидрокситамоксифен (0,14 нМ), 17 β -эстрадиол (0,15 нМ), пропилпиразола триол (0,23 нМ), ралоксифен (0,31 нМ), эстриол (2,2 нМ), эстрон (3,2 нМ), (R,R)-THC (4,2 нМ), тамоксифен (15 нМ) [Ki]. Антагонисты — гексэстрол (0,05 нМ), 4-ОН-тамоксифен (0,14 нМ), ралоксифен (0,31 нМ), ICI182780 (0,24 нМ), тамоксифен (15 нМ) [Ki]. Коактиваторы — NCOA1, NCOA2, NCOA3, CREBBP, PPARBP, P68, SRA. Корепрессоры — NCOR1, NRIP1. Тканевое распределение — эндометрий, печень, белая жировая ткань, молочные железы, кости, центральная и периферическая нервная системы, яичники, сердечно-сосудистая система, тестикулы, простата, эпидидимис. Основные гены-мишени активации — pS2, progesterone receptor, cathepsin D.

EP $_{\beta}$ по международной классификации — NR3A2, встречается под названиями ER $_{\beta}$, ER $_2$, Esr2. Состоит из 530аа, ген локализован у человека в хромосоме 14q231. В виде гомодимера связывается с ГЧЭ (GGTCAnnnTGACC палиндром). Физически и функционально связан с HSP90, AP1, SP1. Агонисты — диэтилстильбэстрол (0,17 нМ), 17 β -эстрадиол (0,46 нМ), диарилпропионитрил (2,5 нМ), эстриол (4,0 нМ), гинестеин (6,2 нМ), эстрон (11,5 нМ), тамоксифен (68 нМ) [Ki]. Антагонисты — 4-ОН-тамоксифен (0,023 нМ), (R,R)-THC (1,45 нМ), ICI18780 (1,83 нМ), ралоксифен (13,3 нМ), антагонист HPTE (23 нМ), тамоксифен (68 нМ) [Ki]. Коактиваторы — NCOA1, NCOA2, NCOA3, CREBBP, PPARBP, P68, SRA. Корепрессоры — NCOR1, NRIP1. Биологически важен у человека ER $_{\beta}$ CX (сплайсинг-вариант последнего экзона). Тканевое распределение — простата, яичники, легкие, молочные железы, кости, матка, эпидидимис, почки, клетки крови, центральная и периферическая нервная системы. Основные гены-мишени активации — pS2, рецептор прогестерона, катепсин D.

Клоны EP $_{\beta}$ (NR3A2) впервые были идентифицированы в простате крыс и яичках человека. Обе изоформы имеют сходный аффинитет

к эстрадиолу. Однако многие новые соединения характеризуются преимущественным действием на отдельные типы ЕР. Так, фитоэстрогены связываются преимущественно с ЕР_β. Гинестеин — селективный лиганд β-рецепторов, что может быть с успехом использовано для их количественного анализа. ЕР_β участвуют в реализации эффектов эстрогенов во многих тканях, включая ЦНС, сердечно-сосудистую систему, иммунную систему, урогенитальный тракт, ЖКТ, почки и легкие. ЕР_α остается преобладающим субтипом в тканях матки и гипофиза. ДНК-связывающие домены ЕР_α и ЕР_β различаются по трем аминокислотным остаткам, в то время как лигандсвязывающий домен имеет лишь 59% гомологии, что наводит на мысль о различной транскрипционной активности субтипов ЕР (ЕР_β может быть слабым трансактиватором). Указанные различия открывают возможность синтеза селективных лигандов для каждого типа ЕР. Знание преимущественного размещения рецепторов (табл. 12.2) в различных тканях особенно важно при выборе препаратов для лечения разнообразных проявлений эстрогендефицитных состояний.

Таблица 12.2

**Экспрессия эстрогенных рецепторов α и β
в различных органах и системах
(по Татарчук Т.Ф., 2003)**

α	β	α и β
Вентромедиальные и аркуатные ядра гипоталамуса Гипофиз Печень Почки Надпочечники Костный мозг Макрофаги CD8-Т-лимфоциты (супрессоры) В-лимфоциты	Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса Кора головного мозга Мозжечок Легкие Кишечник Мочевой пузырь Лимфоидная ткань Жировая ткань	Яичники Матка (больше α) Тимус (больше β) Молочные железы (больше α) Кости (больше β) — в остеобластах α, в трабекулярной кости больше β, в кортикальной — больше α

12.2.3. Эффекты эстрогенов

Эстрогенам присущи многочисленные физиологические функции, которые условно можно разделить на репродуктивные и системные. Более подробно изучена роль эстрогенов в процессах регуляции репро-

дуктивной системы. В матке эстрогены стимулируют рост железистого эпителия эндометрия, являются гормонами роста для гладкой мускулатуры урогенитального тракта. Эпителий влагалища настолько чувствителен к действию эстрогенов, что биологическое определение этих гормонов основано на исследовании вагинальных мазков. В комплексе с прогестероном и гонадотропными гормонами эстрогены регулируют процессы оплодотворения, вынашивания беременности, лактацию и менструальный цикл. Эстрогены являются принципиальными гормонами в регуляции и мужской репродуктивной системы, в частности эстрадиол необходим для сперматогенеза. Влияние эстрогенов на молочные железы отчетливее всего проявляется при беременности, когда железистые элементы этих органов подвергаются совместному действию эстрогенов и прогестерона. Первые стимулируют рост системы протоков, тогда как второй стимулирует рост самих желез.

Эстрогены разделяются на высоко-, средне- и низкоэффективные. Эффективность эстрогенов зависит от дозы, пути введения, числа рецепторов эстрогенов в различных органах-мишенях и специфических эффектов (снижения уровня гонадотропинов, метаболизма в печени, влияния на эндометрий). Эффективность эстрогена, или относительный потенциал различных эстрогенов, зависит от их аффинности связывания с рецепторами. Эффективность, аффинитет различных эстрогенов к собственным рецепторам и потенциал действия, рассчитанный в соответствии с их аффинностью, представлены в табл. 12.3.

Активность эстрогенов определяется сродством с рецепторами и временем удерживания комплекса рецептор — эстроген в ядре.

Системные эффекты эстрогенов (табл. 12.4) стали очевидны при использовании заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в терапии климактерического синдрома. Адекватно подобранная гормональная терапия менопаузального синдрома успешно устраняет не только очевидные симптомы эстрогенной недостаточности (приливы, гипергидроз, депрессия, урогенитальные расстройства), но и оказывает положительное влияние на липидный, минеральный и углеводный обмен, иммунную систему. Эстрогены оказывают гипохолестеринемическое действие, уменьшают коэффициент холестерина/фосфолипиды, повышают содержание в крови альфа-липопротеидов; уменьшают проявления остеопении и остеопороза. Эстрадиол и прогестерон влияют на способность зрелых эффекторных клеток к реализации иммунного ответа. Показательны данные эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что ЗГТ предупреждает развитие рака молочной железы и прямой кишки, болезни Альцгеймера, атеросклероза.

Таблица 12.3

**Относительный аффинитет связывания (ОАС)
различных эстрогенов с рецепторами эстрадиола
(по Heimer G.M., Eglund D.E., 1992)**

Эстроген	ОАС	Сродство	Время удержания в ядре, ч
Эстрадиол	100	10^{10} M^{-1}	6–8
Эстрон	11	10^9 M^{-1}	6–8
Эстриол	10	10^9 M^{-1}	1–4
Эстрадиолавалерат	2	–	–
Этинилэстрадиол	100	$2-5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$	24

Широкий спектр физиологической активности эстрогенов диктует необходимость индивидуального подбора препарата и способов применения (внутрь, парентерально, трансдермально) с неизменным учетом системных эффектов гормона.

Таблица 12.4

**Физиологическое действие эстрогенов
(по Бороян Р.Г., 1999 с модификациями)**

Органы и системы, обмен веществ	Действие
Женская репродуктивная система	<i>Матка</i> — стимуляция деления клеток эндометрия, пролиферации и сократительности миометрия, синтез рецепторов прогестерона. <i>Шейка матки</i> — индукция секреции цервикальной жидкости. <i>Влагалище</i> — пролиферация влагалищного эпителия, увеличение синтеза гликогена, восстановление популяции лактобацилл во влагалищном биоценозе, а также восстановление кислого pH влагалищного содержимого. Улучшение кровоснабжения влагалищной стенки, восстановление трансудации и её эластичности, что приводит к исчезновению сухости, диспареунии, повышению сексуальной активности. Стимуляция развития <i>фаллопиевых труб</i> и вторичных половых признаков, распределение жира в организме по женскому типу (в области бедер, молочных желез). Регуляция менструального цикла, повышение чувствительности матки к окситоцину

Продолжение табл. 12.4 на след. странице

Органы и системы, обмен веществ	Действие
Урогенитальный тракт	Улучшение кровоснабжения всех слоев уретры, восстановление ее мышечного тонуса, качества коллагеновых структур, пролиферация уротелия, увеличение количества слизи. Опосредованный эффект эстрогенов проявляется увеличением внутриуретрального давления и уменьшением симптомов истинного недержания мочи при напряжении. Нормализация сократительной активности детрузора путем улучшения трофики и экспрессии адrenoрецепторов, что повышает способность мочевого пузыря отвечать на эндогенно-адренергическую стимуляцию. Обладая свойствами ингибиторов кальциевых каналов, эстрогены способствуют снижению симптомов гиперактивности мочевого пузыря. Улучшение кровообращения, трофики и сократительной активности мышц тазового дна, коллагеновых структур, входящих в состав связочного аппарата малого таза, что также способствует удержанию мочи и препятствует опущению стенок влагалища и развитию цистотеле. Эстрогены влияют на активность эффективных компонентов Т-клеточного звена локального иммунитета, что может препятствовать развитию восходящей урологической инфекции
Молочные железы	Стимуляция роста и развития протоков
Костная ткань	Стимуляция развития скелета (особенно в сочетании с малыми дозами тестостерона), ускорение фазы роста и закрытия эпифизов длинных трубчатых костей в пубертатном возрасте. Уменьшение резорбции костной ткани (антагонизм по отношению к паратиреоидному гормону), предотвращение остеопороза, однако образование костной ткани или ее регенерацию эстрогены не стимулируют. Эстрогены различными путями подавляют активность остеокластов и стимулируют пролиферацию остеобластоподобных клеток
Кожа	Стимуляция пигментации кожи (особенно половой), стимуляция развития хлоазмы
Печень	Стимуляция синтеза α_2 -глобулинов, ответственных за транспорт тироксина, эстрогенов, тестостерона, железа, меди, транскортина. Стимуляция синтеза многих энзимов. 17β -эстрадиол и этинилэстрадиол вызывают увеличение уровня ангиотензиногена в 3,5 раза в печени в течение нескольких дней
Кровь	Эстрадиол влияет на свертывающую систему крови — уменьшает уровень фибриногена (прокоагулянт), антитромбина III и протейна S (антикоагулянтные факторы). В целом значимых сдвигов не происходит. Синтетические эстрогены более агрессивны — повышение свертываемости крови (с риском тромбообразования!) из-за стимуляции синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, пламиногена и уменьшения количества антитромбина III в крови. Уменьшение ХсЛПНП и увеличение количества ХсЛПВП и триглицеридов в крови. Прямая вазодилатация. Суммарно: антиатерогенное действие

Органы и системы, обмен веществ	Действие
Иммунная система	Снижение продукции ИЛ-6. Ингибирование В-лимфопоэза. Противовоспалительное действие
Стволовые клетки	<i>Мезенхимальные стволовые клетки:</i> 1) стимуляция дифференцировки остеобластов (синтез остеокальцина, коллагена I), запасание Ca^{2+} ; 2) стимуляция дифференцировки адипоцитов. <i>Эндотелиальные клетки-предшественники:</i> 1) активация пролиферации, активности теломеразы, ингибирование апоптоза (каспазы 8); 2) стимуляция миграции в пограничную зону ишемии, повышение экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов. <i>Кардиальные фибробласты:</i> 1) геномные эффекты — снижение синтеза коллагенов, β_1 — интегринов; повышение экспрессии фибронектина; 2) негеномные — быстрая стимуляция активности клеток, повышение проводимости Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов. <i>Нейрональные стволовые клетки:</i> активация пролиферации по нейрональному типу. В комбинации с поли-L-орнитин/фибронектином ускоряет дифференцировку и созревание нейронов (используется в терапии эмбриональными стволовыми клетками болезни Паркинсона)
ССС	<i>Геномные эффекты:</i> 1) стимуляция роста эндотелиальных клеток, ингибирование пролиферации гладко-мышечных клеток; 2) ингибирование ангиотензин-II-стимулированной продукции эндотелина-1 эндотелиальными клетками; 3) стимуляция миграции эндотелиальных клеток (активация ерзин/радиксин/миезиновой системы — семейство активизирующих протеинов). <i>Негеномные эффекты:</i> релаксация мышц сосудистой стенки (NO-цГМФ, простаглицин-цАМФ, гиперполяризация мембраны), ингибирование эндотелий-независимого сокращения гладких мышц
Кишечник	Ослабление перистальтики и абсорбции веществ в кишечнике
Углеводный обмен	Понижение толерантности организма к глюкозе
Водно-электролитный обмен	Ускорение перехода жидкости из сосудов в межклеточное пространство, уменьшение объема плазмы с компенсаторной задержкой в организме натрия и воды (в больших дозах эстрогены могут вызывать отеки и поэтому с осторожностью должны назначаться при болезнях сердца, почек, при эпилепсии, мигрени)

12.2.4. Показания к применению

Показания к применению эстрогенов условно можно разделить на 3 группы: 1) заместительная гормонотерапия при гипофункции яичников (климактерический синдром, гипогонадизм, овариэктомия); 2) как противоопухолевые препараты (андрогензависимые опухоли у мужчин — эстрогены по принципу отрицательной обратной

связи подавляют секрецию гонадолиберина и гонадотропина — снижается тестостеропродукция — положительный терапевтический эффект); 3) с целью контрацепции в составе комбинированных оральных контрацептивов.

12.2.5. Антиэстрогены

Антиэстрогенной активностью обладают соединения, препятствующие действию эстрогенов в тканях-мишенях. Существуют по меньшей мере два пути пресечения эстрогенного сигнала: блокада РЕ (тамоксифен, ралоксифен) и ингибирование синтеза эстрадиола (анастразол, летразол).

Блокаторы РЕ, собственно антиэстрогены. Практически все известные антиэстрогенные соединения в той или иной мере в зависимости от гормонального статуса и клеточного контекста проявляют эстрогеноподобную активность. В связи с этим лиганды рецепторов эстрадиола, обладающие антиэстрогенными свойствами, называют селективными модуляторами рецепторов эстрадиола (SERM, CERM). Существуют три поколения CERM, различающиеся селективностью к изоформам РЕ. Первый нестероидный антиэстроген MER25 предложен в середине 1950-х гг. Леонардом Лернером. Это соединение является трифенилэтанолом — аналогом, с одной стороны, синтетических эстрогенов, и с другой — гипохолестеринемического препарата трипаранола (снят с производства в 1950-х гг.). MER-25 и кломифен проявляют антифертильную активность у крыс и кроликов, однако не демонстрируют контрацептивных свойств у человека. Предложение использовать препараты для посткоитальной контрацепции потерпело неудачу, так как они вызывают индукцию овуляции. Это свойство определило первое официальное использование антиэстрогенов — лечение овулярного бесплодия.

Производные трифенилэтиленов представляют собой молекулу, содержащую двойную связь C=C и три фенильных кольца с разнообразными заместителями. Молекула тамоксифена может находиться в разных изоформах, которые обладают различной биологической активностью. Только транс-изомеры являются антиэстрогенами, а цис-форма — эстрогенами у крыс. Имеются видовые различия: у мышей тамоксифен проявляет эстрогенные свойства, а для кур тамоксифен — типичный антиэстроген, лишенный эстрогенной активности.

Тамоксифен и нафоксидин оказались эффективными в подавлении эстрогензависимых опухолей молочной железы человека. Вследствие этого интерес исследователей к нестероидным антиэстрогенам много-

кратно возрос. В настоящее время из всех антиэстрогенных препаратов наибольшее значение в клинической практике имеет тамоксифен.

Антиэстрогеном 2-го поколения, отчасти лишенного побочного эффекта длительного использования тамоксифена (гиперплазия эндометрия), является **ралоксифен**. Ралоксифен, так же как и тамоксифен, эффективен для профилактики инвазивного рака молочной железы, но дает меньше тромбоэмболических осложнений, согласно многоцентровому исследованию,

Показания к использованию. Тамоксифен в настоящее время используется в основном для лечения рака молочной железы: замедляет рост метастазов и увеличивает продолжительность жизни больных РМЖ, обладает антигонадотропными свойствами, подавляет синтез ПГ в опухолевой ткани, тормозит прогрессирование опухолевого процесса, стимулируемого эстрогенами. Противоопухолевые свойства тамоксифена полезны при лечении рака почки; меланомы и саркомы мягких тканей, содержащих РЕ; раке эндометрия; раке предстательной железы при резистентности к другим лекарственным средствам; опухолей гипофиза.

Кломифен используют в лечении женского бесплодия вследствие олигоменореи или вторичной аменореи (например, при синдроме поликистозных яичников). Он вызывает высвобождение гонадотропинов, связываясь с эстрогеновыми рецепторами в гипоталамусе, и нарушает механизм отрицательной обратной связи; часто его комбинируют с хорионическим гонадотропином. Пациентки должны быть предупреждены о возможном многоплодии.

Ралоксифен показан для лечения постменопаузального остеопороза.

12.3. Лиганды гестагенных рецепторов

Агонисты (Прогестины)

Само название «прогестерон» отражает основное предназначение в организме: буквально *pro gestatio* — для беременности.

12.3.1. Особенности химического строения прогестинов

Различают 2 основные группы гестагенов — прогестерон (рис. 12.8) и его аналоги (дидрогестерон, ципротерона ацетат, гидроксипрогестерон и др.) и аналоги тестостерона — норэтистерон, норгестрел. В последнее время разработаны новые прогестагены — гестоден, дезогестрел, норгестимат, диеногест на основе норгестрела.

Левоноргестрел — активный изомер норгестрела (его активность в 2 раза выше, чем у норгестрела). Прогестерон и его аналоги обладают меньшей андрогенной активностью, чем производные тестостерона (исключением является гибридный гестаген диеногест, обладающий антиандрогенной активностью).

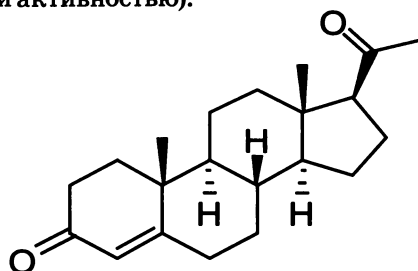


Рис. 12.8. Прогестерон

Дроспиренон значительно отличается от других прогестинов, поскольку является производным не тестостерона, а спиронолактона.

«Гибридный» гестаген диеногест, объединяет преимущества производных норгестостерона и прогестерона. Подобно 19-норстероидам, диеногест оказывает сильное трансформирующее влияние на эндометрий, имеет высокую биодоступность при пероральном применении, короткий период полувыведения из крови и не кумулирует в организме. В отличие от гестагенов, содержащих этинильный радикал, диеногест не влияет на цитохромзависимые ферменты печени и не нарушает окислительный метаболизм. Важнейшее преимущество диеногеста — отсутствие андрогенных свойств, благодаря чему он является метаболически нейтральным.

Более того, диеногест проявляет антиандрогенное действие (около 40% активности ципротерона ацетата), а также, что особенно важно, антиальдостероновую активность. При этом препарат лишен эстрогенных, андрогенных и глюкокортикоидных свойств.

Дроспиренон как прогестин в 2–4 раза активнее самого прогестерона. В связи с этим он обеспечивает надежный контроль цикла при использовании его в комбинации с этинилэстрадиолом с контрацептивной целью и отсутствие кровянистых выделений на фоне комбинации его с эстрадиолом для лечения менопаузальных расстройств; при этом эндометрий надежно защищен от гиперплазии. Дроспиренон, снижая влияние альдостерона, повышает выделение натрия и воды, что может приводить к снижению массы тела и АД. Антиминералокортикоидная активность дроспиренона (измерение

по отношению экскреции Na^+/K^+) была в 8 раз выше аналогичной активности спиронолактона, а антиандрогенная активность дроспиренона оказалась в 5–10 раз выше аналогичной активности прогестерона, но ниже таковой ципротерона ацетата. Кроме того, дроспиренон купирует симптомы предменструального синдрома.

12.3.2. Механизм действия

Так же как и рецепторы эстрадиола, рецепторы прогестерона относятся к суперсемейству лигандактивируемых транскрипционных факторов. Молекулы рецепторов прогестерона (ПР) идентифицированы в 1970-х гг. Клонирован рецептор ПР в 1987 г. ПР (по международной номенклатуре — NR3C3), встречается под названиями PGR, progesterone receptor. Содержит (у человека) 933aa, ген локализован в хромосоме 11q22. В виде гомодимера связывается с ГЧЭ (GGTACANNNTGTTCT-палиндром). Физически и функционально связан с HSP90, HMGB, Src family kinases (активация быстрого каскада, независимо от ДНК связывания). Агонисты — левоноргестрел, медроксипрогестерон, мифепристон (RU486), промегестон (R5020), дидрогестерон, норэтистерон, прогестерон (P4). Антагонисты — азокприснил, мифепристон (RU486), RTI 3021-012, RTI 3021-022, онапристон (ZK98299). Коактиваторы транскрипции — NCOA1, NCOA3, CREBBP, SRA1, JDP2. Корепрессор — NCOR2. Биологически важной у человека является изоформа ПР-А. Тканевое распределение — молочные железы, матка, мозг, мышцы, тестикулы, яичники. Основные гены-мишени активации — FSH β , multidrug resistance 1B, Stat5A, 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа.

Позже стало известно о гетерогенности ПР. Так, различают ПР-А и ПР-В. ПР-В имеет молекулярную массу 110–120 кД (дополнительные 164 аминокислотных остатка в N-терминали), ПР-А — 72–86 кД. Обе изоформы кодируются единственным геном, но регулируются различными промоторами. Функциональные свойства изоформ рецептора прогестерона достаточно хорошо изучены в транскрипционных системах *in vitro*. Несмотря на схожий аффинитет различных агонистов и антагонистов к изоформам ПР, они реализуют различные функции: ПР-В действует как транскрипционный активатор генов (например, вируса ОМЖ, гена тирозинаминотрансферазы и тимидинкиназы) в различных клетках; ПР-А — не активирует транскрипцию, а чаще действует как строгий репрессор транскрипционной активности, медируемой через ПР-В и другие стероидные рецепторы (эстрогенов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов).

Прямое взаимодействие AF-1 и AF-2, которое определяет полную активацию гормонрецепторного комплекса, протекает более интенсивно в ПР-В (за счет дополнительной аминокислотной последовательности) по сравнению с ПР-А, что, по-видимому, отражает значительно больший активационный транскрипторный потенциал ПР-В по сравнению с ПР-А.

Для гестагенов и их метаболитов (аллопрегненолона) характерно аллостерическое агонистическое влияние на рецепторы ГАМК-А. Механизм, за счет которого действуют нейроактивные стероиды, объясняется структурой рецептора ГАМК, субъединицы которого формируют ионный канал, окруженный пятикратными гидрофобными областями. Эти области и служат местами связывания стероидов, барбитуратов, бензодиазепинов и других модуляторов. Первым стероидом, способным модулировать нейрональную возбудимость через взаимодействие с рецепторами ГАМК-А, стал 3 α -5 α -тетрагидропрогестерон. Этот стероид оказался сильным барбитурато-подобным лигандом ГАМК-А-комплекса. В отличие от бензодиазепинов, активность которых зависит от g2-субъединицы и варьирует при замещении α -субъединицы, действие стероида не зависит от перестановок субъединиц. Критичным для проявления положительного аллостерического действия на рецептор ГАМК-А является наличие у стероида 3 α -ОН-группы в А-кольце. 3 α -Редуцированные стероиды — дигидроэпиандростерон и прегненолон — оказывают отрицательное аллостерическое действие на ГАМК-А, аллопрегненолон — положительное.

Еще один пример прямой регуляции стероидами функции «чужих» рецепторов — влияние прогестерона на рецептор окситоцина в миометрии беременных крыс. Прогестерон, но не его метаболит 5 β -прегнан-3,20-дион, ингибирует связывание окситоцина с мембранами утеромиоцитов. Аппликация прогестерона (10 нМ – 1 мкМ) на эти клетки ингибирует окситоцининдуцированное увеличение свободного Ca²⁺. Точечная мутация в молекуле рецептора окситоцина приводит к исчезновению эффекта прогестерона при сохраненной окситоциновой функции. Это свидетельствует, что именно рецептор окситоцина является в данном случае прямым объектом действия прогестерона.

Имеющиеся данные о присутствии ПР в различных органах и о биологической активности гестагенов представлены в табл. 12.5 и 12.6.

Экспрессия гестагенных рецепторов А и В в различных органах и системах
(по McDonnell D.P., 2004)

Таблица 12.5

А	В	А и В
В строме эндометрия превалирует ПР-А во все фазы цикла. Экспрессия ПР-А превалирует в ткани ОМЖ человека. Там же выявлен третий вариант ПР (78 кД), который получил название ПР-С. Свойства его изучены и показано, что это укороченный вариант ПР-А, который способен связываться с лигандом и проводить сигнал в клетках ОМЖ. Молекулярная масса ПР-С — 60 кДа, т.е. он самый маленький из семейства ПР. К₁ (константа диссоциации) ПР-С в 5 раз выше чем у ПР-А и ПР-В. В присутствии двух других изоформ ПР, ПР-С увеличивает транскрипционную активность больших ПР Гипофиз Печень Надпочечники Костный мозг Макрофаги Т-лимфоциты В-лимфоциты	В железистом эпителии эндометрия в среднюю секреторную фазу представлены только ПР-В Гипоталамус, преоптическая область, гипокамп, гипофиз Легкие Кишечник Некоторые опухоли В фетальных тканях на протяжении всего срока гестации преобладают ПР-В	Яичники; молочные железы: протоки (больше ПР-А), альвеолы (ПР-В= ПР-А) Соотношение плотности рецепторов А/В в эндометрии человека варьирует в течение менструального цикла. Сравнимые количества ПР-А и ПР-В выявлены в железистом эпителии в пролиферативную фазу менструального цикла у человека. Это говорит о том, что даун-регуляция рецепторов протестерона асинхронна и тканеспецифична. Соотношение А/В в гипоталамусе = 1/1

Таблица 12.6

Основные эффекты прогестерона и синтетических гестагенов

Органы и системы	Действие
Женская репродуктивная система (подготовка к имплантации и поддержание беременности)	
Эндометрий	Секреторная трансформации эндометрия, торможение вызванной эстрогенами пролиферации слизистой, стимуляция секреции эндометриальными железами богатой гликогеном слизи и путем разрыхления субглангулярной стромы подготовка слизистой к имплантации бластоциста. Ткань богата ПР. В результате действия прогестерона не суживаются спиральные артерии и не некротизируется эндометрий с последующей менструацией. При беременности усиление васкуляризации эндометрия, пролиферации и секреторной деятельности желез эндометрия, в результате чего в секрете возрастает концентрация липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона
Миометрий	«Гравидопротекторный эффект»: в I триместре беременности прогестерон снижает порог возбудимости мышечных волокон, что в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах высокий уровень прогестерона тормозит сократительную деятельность матки благодаря уменьшению экспозиции белков межклеточных контактов (connexin D43), что предупреждает генерализацию сокращения миометрия, снижает чувствительность к окситоцину
Имплантация бластоциста	Прогестерон стимулирует экспрессию LIF (leukemia inhibitory Factor) в клетках эндометрия. Этот плейотропный цитокин необходим для имплантации и дифференциации бластоциста (при недостаточности — бесплодие). Стимуляция выработки лимфоцитами прогестерониндуцируемого блокирующего фактора (PIBF) — предупреждающего реакцию отторжения. При нормально протекающей беременности в лимфоцитах периферической крови присутствуют прогестероновые рецепторы, причем доля клеток, содержащих эти рецепторы, увеличивается по мере увеличения срока гестации. У женщин с высоким риском преждевременного прерывания беременности доля клеток, содержащих прогестероновые рецепторы, существенно ниже, чем у здоровых женщин, имеющих такой же срок беременности. PIBF изменяет баланс цитокинов в иммунной системе, обеспечивая нормальное течение беременности
Шейка матки	Изменение вязкости шеечной слизи
Маточные трубы	Снижается подвижность ворсинчатых клеток

Глава 12. Биохимическая фармакология препаратов стероидных гормонов

Органы и системы	Действие
Молочные железы	Синергично с эстрогенами и гонадотропинами стимулирует рост и дифференцировку желез, торможение вызванной эстрогенами пролиферации эпителия протоков
Эндокринные влияния	
Секреция гонадотропинов	В малых дозах стимулирует, а в больших подавляет секрецию гонадотропных гормонов. Некоторые синтетические прогестины более эффективно ингибируют, чем прогестерон, они уменьшают частоту и повышают амплитуду пиков секреции
Собственная андрогенная активность	Очень слабая андрогенная активность (и антиандрогенная — на фоне высокого уровня тестостерона) повышается при увеличении дозы. Не проявляют андрогенного действия дезогестрел, гестоден, норгестимат
Собственная антиандрогенная активность	Активные антиандрогены — хлормадион, ципротерон и дроспиренон. Тормозит действие 5 α -альфа-редуктазы (антиандрогенный эффект)
Изменение эстрогенной активности	Непрямое антиэстрогенное действие — индукция 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстрогенсульфатазы
Собственная антиминералокортикоидная активность	Антиальдостероновый эффект — уменьшение натрия в плазме — характерен для дроспиренона
Другие	
ЦНС	C ₁₉ -стероиды модулируют активность рецепторов ГАМК-А. Прогестерон стимулирует секрецию дофамина и синтез Гн-РГ. Ципротерона ацетат активирует опиатные рецепторы. Повышение длительности и качества сна у женщин в перименопаузе под действием гестагенов. Аллопрегненолон снижает синтез субстанции-P в менингеальной оболочке, предупреждает развитие менингеального отека. Прогестерон повышает синтез миелина. Способствует росту менингиом
Кровь	Прогестерон не влияет на систему гемостаза независимо от дозы, пути введения и режима применения. Синтетические гестагены слабо или совсем не влияют на систему коагуляции и фибринолиз, что позволяет применять чисто гестагенные контрацептивы даже у женщин с высоким риском тромбоза. Прогестерон оказывает модулирующее действие на агрегацию тромбоцитов, проявляя атерогенные свойства, а постоянный прием левоноргестрела способствует активации тромбоцитов без усиления коагуляции. Действие прогестагенов на углеводный обмен и на липидный состав крови обусловлено их андрогенной активностью и дозой (см. раздел «Побочные эффекты»)
Метаболизм	Анаболическое действие. Усиливает основной обмен и повышает базальную температуру тела на 0,5 °C (что используется в практике для определения времени наступления овуляции)

12.3.3. Синтез, распределение, метаболизм гестагенов

Синтез прогестерона осуществляется во всех стероидпродуцирующих тканях, так как он — предшественник большинства из них. Наибольшие количества гормона синтезируются в яичниках (желтое тело за сутки секретирует до 25 мг прогестерона), семенниках и надпочечниках. Известен и так называемый «неэндокринный» синтез прогестерона в нейронах ЦНС. Предшественником синтеза является холестерин, который через стадию прегненолона превращается в прогестерон. Секреция прогестерона зависит от стадии полового цикла: ЛГ стимулирует его выброс сразу после овуляции и продолжается всю вторую половину цикла. Снижение уровня прогестерона в конце цикла играет роль в механизме менструации. В случае имплантации трофобласт (и в дальнейшем хорион) секретирует ХГЧ в большом количестве в течение первых 8–10 нед, стимулируя желтое тело, повышающее в ответ на это продукцию прогестерона. Секреция прогестерона (и эстрадиола) плацентой начинается с 8–10 нед гестации, и с этого времени течение беременности перестает всецело зависеть от желтого тела. Она не прерывается даже после удаления яичников. Содействие оказывают и надпочечники, кора которых осуществляет дополнительную продукцию прогестерона. После внутримышечной или подкожной инъекции прогестерон быстро и хорошо абсорбируется из места введения. 19-Норстероиды подвергаются пресистемному метаболизму, а некоторые гонаны имеют 100% биодоступность.

В плазме прогестерон существует в свободной и связанной формах. Связывается гормон с альбумином, гликопротеином и транскортином или кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ). Время полужизни прогестерона составляет около 30 мин. В фолликулярную фазу цикла уровень прогестерона в плазме женщин низок и сопоставим с таковым у мужчин, но растет значительно в лютеиновую фазу. Метаболизируется преимущественно в печени, где проходит стадии прегнандиона, прегненолона и прегнандиола. Затем связывается с остатками глюкуроновой или серной кислоты и выводится с мочой. В стероидогенных тканях прогестерон служит субстратом синтеза тестостерона, альдостерона и кортизола. Скорость метаболического клиренса половых стероидов находится в обратной зависимости от их сродства к гормонсвязывающему плазменному глобулину (ГСПГ). Обладая неодинаковым сродством к эстрадиолу и тестостерону (дигидротестостерону), ГСПГ влияет на количество эстрогенов и андрогенов, вступающих во взаимодействие с тканями-мишенями (табл. 12.7).

Таблица 12.7

Сродство различных стероидов к связывающим глобулинам
(по Siiteri R.K., Febres F., 1979)

Стероиды	ГСПГ (Kd, моль × 10 ⁹)	КСГ (Kd, моль × 10 ⁹)
Эстрадиол	5	> 10
Тестостерон	2	> 100
Дигидротестостерон	1	> 100
Прогестерон	> 100	2

12.3.4. Показания к применению гестагенов

В настоящее время основные показания к применению прогестагенов в гинекологической практике можно разделить на 3 группы, как и в случае с эстрогенами: 1) антипролиферативная терапия эстрогензависимых процессов (при эндометриозе, миоме матки, гиперплазии эндометрия и др.); 2) заместительная гормонотерапия (при нарушениях функции яичников, связанных с недостаточностью желтого тела, при аменорее, ановуляторных маточных кровотечениях, бесплодии, невынашивании беременности, ЗГТ); 3) контрацепция.

В арсенале врача ныне имеется достаточно большой выбор препаратов, обладающих прогестагенным действием, но различающихся как химической структурой, так и особенностями биологических эффектов. Это предопределяет необходимость дифференцированного подхода к выбору конкретного препарата при той или иной патологии с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки.

12.3.5. Антагонисты прогестерона (антипрогестины)

Антипрогестины (АП) — вещества, подавляющие действие гестагенов на уровне рецепторов прогестерона (РП). В настоящее время синтезирован ряд соединений, обладающих антигестагенной активностью, наибольшую распространенность из которых получили: мифепристон (RU38486; рис. 12.9), лилопристон (ZK98734), онапристон (ZK98299) (Сергеев П.В. и соавт., 1994). Первым антигестагеном, синтезированным в 1979 г., был мифепристон. Он, как и практически

все остальные АГ, является 11 β -арил-19-норстероидом. Антигестагенное действие лилопристона и онапристона аналогично RU486, при сниженном антиглюкокортикоидном эффекте. Лилопристон, в отличие от RU486 и ZK98299, оказывает антиандрогенное действие лишь в высоких дозах. Мифепристон и лилопристон (13 β -стероиды) проявляют смешанный а/антигестагенный характер действия, тогда как ZK98299 (13 α -стероид) оказался «чистым» АГ.

Механизм действия антипрогестинов. Как уже указывалось, ПР относятся к суперсемейству рецепторов S/T/A1 (лигандактивируемых транскрипционных факторов). Несмотря на структурно-функциональную общность, условно все рецепторы рассматриваемого суперсемейства можно разделить на два подкласса. Представители каждого из них обладают наибольшим сходством структуры и свойств всех доменов и могут опосредовать эффекты нескольких гормонов. К первому классу рецепторов относятся рецепторы глюкокортикоидов (ГР), минералокортикоидов (МР), прогестагенов (ПР) и андрогенов (АР), ко второму — рецепторы эстрогенов (ЕР), тиреоидных гормонов (ТР), витамина Д и некоторые другие (Carlsted-Duke и соавт., 1989). Так, глюкокортикоиды могут воспроизводить эффекты минералокортикоидов на Na⁺-K⁺-обмен, прогестины — эффекты глюкокортикоидов на тирозинаминотрансферазу, эстрогены — эффекты ТЗ на синтез некоторых печеночных ферментов. Гормонрецепторные комплексы разных подклассов перекрестных реакций не дают (Розен В.Б., 1994).

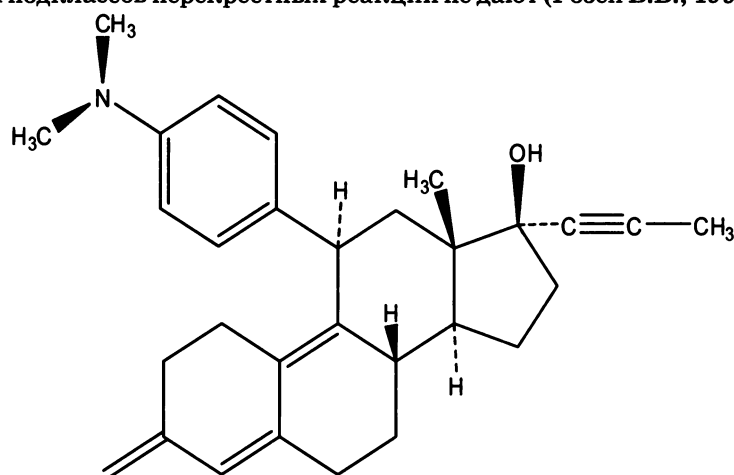


Рис. 12.9. Мифепристон

Приведенные данные отчасти объясняют механизм антиглюкокортикоидного и антиандрогенного действия АГ, так как ГР, МР, ПР и АР относятся к одному подклассу рецепторов и позволяют предполагать наличие у стероидных антигестагенов антиминералокортикоидной активности.

К наиболее изученным и нашедшим достаточно широкое применение в клинике антигормонам относится мифепристон, способный подавлять эффекты гестагенов и глюкокортикоидов. Мифепристон, связываясь с ПР и ГР, может или блокировать (в отличие от прогестерона) диссоциацию hsp90 из гетеротримера в условиях *in vitro*, или изменять скорость диссоциации hsp90 из связанного рецепторного комплекса. В результате дальнейшие транскрипционные эффекты невозможны из-за конформационных перестроек рецептора, вызванных связыванием с RU486. АГ изменяют и процесс димеризации гормон-рецепторного комплекса. Мифепристон индуцирует образование стабильных димеров ПР. Другой АГ, находящийся на стадии изучения, онапристон (13 α -стероид) не вызывает димеризацию, что предотвращает связывание ПР-АГ-комплекса с прогестинчувствительным элементом ДНК.

АГ влияют на активность и других рецепторных систем. Рецепторы окситоцина в циркулярной и продольной мышцах матки крыс различаются по чувствительности к прогестерону и АГ. Прогестерон предупреждает ответ циркулярной мышцы на окситоцин, мифепристон — восстанавливает чувствительность до исходного уровня. В продольной мышце матки гестаген и АГ не влияют на ее чувствительность к окситоцину. Интересно, что прогестерон снижает ответ миометрия на Ca^{2+} , а мифепристон отменяет этот эффект в обоих мышечных слоях. При этом оба стероида не изменяют сократительного ответа миометрия на ацетилхолин.

Мифепристон увеличивает чувствительность миометрия к простагландинам и окситоцину, а также способствует подготовке шейки матки к родам. Повышение чувствительности миометрия к окситоцину не связано с изменением уровня рецепторов окситоцина, а определяется увеличением количества межклеточных контактов в ткани. АГ вызывают ускорение подготовки шейки матки к родам у беременных и небеременных морских свинок и крыс независимо от присутствия простагландинов. Инфильтрация полиморфно-ядерными гранулоцитами, макрофагами и тучными клетками шейки матки после АГ-действия указывает, что цитокины или другие агенты хемотаксиса могут медиировать этот процесс. АГ отменяют стимулирующее действие прогестерона на NO-ЦМФ-зависимую релаксацию миометрия при беременности.

RU486 подавляет прогестерониндуцированный синтез и экспрессию рецепторов инсулина, но аналогично прогестерону ингибирует рост клеточной культуры T47D (опухоли молочной железы человека) (Meyer M., 1990; Horwitz K., 1992).

Одним из прогестерониндуцируемых белков в клетках эндометрия является рецептор PgE2, который необходим для имплантации плодного яйца. RU486 (7,5 мг/кг) ингибирует синтез рецепторов PgE2 в эндометрии овариэктомированных крыс. Прогестерон ингибирует синтезы простагландинов при беременности, а АГ-зависимое увеличение высвобождения простагландинов происходит за счет белковых синтезов *de novo* и регулируется внеклеточным Ca^{2+} (Potgieter H.C., 1995).

RU486 снижает уровень ПР в эндометрии женщин в постменопаузе.

АГ ингибируют эффекты эстрогенов на миоэпителий. АГ — индуцированные роды усиливаются тамоксифеном и упреждаются Е2 или предшественником эстрогенов — андростендионом. Мифепристон и онапристон оказывают функциональное антиэстрогенное действие в эндометрии интактных и овариэктомированных обезьян. Механизм «антиэстрогенного» действия АГ неясен. Известно, что сам Р4 проявляет функциональную антиэстрогенную активность как через снижение уровня ЕР, так и стимулируя локальный метаболизм Е2 (индукция 17β-гидроксистероиддегидрогеназы). Напротив, антиэстрогенная активность АГ сопряжена с увеличением уровня ЕР и м-РНК-ЕР (Neulen J. и соавт., 1990).

Повышение уровня рецепторов эстрогенов под действием RU486, вероятно, связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола. Увеличение уровня ЕР под действием RU486 изменяет соотношение числа рецепторов прогестерона и эстрадиола в пользу последних.

Одним из компонентов сложного механизма действия АГ является их влияние на гормональный статус женщин. У пациенток с АГ-индуцированным абортom симптомы лютеальной дисфункции в отношении Е2- и Р4-продукции выявлены на 4-й день воздействия (12,5–100 мг лилопристона 2 раза в день), в отличие от пациенток с сохраненной беременностью на фоне приема АГ. У всех пациенток отмечено увеличение содержания кортизола и пролактина при неизменном уровне альдостерона в плазме крови.

АГ на уровне клетки-мишени конкурируют с прогестероном за взаимодействие с гормонсвязывающим доменом его рецептора, вызывают «неэффективную» конформацию последнего, блокируя тем самым эффекты природного стероида (Chao C.C., 1991). Аналогичное действие

АГ наблюдается в отношении ГР и АР. Агонистический эффект АГ осуществляется, по-видимому, за счет влияния на посттранскрипционных этапах (стабильность некоторых мРНК) или через внегеномные акцепторы гормонрецепторных комплексов (ПМ, информасомы, лизосомы, митохондрии, цитоскелет). Многие в механизме действия АГ еще неясно, а именно: роль фосфорилирования рецепторной молекулы, участие в АГ-эффектах hsp90, проявление агонистических/антагонистических свойств АГ в зависимости от вида животных, дифференцировки и функционального состояния клеток. Изучение перечисленного необходимо для детального выяснения механизмов действия АГ и направленного поиска новых соединений с избирательной активностью.

12.4. Лиганды рецепторов андрогенов. Мужские половые гормоны и их антагонисты

12.4.1. Синтез и метаболизм андрогенов

Тестостерон (Те) — основной андрогенный стероид, синтезирующийся преимущественно в тестикулах (рис. 12.10). Надпочечники продуцируют значительно меньше собственно тестостерона, но обеспечивают высокий уровень дигидроэпиандростерона сульфата (в 100 раз больше, чем тестостерона), который превращается в Те в периферических тканях. В этом процессе участвуют принципиально 3 фермента: стероид сульфатаза, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа/ Δ^5 - Δ^4 -изомераза и 17 β -гидроксистероид дегидрогеназа. Другие стероиды, такие как андростерон и андростендиол, могут также быть конвертированы в мощные андрогены этими ферментами. Выявлено множество изоформ данных ферментов, которые различаются субстратной специфичностью и тканевой локализацией.

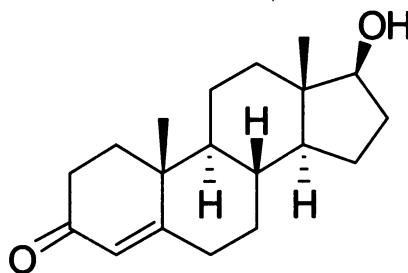


Рис. 12.10. Тестостерон

Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) присутствуют в крови в концентрациях, в 10–100 раз превышающих уровень, необходимый для насыщения их рецепторов. Однако 40% стероидов плотно связаны с секс-стероидсвязывающим глобулином, что ограничивает их биодоступность. Примерно 1–2% этих стероидов находятся в свободном и 58% — в слабосвязанном с альбуминами плазмы состоянии. Многие (если не все) андрогенчувствительные клетки имеют на поверхностной мембране рецепторы для секс-стероидсвязывающего глобулина, активация которых приводит к повышению уровня цитозольного цАМФ.

Если у мужчин Те синтезируется в клетках Лейдига, то у женщин основным источником Те является желтое тело и кора надпочечников. Синтез гормона находится под контролем ЛГ и подчиняется циркадному ритму (максимальный уровень в 8 ч утра, минимальный — в 8 ч вечера). В течение суток выброс андрогенов наблюдается каждые 2 ч (точно, как и ЛГ). После попадания в клетку Те может превращаться в ряд как активных, так и неактивных метаболитов, но в андрогенчувствительных тканях он обычно конвертирует в более мощный андроген — ДГТ — под действием НАДФН-зависимого фермента 5 α -редуктазы. Эта реакция не исключает параллельной β -редукции. Оба изомера ДГТ усиливают эритропоэз, при этом 5 α -ДГТ стимулирует синтез эритропоэтина в почках, тогда как 5 β -стероид стимулирует продукцию гема.

Существуют 2 отдельных гена, кодирующих два варианта гидрофобного протеина (~30 кД) 5 α -редуктазы, — типы 1 и 2. Оба изофермента в клетке слабо связаны с внешней мембраной эндоплазматического ретикулума, различаются субстратной специфичностью. Аффинитет 5 α -редуктазы типа 2 к Те значительно выше, чем у типа 1. В простате 5 α -редуктаза типа 1 локализована в люминальных эпителиальных клетках, тогда как 5 α -редуктаза типа 2 — в стромальных и базальных эпителиальных клетках. Кроме того, тип 1 фермента выявлен в печени, кости и неполовой коже; тип 2 — преимущественно в тканях уrogenитального тракта мужчин и половой коже у обоих полов. По-видимому, тип 1 фермента играет катаболическую роль, метаболизируя Δ^4 -3-кетостероиды для их элиминации, а тип 2 5 α -редуктазы выполняет анаболическую роль, синтезируя более активный андроген — 5 α -ДГТ.

Биологическая роль типов 5 α -редуктазы изучена на трансгенных мышях. Отсутствие 5 α -редуктазы типа 2 сопровождается развитием псевдогермафродитизма. Особи имели нормальное развитие эпидидимиса, сосудов и семенных канальцев, но развитие простаты и внешних половых признаков было угнетено. Редукция 5 α -редуктазы типа 1 отразилась не на мужских, а на женских особях — они ис-

пытавали проблемы с родоразрешением, и частота смерти плода в середине гестации у них была необычно высока. Предполагается, что высокая фетальная смертность связана с токсическим действием эстрогенов. Эстрадиол синтезируется из Те, и ароматаза конкурирует с 5α -редуктазой за субстрат (Те). В условиях недостаточности 5α -редуктазы активизируется синтез эстрогена. Нарушение родоразрешения, по нашему мнению, происходит за счет угнетения образования 5α -ДГТ (антагониста прогестерона), который абсолютно необходим для координации биохимических событий, сопутствующих этому процессу.

5α -Редуктаза типа 2 стала интересным объектом для регуляции патологических андрогензависимых процессов (рак простаты, акне, гирсутизм) без влияния на такие физиологические функции андрогенов, как либидо, сперматогенез и мышечный рост, которые контролируются тестостероном или одним из его не- 5α -редуктазным продуктом.

Известен ряд синтетических и натуральных веществ, блокирующих 5α -редуктазу: финастерид (проскар), γ -линоленовая кислота, эпигаллокатехин-3-галлат. Синтез 4-аза-стероида (финастерид) положил начало селективным ингибиторам 5α -редуктазы типа 2, который ковалентно присоединяется к активному центру фермента. Различные компоненты пищи (ненасыщенные жирные кислоты, флавоноиды и катехин-галлаты чая) также ингибируют 5α -редуктазу *in vivo* и *in vitro*.

Ароматаза представляет собой ферментный комплекс (CYP19), в наибольших количествах присутствующий в печени и жировой ткани. 85% эстрадиола плазмы у мужчин синтезируются этим путем.

Тестостерон метаболизирует в печени до андростерона и этиохола-нолона — биологически неактивных соединений. ДГТ конвертирует в андростерон, андростендион и андростендиол.

12.4.2. Молекулярный механизм действия андрогенов

Андрогеновые рецепторы (АР; официальное название — NR3C4) вместе с рецепторами прогестерона и кортикостероидов относятся к СЗ-подгруппе суперсемейства S/T/A1 — лигандактивируемых транскрипционных факторов (рис. 12.11). АР человека содержит 919 аминокислотных остатков, кодируется единственным геном на хромосоме Xq113,10. В виде гомодимера связывается с палиндромной структурой ГЧЭ (GGTACANNNTGTTCT). Партнерами рецептора выступают HSP90 и HMGB. Агонисты: миболерон (1,65 nM), дигидротестостерон (2,23 nM), андростендион (2,75 nM), метилтриенолон (3,07 nM), тестостерон (15,9 nM), [IC50]. Антагонисты: гидроксифлутамид, бикалута-

мид, нилутамид, мифепристон, ципротерона ацетат. Коактиваторы транскрипции: RNF14, NCOA2, NCOA4, Fhl2, TGFB1I1, RAN. Биологически значимая изоформа — AP-A (отсутствие в N-терминали 187aa). Изоформа AP-B (110 kda). Тканевое распределение: простата, стволовые клетки, тестикулы, мышцы, костная ткань, молочные железы, гипоталамус, кожа, влагалище. Основные гены-мишени: PSA, probasin, Slp, C3, SC.

Отличительная особенность AP — наличие множественных аминокислотных повторов (полиглутамин — 6-39, полиглицин — 3-18), которых не обнаружено в структуре рецепторов прогестерона и кортикостероидов. Эпидемиологические исследования показали, что укорочение Глу-повторов увеличивает риск развития рака простаты (по-видимому, за счет увеличения транскрипционной активности AP). Болезнь Кеннеди (спинально-бульбарная мышечная атрофия) отличается экспансией Глу-повторов в аминной части рецепторной молекулы. В результате — андрогенная резистентность, проявляющаяся гинекомастией и прогрессирующей атрофией мотонейронов, дисфагией, дизартрией.

Те и ДГТ связываются с одним и тем же рецептором, но аффинитет рецептора к ДГТ на порядок выше.

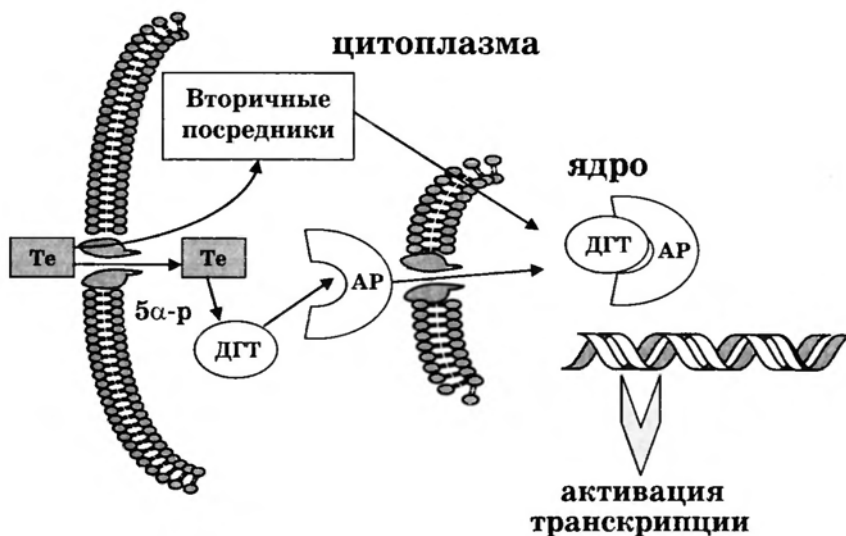


Рис. 12.11. Схема действия андрогенов:
 Те — тестостерон; ДГТ — 5α-дигидротестостерон;
 5α-р — 5α-редуктаза; АР — андрогеновый рецептор

12.4.3. Физиологические эффекты андрогенов

Мужские половые гормоны (андрогены) играют жизненно важную роль в поддержании многих функций мужского организма, поскольку оказывают биологическое действие практически на все его ткани. Суммарный эффект Те складывается из эффектов ДГТ и эстрадиола (его активных метаболитов). Соответственно эффекты Те принципиально можно разделить на реализуемые через: АР и ЕР.

Эффекты Те через андрогеновые рецепторы: андрогенные — рост и развитие наружных половых органов, проявление вторичных половых признаков (рост волос на лице и туловище, конечностях, а также образование залысин и лысины), эректильная функция, функционирование апокриновых и сальных желез кожи; анаболические — поддержание мышечной массы (в том числе в миокардиоцитах), стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах, поддержание плотности костной ткани; антигонадотропный — подавление секреции гонадотропинов; репродуктивный — поддержание сперматогенеза; психофизиологический — либидо, формирование стереотипа полового поведения (агрессивное, воинственное поведение), настроение, психостимулирующий эффект; гемопоэз — стимуляция выработки эритропоэтина в почках, стимуляция эритропоэза в красном костном мозге.

Эффекты Те через рецепторы эстрадиола. У пациентов с дефицитом ароматазы эпифиз не закрывается, и рост длинных костей продолжается, развивается остеопороз. Введение эстрогенов данным пациентам нормализует костный метаболизм, но только при наличии полноценных ЕР. Наличие в костной ткани и ЕР и АР демонстрирует комплексную стероидную регуляцию с преимуществом эстрогенового компонента.

Эстрадиол абсолютно необходим для дифференцировки и созревания сперматозоидов (через ЕР β), поэтому встает очевидный вопрос о корректности разделения стероидов на женские и мужские половые гормоны.

Судя по тому, что введение эстрадиола пациентам с дефицитом ароматазы повышает их либидо, можно заключить о психофизиологическом вкладе метаболита Те.

Андрогены женщин. Назначение Те женщинам с дефицитом андрогенов повышает либидо, силу и массу скелетных мышц, минеральную плотность костной ткани. Однако чаще встречаются пациентки с избытком, а не с недостатком эндогенного Те, у таких пациенток отмечается акне, себорея, гирсутизм, повышенная половая активность.

Все перечисленные проявления нивелируются после использования гормональных контрацептивов с антиандрогенным компонентом («Диане-35»).

12.4.4. Андрогенные препараты

Так как сам Те имеет очень короткий период полужизни, то в клинической практике обычно используются его синтетические аналоги.

Эфиры тестостерона. Присоединение остатков жирных кислот к С17 привело к созданию препаратов с большей липофильностью, чем у родительского соединения. Такие эфиры, как тестостерона ундеканоат или ципионат, хорошо растворяются в масле и назначаются пациентам с гипогонадизмом. Эфиры гидролизуются *in vivo* и создают концентрацию тестостерона в плазме выше нормы в первые 5 дней после инъекции и ниже — в остальные дни. Ундеканоат тестостерона можно использовать под язык, в этом случае он абсорбируется лимфатической системой и минует фазу пресистемного (печеночного) метаболизма, либо в виде инъекции (Небидо) — в этом случае образует в плазме стабильную концентрацию гормона в течение месяца.

12.4.5. Показания к применению

Показания к применению: гипогонадизм, эректильная дисфункция, обусловленная дефицитом андрогенов, пангипопитуитаризм, остеопороз, дисфункция, обусловленная дефицитом андрогенов, возрастной андрогенный дефицит у мужчин.

12.4.6. Анаболические стероиды

Разделение андрогенного и анаболического эффектов стероидов стало возможным в результате синтеза 17 α -алкильных андрогенов. Анаболики обладают слабой андрогенной активностью, стимулируют синтез белка в организме, способствуют задержке в организме азота, фосфора, серы, калия. Способствуют фиксации кальция в костях, увеличению костной массы при остеопорозе. Вызывают повышение аппетита, увеличение массы мышц с соответствующим увеличением массы тела. Используются при лечении ряда апластических анемий, а также для уменьшения зуда при хронической билиарной обструкции. Отдельные анаболические препараты приведены в табл. 12.8.

Таблица 12.8

Отдельные анаболические препараты

Препараты	Активность		Анаболический индекс
	андрогенная	анаболическая	
Тестостерон	1–2,9	1–3,8	0,91–1,35
Метандростенолон	0,01–0,11	0,06–0,12	0,7–7,5
Феноболин	0,14–0,82	0,4–3,87	2,0–16,0
Станозолол	0,03–0,46	0,13–1,2	0,7–5,0
Осиметалол	0,05–0,82	0,07–2,3	0,69–4,3
Галотестин	0,2–1,23	0,5–2,35	0,68–2,5
Неливар	0,12–1,18	0,6–7,1	1,3–20,0
Этинилэстренол	0,2	0,38	1,9–2,6
Примоболан	0,2–0,84	1,04–4,0	1,27–20,0
Боластерон	0,6–1,03	1,12–1,9	1,87
Оксиместерон	0,43–0,52	0,68–1,34	1,58–4,3
Хлортестостерон	0,12–0,25	0,29–0,42	1,7–2,3
Оксандролон	0,11–0,24	0,21–0,31	1,29–1,8
Ретаболил	0,18	1,76	10,0

Показания — остеопороз в постменопаузе, апластическая анемия, кахексия. **Противопоказания** — тяжелые нарушения функции печени, рак предстательной железы, порфирия, беременность и период лактации.

12.4.7. Антиандрогены

Антиандрогены ограничивают действие андрогенов на органы-мишени. Возможны 2 принципиальных пути: 1) блокада синтеза активного андрогена (финастерид); 2) блокада рецептора андрогена (ципротерон, биккулатамид, флутамид).

Впервые интерес к антиандрогенам возник в начале 1960-х гг., когда в лабораториях фирмы «Шеринг» (ФРГ), а затем в США была обнаружена антиандрогенная активность ципротерона цетата. Данное средство более широко известно под названием «андрокур». Из других стероидных соединений, обладающих антиандрогенной активностью и успешно применявшихся для лечения рака предстательной железы, необходимо упомянуть хлормадиноацетат, мегестролацетат, спиронолактон. Эти препараты, в особенности мегестролацетат

и хлормадиноацетат, действуют в нескольких направлениях. Они угнетают гонадотропную функцию гипофиза, снижают содержание Те в крови и вмешиваются в реализацию биологического действия мужского полового гормона на клеточном уровне, конкурируя с рецепторами андрогенов и уменьшая образование 5 α -ДГТ. Они реже, чем эстрогены, вызывают гинекомастию, но могут оказывать другие побочные эффекты. В частности, сердечно-сосудистые осложнения и гепатотоксичность при лечении хлормадиноацетатом встречаются столь же часто, как и при лечении эстрогенами (Neri R.O., 1982).

Механизм действия. Антиандроген конкурирует с ДГТ за рецептор. Комплекс антиандроген—рецептор не способен специфично связываться с хроматином и инициировать синтез специфичных андрогензависимых белков в клетке. Среди антиандрогенов выделяют вещества с чистым, или истинным, антиандрогенным эффектом (они обладают только способностью блокировать рецепторы андрогенов) и вещества с двойным действием (обладают, наряду со способностью блокировать андрогенные рецепторы, прогестагенной и антигонадотропной активностью).

«Чистые» антиандрогены нестероидные — бикюлатамид (касодекс), флутамид, анандрон. Они блокируют РА как в простате, так и в гипоталамусе. В связи с этим происходит стимуляция оси гипоталамус—гипофиз—семенники и, как следствие, гиперплазия клеток Лейдига. У мужчин при этом повышается уровень Те и эстрадиола в крови. Эстрадиол образуется из Те путем ароматизации и вызывает гинекомастию. Поскольку чистые антиандрогены ингибируют андрогенные рецепторы по конкурентному механизму, повышение уровня эндогенного Те со временем может полностью или частично снизить их антиандрогенный эффект. Поэтому с помощью чистых антиандрогенов нельзя достичь полной нейтрализации трофического действия эндогенных андрогенов на простату. Однако механизмы действия каждого из нестероидных антиандрогенов значительно отличаются друг от друга и являются, по-видимому, более сложными, чем достижение лишь блокады андрогенного эффекта. Значительное преимущество нестероидных антиандрогенов, в частности перед эстрогенотерапией, — низкая кардиотоксичность, однако этот препарат имеет свои побочные действия. Наиболее частым осложнением лечения являются гастроинтестинальные дисфункции, диарея, тошнота, анорексия, которые приводят к отмене терапии в 10–20% случаев. Кроме того, сообщается о достаточно высокой гепатотоксичности, повышении трансаминаз, а также смертельных случаях лекарственного гепатита на фоне лечения флутамидом (Wysowski D.K., 1993).

Антиандрогены двойного действия (ципротерона ацетат), кроме антиандрогенных свойств, обладают антигонадотропной активностью. По сравнению с чистыми антиандрогенами ципротерона ацетат одновременно снижает концентрацию андрогенов в крови и ингибирует действие андрогенов на уровне рецепторов простаты. В результате этого он дает эффекты, сравнимые с хирургической кастрацией. Благодаря гестагенной активности ципротерон не вызывает приливов жара в отличие от чистых антиандрогенов и аналогов гонадолиберина.

Ципротерон по химическому составу сходен с природными андрогенами, обладает способностью конкурентного связывания с тканевыми рецепторами андрогенов в органах-мишенях. Угнетает секрецию гипофизом гонадотропного гормона (центральное действие) и тормозит овуляцию, что обуславливает его контрацептивный эффект.

Финастерид (проскар) — специфический ингибитор 5 α -редуктазы, превращающий Те в 5 α -ДГТ. Прием этого препарата приводит к уменьшению размеров увеличенной предстательной железы, что сопровождается улучшением оттока мочи. Назначают при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Возможно развитие таких побочных эффектов, как импотенция, снижение либидо, болезненность в сосках, реакции гиперчувствительности. Необходимо принимать с осторожностью при обструктивной уропатии, раке предстательной железы (снижает концентрацию специфического антигена предстательной железы), рекомендовано использование презервативов (финастерид секретируется в сперму).

Глава 13

Биохимическая фармакология лекарственных средств, применяемых при лечении онкологических заболеваний

Химиотерапия злокачественных опухолей — это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.

Первый препарат, примененный для химиотерапии опухолей, изначально не предназначался для этого. Иприт, или «чесночный газ» (β -дихлордиэтилсульфид), использовали в качестве химического оружия в ходе Первой, а затем и Второй мировых войн. В ходе военной операции случайно было обнаружено, что у группы людей, подвергшихся воздействию иприта, снижено содержание лейкоцитов в крови. Было сделано предположение о том, что агент, повреждающий быстро размножающиеся клетки крови, может оказывать сходное воздействие и на опухоли. Оно было проверено в 1940 гг., когда группе пациентов с прогрессирующими лимфомами внутривенно вводили иприт. В ответ наблюдалось значительное, хотя и временное, улучшение состояния больных. С этого времени начались поиски веществ, оказывающих сходный эффект на опухолевые клетки. В результате было разработано множество препаратов, используемых для лекарственной терапии опухолей.

Большинство препаратов, применяемых для химиотерапии, избирательно воздействуют только на активно пролиферирующие клетки (т.е. на клетки, не пребывающие в фазе покоя). Некоторые из этих пре-

препаратов избирательно поражают клетки, находящиеся в определенной фазе клеточного цикла (например, в М- или S-фазе). Понимание того, как действуют эти препараты, позволяет разрабатывать эффективные схемы введения препаратов и комплексные терапии. Используемые в химиотерапии препараты воздействуют на активно пролиферирующие клетки, но при этом они одинаково воздействуют как на клетки нормальных тканей (регенерирующие клетки), так и на опухолевые клетки. Повреждение нормальных клеток приводит к развитию побочных эффектов химиотерапии.

Повышение эффективности химиотерапии опухолей идет по разным направлениям. Главные из них:

- создание новых, более избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов для монокимиотерапии;
- разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полихимиотерапия);
- оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения);
- совершенствование химиотерапии как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей;
- применение других лекарственных средств с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов и др.

Достижения молекулярной биологии, учение об апоптозе, информация о роли онкогенов и супрессоров онкогенов в контроле клеточного цикла открывают перспективы генной терапии рака. В клиническую практику впервые вошли полученные методом генной инженерии моноклональные антитела, обладающие противоопухолевым действием (ритуксимаб, трастузумаб).

С целью снижения токсичности противоопухолевых препаратов применяют другие лекарственные средства, не обладающие противоопухолевой активностью, снимающие побочные эффекты. Типичным примером комбинации типа «цитостатик + антидот» является использование молгрукмастина, фолината кальция и метотрексата. Молгрукмастин защищает нормальные ткани от действия метотрексата, который в этих условиях может применяться в больших дозах.

Важное направление в химиотерапии — биохимическая модификация действия противоопухолевых препаратов, в частности антиметаболитов. Пример такой комбинации «антиметаболит + модификатор его биохимического действия» — сочетание фторопроизводного пиримидина фторурацила с молгрукмастином. Биохимический принцип побуждает включать в комбинации препараты, приводящие к различным биохимическим повреждениям.

Цитокинетический принцип заключается в синхронизации клеточных циклов с помощью одного препарата, например винкристина, губительно действующего на клетки в митозе. Клетки, не убитые препаратом, вступают в новый клеточный цикл синхронно. Когда они находятся в фазе S, назначают специфический для этой фазы препарат, например цитарабин. Цитокинетическим принципом можно объяснить эффективность комбинаций с производными нитрозометилмочевины. Препараты этой группы поражают клетки, находящиеся в фазе G0 (фаза покоя). Однако этот принцип, весьма привлекательный с точки зрения создания рациональных систем комбинированной химиотерапии, практически невозможно использовать для индивидуализации терапевтического режима у отдельного больного, в первую очередь в связи с гетерогенностью клеточного состава опухоли.

13.1. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых средств

Противоопухолевые средства, способные уничтожать опухолевые клетки (цитотоксический эффект) или угнетать их пролиферативную активность (цитостатический эффект), можно разделить по происхождению на синтетические и природные.

К синтетическим относятся алкилирующие агенты и антиметаболиты, различающиеся между собой по механизму действия.

К продуктам природного происхождения причисляют антибиотики, вещества растительного происхождения, ферменты и гормоны.

Следует отметить, что такая классификация условна. Так, некоторые препараты, отнесенные к гормонам, на самом деле их синтетические аналоги; механизм действия отдельных антибиотиков похож на таковой алкилирующих агентов и др.

Противоопухолевым действием обладают также некоторые препараты группы иммуномодуляторов и модификаторов биологических реакций, которым в связи с их особенностями посвящен специальный раздел. В табл.13.1 представлены данные об основных группах современных противоопухолевых препаратах в зависимости от их механизма действия.

Таблица 13.1

Основные противоопухолевые препараты

I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)	
1. Хлорэтиламины	Хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, ифосфамид

I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)	
2. Эфиры дисульфоновых кислот	Бусульфан
3. Производные нитрозомочевины	Кармустин, ломустин, арабинопиранозилметилмочевина
4. Метилирующие агенты (триазины)	Дакарбазин
5. Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин
II. Антиметаболиты	
1. Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат
2. Антагонисты пиримидина	Фторурацил, цитарабин, ралтитрексед
3. Антагонисты пурина	Меркаптопурин, тиогуанин, флударабин
III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты	
1. Актиномицины	Дактиномицин
2. Антрациклины	Доксорубин, эпирубин, идарубин
3. Антрацендионы	Митоксантрон
4. Флеомицины	Блеомицин
5. Прочие антибиотики	Митомицин
IV. Препараты растительного происхождения	
1. Ингибиторы митоза Винкаалкалоиды Таксаны	Винбластин, винкристин, винорелбин Паклитаксел, доцетаксел
2. Ингибиторы топоизомераз ДНК Ингибиторы топоизомеразы I Ингибиторы топоизомеразы II	Иринотекан, топотекан Этопозид, тенипозид
V. Ферментные препараты	
	Аспарагиназа
VI. Гормоны и антигормоны	
1. Гестагены	Медروксипрогестерона ацетат
2. Антиэстрогены	Тамоксифен, торемифен
3. Антиандрогены	Флутамид, ципротерона ацетат, финастерид
4. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	Гозерелин, лейпрорелин
5. Ингибиторы ароматазы	Анастрозол, летрозол, экземестан
9. Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин)
VII. Гормоноцитостатики	
	Эстрамустин
VIII. Другие цитостатические средства	
1. Моноклональные антитела (MoAb)	Алемтузумаб, ритуксимаб, трастузумаб
2. Дифференцирующие агенты	Третиноин
3. Иммуномодуляторы экзогенного происхождения	
4. Ингибиторы тирозинкиназы	Сорафениб, иматиниб

13.1.1. Соединения алкилирующего действия

Так называемые *алкилаторы* составляют наиболее обширную группу противоопухолевых препаратов, имеющих в молекуле хлорэтиламинные, эпоксидные, этилениминные группы или остатки метансульфоновой кислоты. К алкилирующим агентам относят также производные нитрозомочевины и комплексные соединения платины.

Биологическое действие препаратов этой группы определяется тем, что они присоединяются ко многим веществам путем реакции алкилирования, т.е. замещения атома водорода какого-либо соединения на алкильную группу. Алкилированию подвергаются многие органические соединения, включая макромолекулы, но определяющим считается взаимодействие с ДНК. В результате нарушения репликации ДНК возникают мутации и гибель клетки. Соответственно, алкилаторы обладают не только противоопухолевым, но и мутагенным и тератогенным действием.

В связи с тем что они взаимодействуют со сформированными ДНК, РНК и белками, алкилирующие агенты не обладают фазоспецифичностью, и действие некоторых из них не зависит от клеточного цикла.

При использовании в качестве носителя алкилирующих групп различных соединений удастся изменить их свойства, что является основой поиска новых, более совершенных препаратов этой группы.

13.1.2. Антиметаболиты

Противоопухолевая активность антиметаболитов основана на структурном или функциональном подобии их метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот. В результате нераспознавания и включения в обмен опухолевой клетки, антиметаболиты либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в нуклеиновые кислоты, нарушая их код, что ведет к гибели клеток. В связи с тем что точкой приложения антиметаболитов является синтез ДНК, они наиболее активны в быстрорастущих клетках и большей частью являются фазовоспецифичными препаратами.

Антагонисты фолиевой кислоты, в частности наиболее популярный препарат этой группы *метотрексат*, ингибируют фермент дигидрофолат-редуктазу, образуя с ней прочный комплекс, и тем самым блокируют образование из тетрагидрофолиевой кислоты формилтетрагидрофолиевой кислоты и других производных фолиевой

кислоты — необходимых участников синтеза пуринов, или тимидиновой кислоты, метионина, серина и гистидина.

Характерная особенность других антиметаболитов — аналогов пуринов и пиримидинов — состоит в том, что они под действием ферментов должны пройти «летальный синтез» и превратиться в биологически активные нуклеотиды, ингибиторы ферментов.

Аналоги пиримидина ингибируют ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, и могут включаться в ДНК и РНК.

Ралтитрексед является хиназолиновым производным, аналогом тетрагидрофолатного кофактора. Это прямой ингибитор тимидилатсинтетазы. Кроме того, торможение тимидилатсинтетазы осуществляется продуктами метаболизма томудекса после полиглутамации. Ни ралтитрексед, ни его метаболиты не инкорпорируются в нуклеиновые кислоты. Препарат активен при колоректальном раке, резистентном к 5-фторурацилу, а также при раке молочной железы.

Среди аналогов дезоксицитидина практическое применение в онкологии получил **цитарабин**. Новый препарат этой группы **гемцитабин** представляет собой 2,2-дифтордезоксицитидин.

В процессе метаболизма он подвергается трехэтапному фосфорилированию. Основной его метаболит — гемцитабин трифосфат включается в концевые участки ДНК, нарушая репликацию и восстановление, подавляя активность ДНК-полимераз. Другие метаболиты гемцитабина на разных этапах также оказывают цитотоксический эффект (так называемый феномен самопотенцирования). Гемцитабин привлекает внимание клиницистов противоопухолевой активностью при ряде солидных опухолей (рак легких, поджелудочной железы, мочевого пузыря).

Антагонисты пуринов нарушают синтез ДНК и РНК за счет изменения обмена пуринов. **Меркаптопурин** и **6-тиогуанин** являются аналогами пуринов и отличаются от естественных (гипоксантин и гуанин) тем, что атом кислорода заменен на серу. Метаболизируются в организме до 6-тиомочевой кислоты и неорганического сульфата. Эти препараты используются при лечении лейкозов и неходжкинских лимфом, основное побочное действие их — угнетение костномозгового кроветворения и поражение слизистой ЖКТ и ротовой полости.

Новые препараты этой группы **пентостатин**, **кладрибин**, **флударабин** также обладают противоопухолевой активностью при гемобластозах.

Среди противоопухолевых препаратов природного происхождения — противоопухолевые антибиотики, вещества растительного происхождения, ферменты.

13.1.3. Противоопухолевые антибиотики

Противоопухолевые антибиотики подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуя на уровне ДНК-матрицы. Дактиномицин (продукт жизнедеятельности актиномицет *Str. parvullus* и др.), доксорубицин (антрациклиновый антибиотик из гриба *Streptomyces peucetius* var. *caesius*) образуют с ДНК комплексы, препятствующие продвижению ферментов вдоль ДНК-матрицы. Блеомицин (*Str. verticillus*) вызывает одиночные разрывы ДНК, митомицин по механизму действия близок к алкиляторам, вызывая связывание и повреждение ДНК.

Из актиномицинов практическое применение находит актиномицин Д, или **дактиномицин**. Дактиномицин применяют при хориокарциноме, опухоли Вильмса и в комбинации с другими препаратами при ряде других опухолей.

Наибольшее применение в клинике получили **антрациклиновые антибиотики**. Механизм их действия сводится к интеркаляции и ковалентному связыванию ДНК, торможению топоизомеразы II, формированию свободных радикалов. Антрациклиновые антибиотики быстро исчезают из крови, но выделяются сравнительно медленно с мочой (20%) и калом (10%) в течение 2 сут. Препараты этой группы — **доксорубицин (адриамицин), карминомицин, фарморубицин (эпирубицин)** — применяют при гемобластозах и солидных опухолях. Наибольшее практическое применение в связи с широким спектром противоопухолевого действия получил доксорубицин, активный при раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, остеогенных саркомах, саркомах мягких тканей и гемобластозах.

К группе антрациклиновых антибиотиков относится также **идарубицин**, активный при острых лейкозах.

Близки к антрациклинам синтетические препараты группы **антрацендионов и антрапиразолов**. Практическое применение получил **митоксантрон**, эффективность которого при раке молочной железы близка к эффективности доксорубицина при меньшей токсичности. Митоксантрон встраивается между парами оснований ДНК, ингибирует синтез РНК и митоз (преимущественно в поздней стадии S-фазы). Действует как на пролиферирующие, так и на непролиферирующие клетки. Наиболее высокие концентрации препарата создаются в щитовидной железе, легких, печени, сердце и эритроцитах. Дозозависимо и необратимо (при продолжительном лечении) угнетает функции половых желез, вызывая аменорею или азооспермию. Кроме того, длительное применение может способствовать развитию вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект). Экскретируется

через гепатобилиарную систему (25% дозы обнаруживается в кале через 5 дней после в/в введения) и почки. Выведение почками лимитировано: только 6–11% дозы появляется в моче через 5 дней приема (65% — неизмененный препарат, 35% — 2 неактивных кислых метаболита и их глюкурониды). Большая часть препарата активно связывается в тканях и высвобождается постепенно, обуславливая тенденцию к кумуляции. Митоксантрон практически не удаляется при гемодиализе или перитонеальном диализе.

К антибиотикам группы флеомицинов относится *блеомицин*, который в тканях подвергается ферментной инактивации, причем активность инактивирующего фермента в коже и легких ниже, чем в других органах. Блеомицин активен при плоскоклеточном раке различных локализаций и лимфогранулематозе; он используется в комбинированной химиотерапии опухолей яичка и гемобластозов, особенно в связи с тем что не оказывает побочного действия на кроветворение. Блеомицин подавляет синтез нуклеиновых кислот (преимущественно ДНК) и белка. Взаимодействие с ДНК сопровождается индукцией лабильности ее молекулы, разрывом одной или обеих цепей с последующим образованием свободных радикалов. Фрагментация ДНК предположительно является следствием окисления комплекса ДНК–блеомицин–Fe (II) и причиной хромосомных aberrаций. Активен в отношении клеток, находящихся как в митотическом цикле, так и вне его, но проявляет большую активность в фазе G2. Отмечаются такие побочные эффекты, как гипертермия, дерматиты, стоматит, алоpecia. Наиболее серьезным осложнением является развитие пульмонита, часто без повышения температуры, завершающегося фиброзом.

13.1.4. Противоопухолевые препараты растительного происхождения

Среди противоопухолевых препаратов растительного происхождения наибольший практический интерес представляют винкаалкалоиды (винбластин, винкристин и винорелбин), содержащиеся в растениях барвинок розовый (*Vinca rosea*) и катарантус розовый (*Catharanthus roseus*), таксаны (паклитаксел, полученный из тихоокеанского тисса *Taxus brevifolia*, и доцетаксел, синтезированный с использованием алкалоида баккатина, полученного из европейского тисса *Taxus baccata*), камптотецины (иринотекан и топотекан), впервые полученные из растения *Camptotheca acuminata*, подофиллотоксины (этопозид и тенипозид), синтетические производные подофиллотоксинов, выделяемых из *Podophyllum peltatum*.

По механизму действия их разделяют на:

- препараты, точкой приложения которых являются микротрубочки митотического аппарата клетки (винкаалкалоиды и таксаны);
- ингибиторы топоизомераз ДНК — ингибиторы топоизомеразы I (камптотецины) и ингибиторы топоизомеразы II (подофиллотоксины).

Винкаалкалоиды имеют минимальные отличия в химической структуре, сходный механизм действия, но отличаются спектром противоопухолевого действия и побочными эффектами. Механизм действия этих препаратов сводится к денатурации тубулина — белка, который входит в состав микротрубочек митотического веретена и ряда поверхностных антигенов лимфоцитов. Взаимодействие винкаалкалоидов с тубулином вызывает деполаризацию последнего, приводит к остановке митоза и нарушению клеточноспецифических функций лимфоцитов.

Винбластин применяют при лимфогранулематозе, лимфосаркомах, опухолях яичка, хориокарциноме матки, нейробластоме. Винбластин обратимо блокирует митотическое деление клеток в метафазе клеточного цикла. Механизм действия связан с влиянием на метаболизм аминокислот, в частности на уровне включения глутаминовой кислоты в цикл Кребса и превращения в мочевины. В опухолевых клетках препарат селективно угнетает синтез ДНК и РНК посредством торможения фермента РНК-полимеразы.

Винкристин широко используют в комбинированной химиотерапии гемобластозов, рака молочной железы, легкого и других злокачественных опухолей.

Таксаны, так же как и винкаалкалоиды, являются антимитогенами, однако механизм их действия на микротрубочковый аппарат клетки отличен. Таксаны стимулируют полимеризацию клеточного белка тубулина и препятствуют его деполимеризации, сдвигая равновесие в сторону образования избытка дефектных микротрубочек, индуцируют аномальное расположение микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза, что приводит к нарушению процесса формирования клеточного веретена и задержке клеток в G2- и M-фазах митоза. Блокируется процесс деления клетки и повреждается ее цитоскелет, что приводит к нарушению подвижности, внутриклеточного транспорта и передачи трансмембранных сигналов.

Открытые в 1970-х гг. ферменты топоизомеразы I и топоизомеразы II, контролирующие репликацию и транскрипцию ДНК, стали новой мишенью противоопухолевой лекарственной терапии.

Ингибиторами топоизомеразы I являются дериваты камптотецина — *иринотекан* и *топотекан*. Первый из этих препаратов привлек внимание противоопухолевой активностью при колоректальном раке, второй — активностью при резистентном к производным платины раке яичников. Иринотекан — специфический ингибитор топоизомеразы I, действующий преимущественно в S-фазе клеточного цикла. В организме метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и его метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует процессу репликации. Обладает антихолинэстеразной активностью. Топотекан ингибирует топоизомеразу I, связывается с комплексом топоизомеразы-ДНК и препятствует респирализации.

Ингибиторами топоизомеразы II являются производные подофиллотоксинов тенипозид и этопозид. Для них характерно блокирование клеток в фазе G₂, т.е. торможение их вступления в митоз. *Этопозид* хорошо всасывается при приеме внутрь, оба препарата выделяются преимущественно с мочой. Этопозид оказывает фазоспецифичное цитотоксическое действие (влияет на клетки в позднюю S и G₂ фазы клеточного цикла). Действие на клетки дозозависимое. В высоких концентрациях вызывает лизис клеток, входящих в стадию митоза. В низких концентрациях препарат тормозит вступление клеток в профазу митоза. Превалирующим макромолекулярным эффектом этопозиды является влияние на ДНК: он ингибирует активность топоизомеразы II, воздействуя на пространственную структуру фермента и тем самым нарушая процесс репликации ДНК, тормозит клеточный цикл, задерживает пролиферацию клеток. Этопозид может подавлять транспорт нуклеотидов, препятствуя таким образом синтезу и восстановлению ДНК.

Тенипозид проникает через гематоэнцефалический барьер и показан при опухолях мозга, а также при гематосаркомах, раке мочевого пузыря, яичников. Этопозид применяется при раке легкого, неходжкинских лимфомах, остром миелолейкозе, опухолях яичка. Основные побочные эффекты: гематотоксичность, желудочно-кишечная токсичность, алопеция, периферические нейропатии.

13.1.5. Ферменты

Поиск ферментов, воздействующих на опухолевую клетку, привел к созданию препарата *аспарагиназа*, используемой при лейкозах. Клетки отдельных опухолей не синтезируют аспарагин, а используют аспарагин, имеющийся в крови и лимфе. Аспарагиназа

катализирует гидролиз аспарагина, что приводит к нарушению биосинтеза белков, в первую очередь в быстроделяющихся лейкозных клетках. Препарат значительно уменьшает число опухолевых клеток в периферической крови и костном мозге. Однако и некоторые нормальные клетки не могут синтезировать аспарагин (например лимфоциты).

Концентрация аспарагина в крови после в/в введения препарата снижается в среднем через 18 ч. При ежедневном применении поддерживается постоянный уровень аспарагиназы в крови, причем после окончания инъекций измеримая активность фермента определяется в течение 10 дней. При приеме внутрь аспарагиназа теряет активность.

13.1.6. Гормоны и антагонисты гормонов (антигормоны)

Гормоны и антигормоны, обладающие противоопухолевой активностью и используемые в онкологической клинике, включают ряд стероидных гормонов и их синтетических производных, а также нестероидные синтетические соединения со стероидным и стероид-антагонистическим действием, аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза, а также тиреоидные гормоны и аналоги соматостатина. Механизм действия препаратов этой группы сложен и связан как с их способностью изменять гормональные соотношения в организме, так и с возможностью непосредственно влиять на опухолевые клетки. Наличие специфических рецепторов гормонов в опухолевых клетках лежит в основе их чувствительности к препаратам этой группы. Действие антагонистов гормонов определяется их конкуренцией с соответствующими гормонами на уровне клеточных рецепторов.

Задача гормональной терапии гормонозависимых опухолей — подавить продукцию гипофизарных и тканевых гормонов-стимуляторов роста опухолевых клеток и блокировать передачу сигналов, способствующих прогрессии последних.

Стероидные гормоны образуют комплексы с белковыми молекулами рецепторов, проникают в ядра клеток, связываются с хроматином и нарушают синтез нуклеиновых кислот в клетках-мишенях (клетках, чувствительных к данному гормону); в определенных дозах они угнетают пролиферативные процессы в молочной железе (антиэстрогены), предстательной железе (антиандрогены), эндометрии (гестагены).

Возможны также стимуляция или торможение аутокринных и паракринных факторов роста. Эффект гормонотерапии может осуществ-

вляться также с помощью непрямого воздействия на гипоталамус и продуцируемые им гормоны, регулирующие продукцию гормонов гипофиза. В конечном счете мишенью гормонотерапии является опухолевая клетка, сохранившая некоторую способность отвечать на прямые или опосредованные гормональные воздействия.

Механизм действия **прогестинов**, или **гестагенов**, связывают с их влиянием на уровне рецепторов клетки, содействующим дифференцировке. Применяют при раке эндометрия и при раке молочной железы.

К **антиандрогенам** относят ряд соединений стероидной и нестероидной структур, способных подавлять физиологическую активность эндогенных андрогенов. Их действие связано с конкурентным блокированием рецепторов андрогенов в тканях-мишенях, биосинтез и секрецию андрогенов они не нарушают. Антиандрогенное действие свойственно в той или иной степени ряду эндогенных стероидных соединений, в том числе прогестинам, эстрогенам и их синтетическим производным, а также некоторым производным самих андрогенов. Из стероидных антиандрогенов наиболее известен **ципротерона ацетат**. В 1970-х гг. появились сообщения о высокой антиандрогенной активности нестероидных соединений — **производных карбоксианилида** (флутамид и др.). Антиандрогены применяют в основном при раке предстательной железы.

Среди антиандрогенов выделяют вещества, которые только блокируют андрогенные рецепторы (так называемые чистые андрогены) — бикалутамид и флутамид, а также вещества, которые, кроме способности блокировать рецепторы, имеют гонадотропную активность (так называемые антиандрогены двойного действия), — ципротерона ацетат.

Ципротерон обладает более выраженным андрогенным действием, так как помимо блокирования действия дигидротестостерона на уровне рецепторов подавляет высвобождение гонадотропинов и, следовательно, синтез андрогенов. Одновременно с тестостероном в крови снижается содержание ЛГ и ФСГ.

Особым видом антиандрогенной активности обладают **соединения, ингибирующие 5 α -редуктазу** — внутриклеточный фермент предстательной железы, способствующий превращению тестостерона в более активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ). Одним из ингибиторов 5 α -редуктазы является **финастерид**, применяющийся при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Обычно антиандрогены применяются в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). При применении агонистов ГРГ развиваются побочные эффекты, которые можно контролировать

при помощи антиандрогенов. Использование комбинаций препаратов этих двух групп позволило повысить выживаемость пациентов с раком простаты.

Антиэстрогены блокируют рецепторы эстрогенов. Комплекс рецептор–гормон контролирует промоторный участок гена, от которого зависит рост клетки. Препараты этой группы **тамоксифен** и **торемифен** (фарестон) являются первой линией гормонотерапии при раке молочной железы. Торемифен конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами и препятствует образованию эстроген-рецепторного комплекса, ингибирует стимулируемый эстрогенами синтез ДНК и подавляет деление клеток.

Тамоксифен является эталонным препаратом для лечения рака молочной железы (особенно у женщин в менопаузе). Кроме основного показания (рак молочной железы у женщин), тамоксифен применяют при лечении рака грудной железы у мужчин, рака эндометрия, рака предстательной железы, опухолей гипофиза и др.

Ингибиторы ароматазы начали применять в онкологической практике в 1970–1980-х гг. Ароматаза — цитохром-Р450-зависимый фермент, отвечающий за превращение синтезирующихся в коре надпочечников андрогенов в эстрогены. Ароматаза присутствует в различных тканях и органах, включая яичники, жировую ткань, скелетные мышцы, печень, а также ткань опухоли молочной железы. У женщин в пременопаузе основным источником циркулирующих эстрогенов являются яичники, тогда как в постменопаузе эстрогены образуются главным образом вне яичников. Ингибирование ароматазы приводит к уменьшению образования эстрогенов у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Однако в пременопаузе снижение биосинтеза эстрогенов компенсируется усилением синтеза гонадотропинов по принципу обратной связи — снижение синтеза эстрогенов в яичниках стимулирует выработку гипофизом гонадотропинов, которые в свою очередь усиливают синтез андростендиона, и уровень эстрогенов вновь повышается. В связи с этим ингибиторы ароматазы неэффективны у женщин в пременопаузе. В постменопаузе, когда яичники перестают функционировать, связь гипоталамус–гипофиз–надпочечники разобщена, и ингибирование ароматазы приводит к значительному подавлению биосинтеза эстрогенов в периферических тканях, а также в ткани опухоли молочной железы (рис. 13.1).

Первым и фактически единственным представителем ингибиторов ароматазы I поколения является **аминоглутетимид** — неселективный ингибитор ароматазы. Поскольку аминоклутетимид ингибиру-



Рис. 13.1. Мишени ингибиторов ароматазы

ет целый ряд ферментов, участвующих в стероидогенезе (подавляет секрецию надпочечниками глюкокортикоидов), при его применении необходимо следить за функциональным состоянием коры надпочечников (может развиваться ее гипофункция).

Поиски новых средств, обладающих большей селективностью, лучшей переносимостью и более удобным режимом дозирования, привели к появлению ингибиторов ароматазы II и III поколений. К настоящему времени созданы новые нестероидные (*летрозол, анастрозол* и др.) и стероидные (*экземестан*) соединения этой группы, необратимо связывающиеся с активным центром ароматазы.

Основным показанием для применения ингибиторов ароматаз является рак молочной железы у женщин в постменопаузе, в том числе при резистентности к терапии антиэстрогенами.

Аналоги релизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофи- за подавляют продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофиза, соответственно ингибируя продукцию тестостерона либо эстрогенов гонадами. При продолжительном систе-

матическом приеме (или как депо-формы) эти лекарственные средства вызывают сначала стимулирующий эффект (проявляется некоторым повышением содержания тестостерона в крови у мужчин и эстрогенов у женщин), затем (примерно через 3 нед приема) подавляют высвобождение ЛГ и ФСГ, снижают тестикулярный синтез андрогенов и соответственно содержание половых гормонов в крови, вплоть до полного их отсутствия. Эффект является обратимым и после окончания приема препаратов содержание тестостерона и эстрогенов в крови восстанавливается.

Агонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона применяют при раке предстательной железы, молочной железы, эндометриозе, при фиброме матки.

Следует отметить, что применение стероидных гормонов (эстрогенов и андрогенов) при раке молочной железы и раке предстательной железы практически уступило место использованию антигормонов (антиэстрогенов и антиандрогенов), ингибиторов ароматазы и суперагонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза. Эти препараты, не имея побочных эффектов типа выраженной феминизации или вирилизации, обладают не меньшей эффективностью, особенно у больных с положительными рецепторами стероидных гормонов.

Особую группу составляют **гормоноцитостатики** — препараты, обладающие цитостатическим и гормональным действием, такие как **эстрамустин (эстрацит)**. Эстрамустин применяют для лечения рака предстательной железы. Проникая внутрь клеточного ядра, он избирательно ингибирует процессы митотического деления; кроме того, воздействуя на переднюю долю гипофиза эстрацит, уменьшает продукцию гонадотропных гормонов, снижая уровень тестостерона в крови.

13.1.7. Модификаторы биологических реакций и иммунотерапия опухолей

Модификаторами биологических реакций (МБР) называются агенты, обладающие способностью изменять биологическую реакцию организма-носителя на опухоль таким образом, что это оказывает благоприятный терапевтический эффект.

Это воздействие может определяться:

- повышением иммунной защиты путем применения агентов природного происхождения, их синтетических дериватов или аналогов в качестве эффекторов или медиаторов ответа на опухоль;

- усилением противоопухолевого иммунитета путем повышения или восстановления эффекторного механизма либо путем подавления тех компонентов реакции организма на опухоль, которые могут снижать противоопухолевое действие;
- усилением прямого противоопухолевого ответа путем модификации опухолевых клеток или антигенов опухолевых клеток, что может стимулировать индивидуальный иммунный противоопухолевый ответ организма;
- снижением трансформации и/или усилением дифференцировки (созреванием опухолевых клеток);
- повышением способности нормальных клеток организма переносить повреждающее действие цитостатических воздействий в процессе противоопухолевой терапии;
- модификацией других биологических аспектов взаимоотношений организма-носителя и опухоли, например торможением процесса метастазирования и неоангиогенеза.

Среди модификаторов биологических реакций наиболее изучены и получили клиническое применение иммуномодуляторы, к которым относят цитокины (интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы), моноклональные антитела, дифференцирующие агенты, антиангиогенезные факторы.

Модификаторами биологических реакций в широком смысле являются все вещества как природного, так и синтетического происхождения, оказывающие противоопухолевый эффект опосредованно путем влияния на организм носителя опухоли. Однако исследования последних лет позволили понять ряд особенностей механизма противоопухолевого иммунитета, в частности оценить значение цитокинов.

Цитокины — биологически активные вещества пептидной природы, вырабатываемые клетками иммунной системы и являющиеся одновременно и продуктами жизнедеятельности этой системы, и ее основными регуляторами.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) — это цитокины, необходимые для прогрессии от полипотентной стволовой клетки до зрелых дифференцированных клеток крови, обладающие также способностью влиять на функцию последних.

С момента открытия (1983–1985) этих гемопоэтических факторов роста непрерывно изучали их структуру, функции, возможность получения в достаточных количествах для клинического изучения.

Семь гемопоэтических факторов роста не только изучены достаточно подробно, но и исследованы с точки зрения возможности их клинического применения. Известна их структура, найдены рецепторы на

поверхности клеток-мишеней, специфические для каждого фактора, известна локализация кодирующих их генов. Эти колониестимулирующие факторы теперь получают методами биотехнологии и активно изучаются в клинике.

К ним относятся:

- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), стимулирующий продукцию нейтрофилов;
- гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), стимулирующий продукцию гранулоцитов и макрофагов, макрофагальный КСФ (М-КСФ), стимулирующий продукцию моноцитов;
- интерлейкин-3 (IL-3) и интерлейкин-11 (IL-11), обладающие способностью влиять на клетки-предшественники белой, красной крови и мегакариоцитов;
- эритропоэтин (ЭПО), влияющий на клетки-предшественники эритроцитов и мегакариоцитов;
- тромбопоэтин, стимулирующий развитие мегакариоцитов.

Два из них — *ГМ-КСФ*, выпускаемый под названием Лейкомакс, и *Г-КСФ*, выпускаемый в негликозилированной (Нейпоген или Филгратим) и гликозилированной (Граноцит или Леногратим) формах, широко используют в клинике для борьбы с нейтропенией, а также с целью предупреждения миелосупрессии при интенсификации химиотерапии.

Применение этих препаратов позволяет уменьшить число опасных для жизни инфекционных осложнений, которые развиваются у больных с нейтропенией.

Молграмостим — рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (рч ГМ-КСФ), представляющий собой водорастворимый негликозилированный белок, содержащий изолейцин в положении 100. Обладает способностью стимулировать пролиферацию и активацию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов. Применяется у больных, получающих миелосупрессивную противоопухолевую химиотерапию, особенно в случае интенсификации лечения для уменьшения степени нейтропении и снижения риска инфекционных осложнений, а также у больных с другими состояниями недостаточности костного мозга (миелодиспластические синдромы, апластическая анемия), при пересадках аутологичного или сингенного костного мозга для ускорения восстановления миелоидного кроветворения, при лейкопениях, вызванных инфекциями (включая ВИЧ-инфекцию).

Наиболее часто отмечающиеся побочные эффекты — подъем температуры, тошнота, одышка, понос, высыпания, судороги, реакции в

месте инъекции (при подкожном введении), рвота, чувство усталости, анорексия, мышечно-скелетные боли и астенические явления.

Ленограстим — высокоочищенный рекомбинантный протеин (рч Г-КСФ), регулирующий механизм пролиферации дифференцировки и активности клеток крови нейтрофильного ряда, увеличивая количество нейтрофилов в периферической крови и повышая их способность к фагоцитозу и миграции. Применяется для профилактики и лечения нейтропении у больных, получающих миелосупрессивную цитостатическую терапию по поводу немиелоидных злокачественных опухолей при трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток, а также у больных с врожденными и приобретенными аплазиями костного мозга и ВИЧ-инфекцией. При химиотерапии граноцит применяют через сутки после окончания курса лечения и вводят подкожно ежедневно до достижения стабильного уровня нейтрофилов в периферической крови. При трансплантации костного мозга вводят внутривенно в течение 30 мин ежедневно до стабильной нормализации содержания количества нейтрофилов в периферической крови. Побочные эффекты — мышечные и костные боли, лейкоцитоз, тромбоцитопения, боль в месте введения.

Американское общество клинической онкологии следующим образом формулирует общие показания к применению ленограстима и молграмостима:

- 1) для уменьшения возможности развития нейтропении при проведении первого цикла химиотерапии, если риск возникновения этого осложнения выше или равен 40% (первичная профилактика);
- 2) при проведении повторных циклов химиотерапии, если предыдущий цикл осложнился фебрильной нейтропенией, а снижение дозы цитостатиков нежелательно (вторичная профилактика);
- 3) при высокодозной химиотерапии под защитой трансплантацией стволовыми клетками периферической крови или аутотрансплантацией костного мозга;
- 4) реже при лечении развившейся фебрильной нейтропении, обычно при угрожающей жизни инфекции или при необходимости проведения длительной терапии антибиотиками и противогрибковыми препаратами.

Эпоэтин — рекомбинантный человеческий эритропоэтин, способствующий образованию эритроцитов из стволовых клеток. В онкологической практике используют в основном при анемиях, осложняющих химиотерапию немиелоидных злокачественных новообразований, в частности при длительном применении производных платины, а также при анемиях, осложняющих течение опухолевого

заболевания и у ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение зидовудином.

Выпускается в виде эритропоэтина- α и эритропоэтина- β .

13.1.8. Моноклональные антитела

В настоящее время используют моноклональные антитела к ассоциированным с опухолью антигенам, дифференцировочным антигенам лейкоцитов и онкогенам. Антитела, связывающиеся с опухолево-ассоциированными антигенами, могут повреждать опухолевые клетки, а также могут быть использованы в качестве направленных носителей токсинов (иммунокины) и радиоизотопов (последнее и для иммунолокализации).

Изучен ряд антигенов поверхности опухолевых клеток, которые могут служить мишенью для применения антител с диагностической и терапевтической целью. Первыми с этой целью в эксперименте были исследованы мышинные антитела, которые, однако, оказалось невозможным использовать в клинике. Создание методом генной инженерии на их основе химерных гуманизированных антител позволило получить препараты, пригодные для клинического применения.

Высокая эффективность моноклональной терапии связана с механизмами действия антител. К основным механизмам цитотоксического действия антител, взаимодействующих с антигенами опухолевых клеток, относятся активация системы комплемента, индукция антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности, индукция апоптоза, блокада рецепторов и прерывание внутриклеточных сигнальных цепей, блокада биоактивных молекул, важных для реализации злокачественного фенотипа, индукция идиотип-антиидиотипического ответа.

Ритуксимаб — гуманизированное (полученное из антител приматов) антитело, реагирующее с CD20 В-клеток; этот препарат используется в клинике при лечении рефрактерной к химиотерапевтическим препаратам В-клеточной неходжкинской лимфомы. Механизм действия ритуксимаба связан с развитием опосредованной антителозависимой клеточной и комплемент-опосредованной цитотоксичности, что вызывает апоптоз в клетках лимфомы и нормальных CD20⁺-лимфоцитах. Происходит снижение уровня циркулирующих CD20⁺ В-лимфоцитов — как лимфомных, так и нормальных. Период низкого уровня нормальных В-лимфоцитов продолжается 3–6 мес. При этом не замечено повышения риска инфекционных осложнений. Возможно, это связано с тем, что уровень иммуноглобулинов в сыво-

ротке не меняется. Ритуксимаб имеет высокую самостоятельную (без химиотерапии) активность в I линии лечения CD20-положительной В-клеточной неходжкинской лимфомы.

В случае фолликулярной лимфомы частота ответа составляет 70–75%, при лимфоме мантийной зоны — 35–40%. Между тем частота полного эффекта составляет 10–40%. С учетом реальной нетоксичности лечения ритуксимаб самостоятельно часто применяется у больных в плохом общем состоянии. В остальных случаях наиболее рациональным является сочетание ритуксимаба и химиотерапии. Рациональные режимы сочетания иммуно- и химиотерапии продолжают изучаться.

Показаниями для назначения ритуксимаба является CD20⁺-неходжкинская лимфома высокой или низкой степени дифференцировки, рефрактерная и рецидивирующая. Ритуксимаб может назначаться вместо химиотерапии (у тяжелых больных) или для поддержания ремиссии после успешной химиотерапии.

Несмотря на значительный самостоятельный успех ритуксимаба, существует проблема ограниченной эффективности терапии у больных с агрессивными формами лимфомы. Половина больных с рецидивирующими лимфомами и 2/3 больных с рецидивирующими агрессивными лимфомами не достигают значительной ремиссии при использовании ритуксимаба. Новые возможности открывает использование радиоиммунотоксинов на основе анти-CD20-антител. Два препарата на основе моноклональных антител к CD20-антигену, меченные радиоактивными изотопами, разрешены к клиническому применению при неходжкинской лимфоме.

Ибритумомаб (зевалин) — конъюгат ритуксимаба с радиоактивным изотопом иттрия-90 (Y90). Показания к использованию зевалина: рецидивирующая и рефрактерная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности, в том числе и при прогрессировании после ритуксимаба.

Бексар (I131 Tositumomab, бексар) — конъюгат мышинового моноклонального анти-CD20-антитела с радиоактивным изотопом йода-131 (I131). Показана высокая эффективность бексара в I линии лечения при неходжкинской CD20⁺-лимфоме.

В настоящее время, несмотря на значительный эффект, считается неэтичным применение радиоизотопных препаратов в I линии. Аргументами являются отсутствие достаточного преимущества в длительности ремиссии по сравнению с неизотопными лекарствами, риск инфекционных и геморрагических осложнений при нейтропениях и тромбоцитопениях IV степени, а также повышенный риск развития других злокачественных опухолей.

Недавно было показано, что герцептин (*трастузумаб*) — гуманизированное моноклональное антитело, имеющее своей мишенью рецептор онкогена HER-2/neu, гиперэкспрессированного в некоторых клетках рака молочной железы, обладает противоопухолевой активностью при этой форме рака и увеличивает эффект применения комбинированной химиотерапии у больных с HER-2/neu⁺ опухолями.

13.1.9. Дифференцирующие агенты

К препаратам, обладающим свойством усиливать дифференцировку клеток, относятся ретиноиды и препараты витамина D.

Третиноин (*all trans retinoic acid*) (рис. 13.2) индуцирует процессы дифференциации и тормозит пролиферацию промиелоцитов, обусловленную нарушением связывания третиноина с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты. Активирует начальное созревание примитивных промиелоцитов, происходящих из лейкоемического клона, и их замещение в костном мозге и периферической крови нормальными поликлоновыми гемопоэтическими клетками, т.е. приводит к ремиссии. Продолжительность ремиссии составляет в среднем 2–4 мес. Используется при лечении острого промиелоцитарного лейкоза.

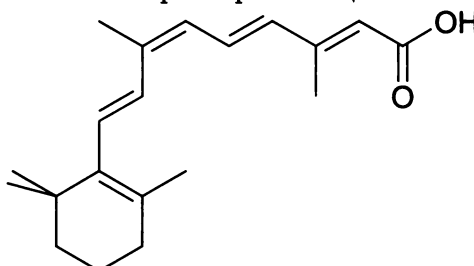


Рис. 13.2. Химическая структура третиноина

13.1.10. Ингибиторы ангиогенеза

Препараты этой группы изучают как потенциально противоопухолевые средства в связи с их способностью нарушать образование новых сосудов в опухоли. Ангиогенез — необходимый этап формирования опухоли, который способствует ее инвазии в окружающие ткани. Новые сосуды необходимы для питания клеток растущей опухоли, а также они являются одним из путей метастазирования. Считается, что если устранить и прекратить формирование новых кровеносных сосудов в опухоли, то она будет неспособна к дальнейшему росту и

распространению. Таким образом, использование ингибиторов ангиогенеза позволяет ограничить размер опухоли или даже вызвать уменьшение ее размеров, а также предотвращает метастазирование опухоли гематогенным путем. В настоящее время в качестве ингибиторов ангиогенеза за рубежом уже используется нексовар.

13.1.11. Другие препараты для терапии опухолей

Для лечения опухолей используют ряд препаратов, которые обычно не воспринимаются как «химиотерапия». В то время как действие препаратов, используемых для химиотерапии, основано на поражении активнопролиферирующих клеток, действие этих других препаратов основано на иных свойствах, отличающих опухолевые клетки от нормальных. Обычно эти препараты вызывают менее серьезные побочные эффекты, чем обычная химиотерапия.

По мере того как исследователи получают новые данные о процессах, происходящих в опухолевых клетках, они разрабатывают препараты, поражающие опухолевые клетки более избирательно, чем стандартные химиотерапевтические препараты. Большинство из них воздействуют на клетки с мутациями в определенных генах или на клетки, экспрессирующие слишком много копий этих генов.

В настоящее время доступны лишь несколько таких препаратов. К ним относятся иматиниб, гефитиниб и эрлотиниб.

Иматиниб (рис. 13.3) представляет собой противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl-тирозинкиназы) — аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, индуцирует их апоптоз. Не обладает селективностью; *in vitro* подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток. Кроме того, иматиниб является селективным блокатором мутантных форм киназных рецепторов KIT и PDGF, экспрессируемых в желудочно-кишечных опухолях. Таким образом, иматиниб применяют для лечения хронических миелолейкозов, а также ряда желудочно-кишечных опухолей.

Гефитиниб (рис. 13.4) — селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях; препарат тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток, повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических

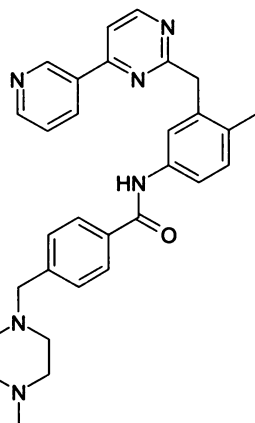


Рис. 13.3. Химическая структура иматиниба

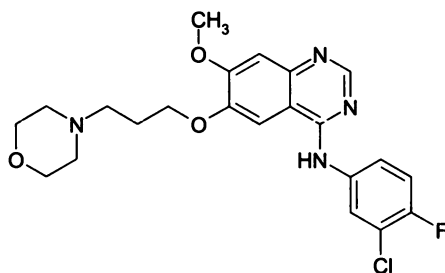


Рис. 13.4. Химическая структура гефитиниба

препаратов, лучевой и гормональной терапии. Гефитиниб применяют для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого, рефрактерного к режимам химиотерапии, содержащим производные платины и доцетаксел. Сходной с гефитинибом структурой и спектром клинической активности обладает препарат эрлотиниб (тарцева).

13.2. Перспективы создания новых противоопухолевых средств

Активные работы последних лет, посвященные переносу результатов фундаментальных исследований по биологии опухолей в клинику (так называемые трансляционные исследования), существенно расширили возможности терапии онкологических больных. Использование

цитокинов (интерлейкинов и интерферонов) с терапевтической целью, применение колониестимулирующих факторов для защиты кроветворения при лечении цитостатиками, введение в практику моноклональных антител и дифференцирующих агентов — это реальные достижения последнего десятилетия. Не потеряло значения использование ряда известных иммуномодуляторов (внутрипузырное введение БЦЖ при раке мочевого пузыря, применение левамизола в комбинированной адъювантной терапии рака толстой кишки). Большие надежды на расширение возможностей иммунотерапии опухолей возлагаются на развитие «генной терапии», построенной на использовании технологии переноса специфических генов, например гена ИЛ-2, либо в клетки организма для улучшения переносимости цитостатиков или усиления противоопухолевого иммунитета, либо в клетки опухоли с целью повышения их чувствительности к цитостатикам, коррекции генных альтераций или усиления их иммуногенности.

В настоящее время в создании так называемых противораковых вакцин на основе генотерапии используют:

- цитокины и их рецепторы;
- опухолево-ассоциированные антигены;
- «суицидные гены»;
- супрессоры иммунокомпетентных клеток;
- чужеродные антигены.

Наиболее оптимистические клинические данные получены с двумя первыми типами вакцин.

Другое перспективное направление в создании противораковых вакцин — использование дендритных клеток, которые презентруют опухолево-ассоциированный антиген иммунокомпетентным клеткам; последние, в свою очередь, направленно уничтожают опухолевые клетки.

Ингибиторы деацетилазы гистонов — новый класс противоопухолевых препаратов, представители которого на данный момент проходят клинические испытания для лечения лейкозов, опухолей молочной и предстательной железы и др. Деацетилаза гистонов (HDAC) — фермент, контролирующий структуру и уровень компактизации ДНК. Активность HDAC связана с модификацией ДНК, приводящей к усилению интенсивности роста и пролиферации опухолевых клеток (рис. 13.5).

Ингибиторы HDAC позволяют клетке запустить экспрессию критических генов, что приводит к апоптозу. Активация апоптоза приводит к угнетению пролиферации опухолевых клеток. Таким образом, ингибиторы HDAC представляют собой не просто цитотоксические

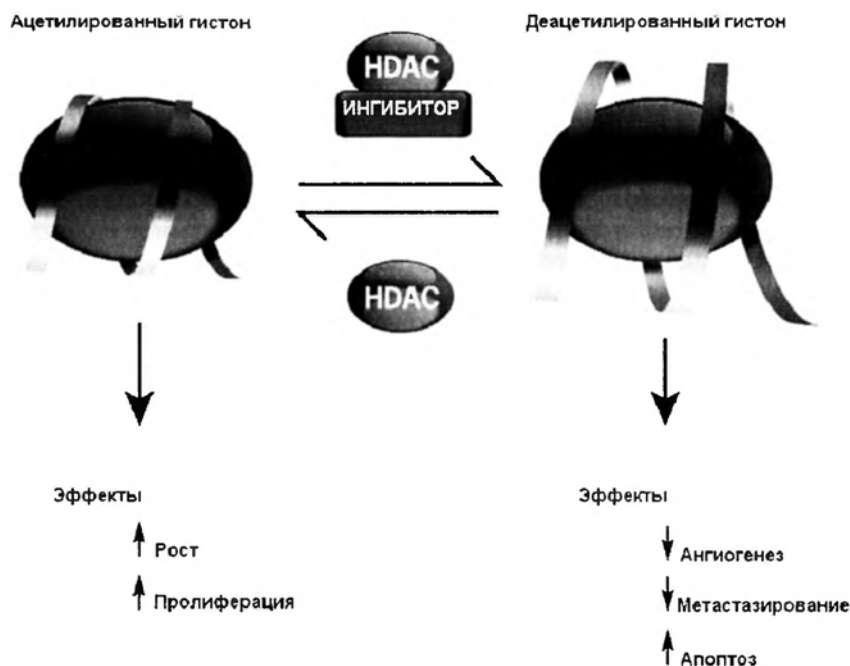


Рис. 13.5. Схема механизма действия ингибиторов HDAC

агенты, убивающие все активно делящиеся клетки, они способны селективно воздействовать исключительно на опухолевые клетки.

13.2.1. Препараты генонаправленного действия (генная терапия)

Среди существующих методов лечения генная терапия считается наиболее перспективной. Она позволяет с высокой избирательностью встраивать в «больные» соматические клетки организма генетические конструкции, способные восстанавливать функции поврежденных генов (позитивная генная терапия) либо, наоборот, блокировать их аномальное действие или гиперэкспрессию (негативная генная терапия).

В зависимости от способа введения больному генетических конструкций различают:

- собственно генную терапию, когда генетические дефекты компенсируют переносом рекомбинантной ДНК в клетки *in vivo*;
- генно-клеточную терапию, при которой осуществляют трансфекцию ДНК *ex vivo* (клетки извлекают из организма, в них

встраивают нужный ген, и после культивирования *in vitro* клетки вновь возвращают реципиенту);

- клеточную терапию, основанную на подсадке больному нормальных клеток, экспрессирующих ген, необходимый для лечения.

Для переноса генов в клетки разработаны различные подходы, а именно трансфекция путем преципитации фосфатом кальция, липофекция, электропорация, микроинъекция, «генное ружье» и др. Пока наиболее эффективной системой переноса рекомбинантной ДНК являются вирусные векторы. С этой целью используют РНК- или ДНК-содержащие вирусы, не способные к репликации в клетках-мишенях. Ретровирусные векторы, в том числе на основе вируса лейкоза мышей Молони и вируса саркомы мышей Харви, были разработаны одними из первых. Поскольку встраивание ретровирусных векторов в клеточный геном может инициировать инсерционный мутагенез, существует потенциальная опасность развития опухолевого процесса. В последнее время были разработаны лентивирусные векторы, обладающие уникальной способностью проникать в покоящиеся клетки, такие как, например, нейроны. Из ДНК-содержащих векторов в генной терапии наиболее часто используют аденовирусные векторы, которые инфицируют как активно пролиферирующие, так и медленно делящиеся клетки, а также стабильны *in vivo*. Благодаря размеру генома аденовируса в такие векторы можно встраивать большие генетические конструкции, чем в случае векторов, основанных на использовании РНК-содержащих вирусов. Весьма перспективными для генной терапии рака могут оказаться α -вирусные векторы, в частности, основанные на репликоне вируса леса Семлики (SFV). Быстрая продукция рекомбинантных вирусных частиц и их высокий титр обеспечивают высокую эффективность трансфекции клеточных культур и клеток-мишеней *in vivo*. Кроме того, SFV-векторы вызывают апоптоз инфицированных клеток, что повышает их противоопухолевую активность.

13.2.2. Адъювантная и неоадъювантная терапия

Адъювантная терапия — вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лекарственное лечение. Иногда такую терапию называют профилактической. Цель адъювантной терапии — длительное подавление микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли. Невидимые метастазы служат причиной неудовлетворительных отдаленных результатов хирургического или лучевого лечения первичного опухолевого очага. Для

того чтобы планировать проведение адъювантной терапии, нужно учитывать биологические и клинические особенности разных форм рака и знать возможности химиотерапевтической помощи больным в стадии диссеминации. Например, базалиомы кожи не дают отдаленных метастазов, и их хирургическое или лучевое лечение не должно сопровождаться адъювантной терапией. Рак шейки матки в I стадии излечивается более чем в 90% случаев, поэтому адъювантную терапию проводить не следует. Хондросаркома часто рецидивирует и метастазирует, но препаратов, способных затормозить опухолевый процесс, нет. Следовательно, адъювантная терапия классических хондросарком пока невозможна. К недифференцированным хондросаркомам подходят так же, как к остеогенным саркомам.

При раке молочной железы, раке яичников, опухолях яичка, остеогенных саркомах, мелкоклеточном раке легкого, опухолях мозга, раке толстой кишки, саркоме Юинга, нефробластоме, поверхностном раке мочевого пузыря, рабдомиосаркоме и нейробластоме (III стадия) у детей, медуллобластомах адъювантная терапия необходима.

При высоком риске рецидива адъювантную терапию можно назначать факультативно больным с другими формами рака (рак тела матки, меланома).

С помощью адъювантной терапии надеются увеличить выживаемость больных и продлить безрецидивный период. При этом важно, чтобы в случае возврата болезни после адъювантной терапии опухоли оставались чувствительными к лекарственным препаратам. Иначе безрецидивный период увеличится, а пострецидивный период сократится из-за возникновения резистентности к терапии, что в итоге уменьшит сроки выживаемости.

Критерии эффективности адъювантной терапии:

- медиана продолжительности жизни;
- процент выживших 3 и 5 лет;
- частота рецидивов болезни;
- продолжительность безрецидивного периода.

В современной онкологии считают необходимой многомесячную адъювантную терапию. Микрометастазы состоят из гетерогенной популяции опухолевых клеток, многие из них долго не пролиферируют. Эти клетки слабо повреждаются или совсем не повреждаются химиопрепаратами. Если адъювантная терапия ограничивается одним или двумя курсами, то можно воздействовать лишь на часть клеток, а остальные неповрежденные приведут к рецидиву заболевания. Малая избирательность действия современных химиотерапевтических препаратов обуславливает повреждение и нормальных клеток кишеч-

ного эпителия, кроветворения и других, поэтому надо обязательно соблюдать адекватные интервалы между введением лекарств. Обычно интервалы в 3–4 нед обеспечивают полную регенерацию поврежденных нормальных тканей. Непрерывно можно применять только гормоны и антигормоны.

В тех случаях, когда польза адъювантной терапии доказана статистически, например при раке молочной железы, установлена прямая зависимость эффекта от величины доз. Чем меньше дозы (например, в случае снижения доз с целью улучшения переносимости), тем менее эффективна адъювантная терапия в предотвращении рецидива заболевания.

При планировании адъювантной терапии в первую очередь используют препараты, высокоэффективные при лечении диссеминированных опухолей. Препараты, не влияющие на рост данной опухоли, для адъювантной терапии применяются лишь иногда, если, например, доказано их синергическое влияние на эффект других противоопухолевых лекарств.

Для адъювантной терапии назначают комбинации химиопрепаратов, хотя монотерапия имеет право на существование, например послеоперационное лечение тамоксифеном больных раком молочной железы в менопаузе.

Для адъювантной терапии совместно с химиопрепаратами в некоторых случаях используют иммуномодуляторы, например интерфероны.

Важно, чтобы длительная адъювантная терапия не привела к развитию вторичных опухолей. Например, известно, что длительное применение тамоксифена, хотя и улучшает отдаленные результаты лечения, может стимулировать пролиферативные процессы в эндометрии или печени.

Учет влияний адъювантной терапии на нормальные системы организма — ответственная задача. Особенно актуальны эти проблемы в детской онкологической практике. Адъювантная терапия может сказаться на общем развитии ребенка, его росте, состоянии зубов, слухе, половом созревании, умственном развитии и др. Известно, что у детей, получающих адъювантную терапию, чаще возникают и тяжелее протекают инфекционные болезни (корь, краснуха, ветрянка и др.).

Химиотерапия, назначенная без достаточных показаний, в токсическом режиме может способствовать иммунодепрессии и тем самым приблизить рецидив болезни.

Адъювантная терапия должна быть организационно выполнимой в амбулаторных условиях.

В 1980-х гг. развилось представление о *неoadъювантной терапии*. Химиопрепараты назначают не после операции или облучения, а до них. При этом преследуют цели: уменьшить массу опухоли, снизить стадию, облегчить выполнение хирургических вмешательств (уменьшить их объем) или облучения. При последующем патологоанатомическом исследовании удаленной опухоли можно оценить степень ее повреждения химиопрепаратами. При полной или частичной регрессии опухоли эти же лекарства используют и во время адъювантной химиотерапии, при низкой чувствительности опухоли к препаратам план терапии изменяют, назначают другие противоопухолевые лекарства.

При раке молочной железы адъювантная терапия обязательна. На этом примере можно показать значимость адъювантной терапии в лечении опухолей. После радикальной хирургической операции по поводу рака молочной железы без метастазов в подмышечные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость составляет 78%, а при выявлении метастазов в подмышечных лимфоузлах (во время операции их удаляют) 5-летняя выживаемость — 47%. Следовательно, метастазы в лимфатические узлы подмышечных областей являются неблагоприятным прогностическим фактором, требующим адъювантной терапии.

Данные о содержании рецепторов стероидных гормонов в ткани опухоли молочной железы очень важны для выработки тактики лечения. Рецепторно-отрицательные опухоли с метастазами в лимфатические узлы особенно прогностически неблагоприятны; показано, что через 20 мес после операции рецидив заболевания при метастазах в подмышечные лимфатические узлы возникает у 59% больных с рецепторно-отрицательными опухолями и у 26% больных с рецепторно-положительными опухолями. Следовательно, больные с рецепторно-отрицательными опухолями больше нуждаются в адъювантной химиотерапии.

Неблагоприятным прогностическим фактором является значительная масса первичной опухоли. Анеуплоидные опухоли имеют большую ростовую фракцию и худший прогноз. Гиперэкспрессия онкогенов *C-myc* и *C-erb B2 (Her-2/neu)* указывает на вероятность раннего рецидива.

Среди показаний к адъювантной терапии — выраженный отек кожи молочной железы, кожные изъязвления, фиксация опухоли к грудной стенке. Для адъювантной терапии рака молочной железы применяют комбинации химиопрепаратов (табл. 13.2).

Комбинированную адъювантную химиотерапию обычно применяют через 2 нед после радикальных операций по поводу рака молочной железы во II и III стадиях.

Наиболее популярна схема CMF:

1. Эндоксан (циклофосфамид).
2. Метотрексат.
3. Фторурацил.

5-летняя выживаемость после радикальных операций у менструирующих женщин с добавлением CMF увеличивается в среднем на 25%. Эффект CMF и других схем адъювантной химиотерапии у женщин в менопаузе выражается в увеличении средней 5-летней выживаемости на 10%.

Небольшое и малодостоверное улучшение результатов адъювантной химиотерапии у женщин в менопаузе привело во многих странах к замене ее применением антиэстрогенов (тамоксифен). При этом результаты улучшаются более чем на 20%. Эффект регистрируется у больных с положительными или неизвестными стероидными рецепторами. Особенно нагляден эффект у женщин с менопаузой более 10 лет в возрастных группах 70 и 80 лет при сочетании положительных рецепторов прогестерона и эстрадиола. Женщин в менопаузе с рецепторно-отрицательными опухолями можно лечить по схемам, предложенным для менструирующих больных.

Таблица 13.2

Адъювантная терапия при раке молочной железы

Признаки	Менструирующие больные	В менопаузе	
		до 70 лет	старше 70 лет
Аксилярные лимфоузлы поражены. Рецепторы эстрадиола или прогестерона: положительны	Выключение функции яичников, химиотерапия и тамоксифен Химиотерапия	Тамоксифен ± химиотерапия	Тамоксифен
		Химиотерапия	Тамоксифен
Аксилярные лимфоузлы поражены. Рецепторы отрицательны: опухоль > 1см опухоль < 1см	Химиотерапия Наблюдение	Химиотерапия Наблюдение	Тамоксифен
Рецепторы положительны: опухоль > 1см опухоль < 1см	Химиотерапия ± тамоксифен Наблюдение	Тамоксифен	Тамоксифен
		Тамоксифен	Тамоксифен

Пациентам в пременопаузе с положительными стероидными рецепторами в опухоли к комбинированной адъювантной химиотерапии можно добавить гормоны (тамоксифен после выключения функции яичников).

13.3. Препараты, обеспечивающие переносимость цитостатиков и улучшающие качество жизни больных в процессе химиотерапии

С развитием химиотерапии, введением в практику ряда новых противоопухолевых препаратов и улучшением результатов лечения онкологических больных особую актуальность приобрела проблема качества их жизни, в частности качества жизни в процессе химиотерапии.

Использование современной интенсивной химиотерапии требует системы обеспечения ее переносимости. От этого зависит как возможность назначить дозу, достаточную для получения эффекта, так и качество жизни больного в процессе лечения.

Разработка этих подходов позволила ввести понятие «TWIST» (time without symptoms) — период времени, в течение которого больной не только не имеет симптомов заболевания, но и свободен от симптомов интоксикации, связанной с проведением противоопухолевой химиотерапии. Продолжительность периода TWIST предлагается использовать при оценке результатов химиотерапии, не ограничиваясь традиционно применяемыми критериями — показателем числа полных и частичных регрессий опухоли, продолжительности жизни и выживаемости больных.

В настоящее время в клиническую практику вошел ряд препаратов различного механизма действия, направленно обеспечивающих переносимость цитостатиков.

Среди побочных реакций, которыми сопровождается использование противоопухолевых препаратов, преобладают реакции, обусловленные поражением быстрообновляющихся клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов (в первую очередь костного мозга, слизистой оболочки пищеварительного тракта, волосяных фолликулов и т.д.). Кроме этого, цитостатики способны повреждать с разной частотой практически все нормальные структуры.

Различают 5 степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов:

1. Нет изменений самочувствия больного и лабораторных данных.

2. Минимальные изменения, не влияющие на общую активность больного; лабораторные показатели изменены незначительно и не требуют коррекции.
3. Умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность больного и вызывающие заметные изменения лабораторных данных, требующие коррекции.
4. Резкие нарушения, требующие активного симптоматического лечения, отсрочки или прекращения химиотерапии.
5. Опасно для жизни; немедленная отмена химиотерапии.

На степень выраженности токсичности цитостатиков оказывает влияние исходное общее состояние больного. Снижение функциональной активности требует строгого мониторинга больных и в ряде случаев коррекции дозы противоопухолевого агента.

Определение степени токсичности производится в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в которых детально отражены основные виды побочного действия противоопухолевых препаратов.

13.3.1. Токсическое действие химиотерапии на кроветворение

Токсическое действие на гемопоэз — наиболее частый побочный эффект химиотерапии. Поражая в основном пролиферирующие клетки костного мозга и, значительно реже, покоящиеся клетки, цитостатики способны вызвать угнетение любого роста кроветворения. Однако наиболее часто отмечается снижение показателей гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков; красный росток меньше подвергается токсическому действию. Наиболее выраженное миелодепрессивное действие оказывают алкилирующие вещества, антрациклиновые антибиотики, цитарабин, производные мочевины, таксаны. Избирательно красный росток поражают (с возможностью развития длительной анемии) препараты платины, метотрексат, хлорбутин.

К факторам риска выраженной миелодепрессии относятся предшествующая лекарственная и лучевая терапия (преимущественно с облучением плоских костей — грудины и таза), возраст (старше 60 лет и моложе 1 года), общее состояние больного, истощение. Решающим в прогнозе развития гипоплазии является знание исходного состояния костного мозга, истинным отражением которого следует считать данные о его клеточности, полученные при исследовании миелограммы.

Обычно миелодепрессивный эффект реализуется в ближайшие дни после введения химиопрепаратов (на 7–12-й день). Однако ряд препаратов оказывает отсроченный токсический эффект — развитие

угнетения гемопоэза в более поздние сроки. Поэтому контроль за показателями периферической крови целесообразно продолжать еще некоторое время после окончания введения препаратов (в ряде случаев до 3–6 нед).

Нейтропения (снижение уровня лейкоцитов ниже 1000 в 1 мкл или уровня гранулоцитов ниже 750 в 1 мкл) опасна развитием грозных инфекционных осложнений. В этот период источником инфекции становится эндогенная и экзогенная микробная флора, резко возрастает роль внутрибольничной инфекции.

К факторам, усиливающим риск развития инфекции, относятся глубина и длительность гранулоцитопении, иммуносупрессия (вследствие развития опухоли, проводимого иммуносупрессивного лечения, химиотерапии, гормонотерапии, обширных оперативных вмешательств), изменение микрофлоры. Ранее основными бактериальными возбудителями были *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. В последние 20 лет отмечаются усиление роли грамположительных микроорганизмов (коагулазонегативных стафилококков, β -гемолитических стрептококков), снижение частоты грамотрицательных бактерий, увеличение микозов и вирусные инфекции. При назначении антибактериальной терапии рекомендуется пользоваться данными о чувствительности к антибиотикам микроорганизма, выделенного из инфекционного очага, т.е. данными бактериограммы.

Возбудителями инфекционных осложнений могут быть полирезистентные микроорганизмы, нередко присутствующие в ассоциациях, поэтому возникает необходимость назначения комбинаций из 2–3 антибиотиков. При назначении комбинации антибиотиков необходимо учитывать эффект их взаимодействия друг с другом. Не следует назначать антибиотики, которые являются антагонистами: β -лактамы, пенициллины, цефалоспорины и др. и бактериостатики (макролиды, тетрациклины), хлорамфеникол (левомицетин) и линкомицин, сульфониламиды и пенициллин, а также комбинацию аминогликозида и карбенициллина вследствие нейтрализующего эффекта. Вследствие повышения нефротоксичности следует с осторожностью подходить к комбинированию аминогликозидов и цефалоспоринов (особенно I и II поколения). Не рекомендуется назначать препараты с одинаковыми побочными эффектами (полимиксин и аминогликозиды), поскольку это приводит к резкому усилению токсичности (нефротоксичности). Различные гнойно-воспалительные осложнения требуют использования различных сочетаний антибиотиков.

При развитии тканевой инфекции (пневмония, абсцесс, флегмона и др.) в условиях длительной нейтропении целесообразно добавление к антибиотикам КСФ (Г-КСФ или ГМ-КСФ). Очень важным моментом является правильная оценка эффективности лечения, которая осуществляется в первые 24–48 ч: сохранение лихорадки и клинических признаков токсемии (слабость, тахикардия, диспноэ, гипотония и др.) требует изменения терапии: если к этому моменту еще нет результатов бактериологического исследования, то рекомендуется применение гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин). Если при установленном возбудителе в течение 72–96 ч сохраняется отсутствие клинического эффекта, то целесообразно назначение противогрибковых препаратов (амфотерицин или флуконазол). Частота грибковых инфекций коррелирует с длительностью нейтропении.

При нейтропении система противоинфекционных мероприятий должна включать подавление патогенной и условно-патогенной флоры, т.е. санацию слизистой оболочки пищеварительного тракта с помощью неабсорбируемых препаратов (селективная деконтаминация кишечника), с этой целью перорально используются аминогликозиды (неомицин, тобрамицин, гентамицин) в комбинации с амфотерицином В, а также полимиксином В или налидиксовой кислотой. Нередко с целью деконтаминации кишечника используются фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин). Назначение препаратов *per os* в комбинации с Г-КСФ и ГМ-КСФ является средством профилактики инфекций у больных с нейтропенией.

Тромбоцитопения опасна развитием геморрагического диатеза. Критическим уровнем тромбоцитов является $20 \times 10^3/\text{мкл}$. В условиях цитостатической тромбопении кровоточивость определяется не только глубиной тромбоцитопении, но и ее продолжительностью; могут наблюдаться носовые, желудочно-кишечные геморрагии, кровоизлияния в мозг и др. Для борьбы с тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом используют трансфузии полученной специальными способами концентрированной взвеси тромбоцитов.

Для купирования *анемии* (при снижении гемоглобина $> II$ степени по критериям ВОЗ) используют эритроцитарную массу (лучше отмытые эритроциты).

Эффективным считается применение цитокинов. Для профилактики нейтропении целесообразно назначение Г-КСФ (граноцит, нейпоген) или ГМ-КСФ (лейкомакс). Это показано при использовании химиотерапевтических режимов с миелосупрессией более 40% и при наличии в анамнезе отчетливого снижения нейтрофилов на предыдущих аналогичных циклах. Абсолютными показаниями к применению КСФ

являются снижение нейтрофилов ниже 500 в 1 мкл и фебрильная нейтропения, независимо от глубины подавления количества нейтрофилов. Быстрый стойкий прирост числа гранулоцитов снижает частоту инфекционных осложнений. Наименее результативно влияние КСФ на тромбоцитопоз; обсуждается их сочетанное использование. Для борьбы с анемией эффективно применение эритропоэтина (рекормон, эпрекс, эритроestim, эпоэтин). Эритропоэтин (рекормон) — рекомбинантный эпоэтин β , стимулирующий эритропоэз и ускоряющий включение железа в клетки.

13.3.2. Токсическое действие химиотерапии на желудочно-кишечный тракт

Многие противоопухолевые препараты вызывают осложнения со стороны ЖКТ, обуславливая развитие мукозитов (стоматиты, энтериты), диареи, тошноты, рвоты, гепатотоксичности.

В лечении стоматита используют:

- полоскание этакридина лактатом (риванолом), смазывание слизистой оболочки полости рта метиленовым синим, полоскание белком куриного яйца, отварами ромашки, коры дуба, смазывание маслом шиповника или облепиховым маслом;
- для обезболивания — полоскание 0,25–1% раствором новокаина;
- при доказанных кандидозных поражениях слизистых оболочек — кетоконазол (низорал), нистатин+амфотерицин в виде ингаляций или амфоглюкамин; водный раствор генцианового фиолетового, метиленового синего или бриллиантового зеленого; полоскание растворами перманганата калия (1:5000) и гидрокарбоната натрия (2–3%). Есть данные об эффективном использовании у этих больных молграмостима.

Лечение *токсических энтероколитов* не отличается по принципам диеты и фармакотерапии от обыкновенных форм подострого и хронического воспаления оболочки ЖКТ. При появлении признаков некротической энтеропатии во время лечения острых лейкозов необходимо перевести больного на парентеральное питание, исключить прием препаратов внутрь. Эффективным лечебным препаратом является сандостатин. При доказанном или предполагаемом дисбактериозе применяется сухой колибактерин, лактобактерин, бификол, бифидумбактерин.

Диарея является лимитирующим побочным эффектом при лечении иринотекаином: она может наблюдаться во время или сразу после

инфузии (ранняя диарея), что связано с развитием холинергического синдрома, который купируется подкожным введением атропина. Поздняя диарея, связанная с метаболизмом препарата в кишечнике, обычно возникает на 4–7-е сутки после введения и хорошо контролируется приемом лоперамида (имодиума). Если диарея не купируется, могут использоваться такие средства для нормализации микрофлоры кишечника, как хилак форте, линекс, энтерол. Правильная тактика позволяет не только облегчить больному переносимость иринотекаина, но и без осложнений соблюдать режим химиотерапии.

Тошнота и рвота являются если не самым опасным для жизни, то часто встречающимся и субъективно наиболее тягостным проявлением токсического действия цитостатиков. При применении производных платины эти реакции наиболее выражены и нередко служат причиной отказа от лечения.

Сложный механизм возникновения тошноты и рвоты, в котором участвует рвотный центр ретикулярной формации мозжечка, координирующий сигналы с периферии и от структур высшей нервной деятельности и хеморецепторов триггерной зоны, определяет возможность использования антиэметиков (противорвотных средств) различного механизма действия, таких как антигистаминные препараты, антагонисты допамина, антихолинергические средства, производные фенотиазина, бутирофеноны, бензодиазепины, кортикостероиды.

Препаратами, обладающими специфическим противорвотным действием при использовании цитостатиков, являются *антагонисты рецепторов серотонина третьего типа* (5HT₃). Эффект препаратов этой группы связан с блокадой 5HT₃-рецепторов на уровне нейронов как периферической, так и центральной нервной системы. Применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить тошноту и рвоту у 70–90% больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию (цисплатин в дозе 100 мг/м² и выше), и практически у всех больных, получающих менее эметогенные препараты.

В настоящее время в клинике используют такие препараты группы антагонистов 5HT₃-рецепторов, как трописетрон, ондансетрон.

Гепатотоксические реакции могут регистрироваться при использовании различных групп противоопухолевых препаратов. Более часто они проявляются у пациентов, перенесших гепатит, имеющих незначительное повышение трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы до лечения, при наличии опухолей, сопровождающихся паранеопластическим холестазом. При лечении таких пациентов должна проводиться коррекция дозы химиопрепаратов.

Кардиотоксичность проявляется в основном при лечении антрациклинами (доксорубин, эпирубин, рубомицин) и очень редко при использовании других цитостатиков (циклофосфамид, фторурацил, этопозид). Ранние проявления кардиотоксичности — падение АД, синусовая тахикардия, аритмия, левожелудочковая дисфункция, боли в области сердца. Более поздние проявления кардиотоксичности — синдромы миокардита и перикардита с расстройством ритма, функциональными левожелудочковыми нарушениями, иногда инфарктами миокарда. Поздние проявления кардиотоксичности (спустя недели и месяцы после начала лечения) — дегенеративные кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до развития дилатационной застойной кардиомиопатии. Признаки развившегося миокардита: тахикардия, одышка, увеличение размеров сердца, декомпенсация кровообращения. Миокардит может развиваться сразу или отсроченно в период до 6 месяцев.

Основной способ профилактики — соблюдение предельных суммарных доз препарата (адриамицин 550 мг/м², эпирубин 1000 мг/м²). Необходимо раннее выявление кардиотоксичности с помощью эхокардиографии и на ЭКГ.

Факторы риска:

- возраст старше 60 лет;
- наличие сердечно-сосудистой патологии — ИБС (в настоящее время или в анамнезе);
- облучение легких или средостения;
- проведение ранее химиотерапии с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью.

Возможным прогностическим показателем, указывающим на развитие кардиотоксичности, может быть уровень креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и ее изоферментов. Больным с признаками недостаточности кровообращения (без брадикардии) целесообразно применять сердечные гликозиды (изоланид, дигоксин), небольшие дозы диуретиков, панангин, оротат калия. В случаях аритмии с тахикардией без гипотензии и бронхоспазмов допустимо применение небольших доз пропранолола. При обострении ишемической болезни сердца добавляют коронарорасширяющие препараты. Для лечения тяжелых кардиотоксических осложнений антрациклинов используют обычные методы купирования сердечной астмы.

Препаратом, используемым для предупреждения кардиотоксичности, является кардиоксан, применяемый в дозе, в 20 раз превышающей дозу антрациклина, до 1000 мг/м² за 30 мин до введения антрациклинов. Повышение дозы (2000 мг) используют при наличии факторов риска раз-

вития кардиотоксичности (пожилой возраст, высокие дозы антрациклинов, наличие сопутствующей сердечнососудистой патологии).

13.3.3. Токсическое действие химиотерапии на функцию легких

В литературе описаны единичные случаи легочной токсичности при использовании большинства препаратов. Частота подобного осложнения в случаях применения блеомицина составляет 5–20% от всех случаев использования этого препарата при непосредственной летальности от интерстициального пульмонита с исходом в фиброз до 1%. Сроки возникновения пульмонита различны, от нескольких недель при блеомицине до 3–4 лет при циклофосфате и миелосане.

В целях предупреждения этого осложнения для ряда препаратов нежелательно превышать рекомендуемые общие суммарные дозы.

Факторы риска:

- пожилой возраст (частота легочных осложнений в 70 лет в 3 раза больше, чем в 40 лет);
- сопутствующая легочная недостаточность (пневмония, пневмосклероз);
- одновременная или последовательная лучевая и цитостатическая терапия.

При проявлении первых симптомов лекарственного пульмонита препарат, вызвавший легочную токсичность, отменяют, назначают кортикостероиды (преднизолон), антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламиды, бронхолитики, витамины (А, С, Е).

13.3.4. Поражение мочевыводящей системы

Большинство цитостатиков выделяется почками, некоторые из них (тиотэф, метотрексат, блеомицин, митрамицин, DTIC, прокарбазин, цисплатин) метаболизируются в них. Основным в механизме повреждающего влияния противоопухолевых препаратов на почки, по-видимому, является непосредственная цитотоксичность и аутоиммунный характер осложнения. Степень токсического поражения почек цитостатиками зависит от дозы препарата и сопутствующей патологии почек, клиренса креатинина, величины диуреза, изменения метаболизма цитостатиков в печени.

Нефротоксичность выражается развитием разного типа патологических процессов в почках: цисплатин вызывает тубулярный некроз, митомицин С — гломерулярный васкулит, ифосфамид — проксимальный тубулярный дефект, гематурию, циклофосфан — острый гемор-

рагический цистит, производные нитрозомочевины — хронический интерстициальный нефрит, стрептозотцин — тубулоинтерстициальный нефрит, тубулярную атрофию, метотрексат преципитирует в канальцах почек. Основным маркером функционального состояния почек является клиренс креатинина — показатель клубочковой фильтрации.

Нарушение функциональных способностей почек увеличивает все виды токсичности агентов, экскретируемых почками или метаболизируемых в них. Определенное значение имеет возраст, с увеличением которого при нормальном уровне сывороточного креатинина может снижаться его клиренс. Изменение функции почек влияет на фармакокинетику цитостатиков, изменяя их сывороточную концентрацию, которая характеризуется показателем AUC (Area Under the Curve — площадь под фармакокинетической кривой концентрация — время). Клиренс большинства цитостатиков коррелирует с клиренсом креатинина. В частности, такая корреляция доказана для карбоплатина, что используется при расчете доз этого препарата. Нарушение функции почек в процессе химиотерапии наиболее выражены при использовании производных платины. С целью предупреждения нефротоксичности у больных с повышенным риском развития этого осложнения проводится постоянный динамический контроль за общим анализом мочи и биохимическими показателями уровня креатинина в сыворотке и моче.

При повышении уровня креатинина, протеинурии, цилиндрурии, гематурии противопоказано введение цисплатина, метотрексата, митомицина С, проспидина, кармустина. Дозы других препаратов снижают на 50%. С целью предотвращения токсического поражения почек при использовании цисплатина применяют гипергидратацию (внутривенно вводят до 3 л жидкости), высокие дозы этого препарата (выше 150 мг/м²) вводят в 3% растворе хлорида натрия, рекомендуется также введение раствора маннитола. Высокие дозы метотрексата вводят с предварительным введением бикарбоната натрия до pH мочи 7,4 и выше и дальнейшим мониторингом уровня pH путем введения бикарбоната натрия и последующим введением лейковорина.

Перспективным представляется использование цитопротектора амифостина, обладающего свойством защиты нормальных клеток различных органов и систем за счет развития в них состояния приобретенной лекарственной резистентности. Амифостин эффективен против различных цитостатиков, не снижает их противоопухолевую активность и обладает минимальным побочным действием. Использование амифостина снижает риск развития органотропной токсичности, особенно нефротоксичности и гематологической токсичности.

Для лечения почечной токсичности создают состояние форсированного диуреза введением 2,5–3 л жидкости, а затем маннитола, лазикса — внутривенно или внутримышечно, гидрокарбоната натрия 1–2%, панангина, 5% раствора *vit C*, сердечных средств, аллопуринола. Для предупреждения химических циститов и фосфамид и высокие дозы циклофосфана используются только с одновременным применением уропротектора уромитексана в дозе, соответствующей 60±120% дозы ифосфамида.

При лечении лекарственных циститов рекомендуются соблюдение диеты, расширенный водный режим, инстилляции противовоспалительных вяжущих средств, обезболивающих растворов, введение спазмолитиков — дротаверина (но-шпа), метамизола натрия (баралгин).

Мочекислая нефропатия. При высокой чувствительности опухоли к химиотерапии быстро наступающее значительное сокращение опухолевых масс (лизис-синдром) может сопровождаться гиперурикемией — увеличением в сыворотке больного уровня мочевой кислоты (конечного продукта распада пуриновых оснований). Гиперурикемия без лекарственной профилактики аллопуринолом может обусловить развитие обструктивной мочекислой нефропатии (с летальным исходом в 1% случаев).

Для предупреждения этого осложнения целесообразно назначение противоопухолевых агентов одновременно с аллопуринолом (милурит, зилорик). Лечение следует продолжить в течение всего периода сокращения размеров опухоли.

При развитии на фоне высокоэффективной противоопухолевой лекарственной терапии признаков начинающейся мочекислой нефропатии (уменьшение диуреза, появление большого количества кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи, гиперурикемия, азотемия) доза аллопуринола должна быть увеличена.

Аллопуринол практически не имеет противопоказаний, обладая хорошей переносимостью. Однако при использовании его на фоне лечения 6-меркаптопурином доза последнего должна быть снижена не менее чем на 25%. Препарат алломарон содержит аллопуринол в сочетании с безбромароном, усиливающим выведение мочевой кислоты.

Аллергические реакции. Практически все группы химиопрепаратов могут вызывать реакции гиперчувствительности. Но в настоящее время имеются 3 препарата: паклитаксел, доцетаксел и L-аспарагиназа, в ответ на применение которых часто развиваются аллергические реакции. При использовании L-аспарагиназы аллергические реакции отмечены в 10–25%. Для предотвращения аллергических реакций препараты таксол и таксотер используются с обязатель-

ной предварительной премедикацией кортикостероидами, а таксол еще и с димедролом и циметидином.

Нейротоксичность может проявляться на всех уровнях нервной системы. В большинстве случаев она слабо выражена, весьма разнообразна и наблюдается при лечении многими препаратами. Прежде всего нейротоксическое действие присуще винкаалкалоидам, но может вызываться проспидином, подофиллотоксинами (этопозид), натуланом, производными платины, таксанами (таксол, таксотер) и другими препаратами. Отмена препарата должна обсуждаться при осложнениях II степени и, безусловно, осуществляется при III степени. Симптомы центральной нейротоксичности чаще всего выражаются в нарушении внимания, краткосрочной и отсроченной памяти, эмоционально-волевых расстройствах, астении.

Серьезными осложнениями следует считать токсические исходы с галлюцинациями и возбуждением, которые наблюдаются редко. Эти больные подлежат консультации психиатра. Периферическая нейротоксичность, как правило, носит характер полинейропатий, начинается с легкой преходящей парестезии в пальцах, переходя затем в стойкие нарушения чувствительности (невриты, нейромускульные расстройства, парезы кишечника, дистальные полиневриты). Электрофизиологические исследования указывают на дистальную аксональную дегенерацию, демиелинизацию. В некоторых случаях периферическая нейротоксичность может проявляться изолированным поражением слухового (оттотоксичность) или зрительного нерва. Влияние химиопрепаратов на вегетативную нервную систему изучено недостаточно.

При лечении периферических нейропатий используются глутаминовая кислота, прозерин, витамины B_1 , B_6 и B_{12} , галантамин.

Целесообразно использование нейропептидов, коротких фрагментов АКТГ_{4,7,9} (семакс), блокаторов кальциевых каналов, уменьшающих нейротоксичность платины. Симптомы центральной нейротоксичности купируют приемом седативных средств, транквилизаторов, ноотропными и сосудистыми препаратами.

Нейротоксичность может наблюдаться при интратекальном введении химиопрепаратов или после применения высоких доз некоторых препаратов, проникающих через ГЭБ. У больных могут возникать головные боли, головокружения, тошнота, рвота, обратимые нейропатии в виде диплопии, симптомов раздражения корешков, парезов и нарушения ориентировки и сознания. Весьма редкими осложнениями являются при интратекальном введении арахноидиты, параплегии, энцефалопатии. При введении препаратов интратекально необходимо

строго соблюдать правила предварительной эвакуации спинномозговой жидкости, концентрацию химиопрепарата в растворе, объем вводимого раствора, равный эвакуированному объему ликвора. Преходящий характер реакций на интратекальное введение препаратов, как правило, не требует дополнительных корректирующих мероприятий. Лечение более глубоких нейропатий осуществляется под наблюдением специалиста-невропатолога. В случае развития признаков повышения внутричерепного давления возможно введение парентерально диуретиков, маннитола, 40% раствора глюкозы, 25% раствора сернокислой магнезии.

Токсическое действие химиопрепаратов на кожу и ее производные. Поражения кожи токсического генеза относительно стандартны по проявлениям и свойственны отдельным цитостатикам и группам препаратов. Часть кожных реакций носит отчетливо аллергический характер. Ранние побочные эффекты выражаются появлением эритемы, уртикарной сыпи и могут сопровождаться кожным зудом, повышением температуры тела и снижением чувствительности с последующим развитием гиперестезии и парестезии. Позднее они способны трансформироваться в довольно стойкие дерматопатии типа гиперкератоза, продуктивной (нередко бляшковидной) сыпи, десквамозов с возможным развитием вторичной инфекции, гиперпигментации (кожи, ногтей, слизистых оболочек). Гиперпигментация кожи в виде четко очерченных пятен или полос характерна для блеомицина, пепломицина, миелосана. Фотосенсибилизирующий эффект наблюдается при лечении фторурацилом и дакарбазином. Множественные склеротические изменения кожи (нодулярные образования в ее толще), гиперкератоз, иногда некрозы являются довольно характерными осложнениями химиотерапии блеомицином. Эритема или поверхностная язва в зонах бывшего облучения и развитие фолликулита могут отмечаться в процессе лечения дактиномицином или после его окончания. Для метотрексата характерны — макулопапулезные высыпания. Токсикодермии при лечении противоопухолевыми антибиотиками обычно протекают более тяжело и с выраженным ulcerативно-экссудативным компонентом. При использовании таксанов отмечаются гиперкератозы, десквамация кожи, сыпь, кожный зуд, изменение ногтей.

Многие из токсических реакций кожи (гиперпигментация, склеротические изменения, гиперкератоз, язвы) и трофические изменения ногтей проходят самостоятельно и довольно быстро после прекращения химиотерапии. Такие изменения кожи, как гиперпигментация, гиперкератоз, как правило, не требуют отмены цитостатиков и лечения.

Алопеция — проявление токсического повреждения производных кожи при использовании некоторых цитостатиков. Это осложнение — результат подавления пролиферации эпителия волосяных фолликулов. Алопеция обратима, однако является тяжелой психической травмой. Алопеция закономерно сопровождает химиотерапию доксорубицином, эпирубицином, этопозидом, таксанами, отмечается у 10–30% больных, получающих лечение циклофосфамидом, дактиномицином, митомицином, винбластином, винкристином, цисплатином. С целью предупреждения этого осложнения можно применять гипотермию волосистой части головы. Охлаждающий шлем надевают за 20–30 мин до введения химиопрепаратов и снимают через 40–60 мин после процедуры. Полное восстановление волосного покрова головы происходит через 3–6 мес после окончания лекарственного лечения.

Токсические гипертермические реакции наиболее характерны при использовании блеомицина. Они сопровождают каждое введение препарата у 60–80% больных. Повышение температуры тела отмечается также при лечении L-аспарагиназой, цитозаром, реже адриамицином, митомицином С, фторурацилом, этопозидом. Температура тела быстро нормализуется после отмены препарата и, как правило, не служит причиной отмены лечения. При повышении температуры тела выше 37,5 °С назначают жаропонижающие и антигистаминные препараты.

Токсические флебиты. Реакции со стороны вен (флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз) развиваются чаще после нескольких введений цитостатиков. Воспалительно-склеротические реакции со стороны поверхностных вен проявляются разнообразно — от выраженных болей по ходу сосудов уже во время инъекции до подострых флебитов, тромбофлебитов, флеботромбозов с исходом в облитерацию вен.

Это усугубляется многократными инъекциями препаратов в одну и ту же вену. В некоторых случаях флебиты могут возникнуть в венах проксимальнее введения препаратов. Наиболее часто токсические флебиты развиваются при лечении винбластином, дактиномицином, доксорубицином, рубомицином, эпирубицином, дакарбазином, митомицином С, таксанами.

С целью профилактики осложнений со стороны вен используют инъекции растворов цитостатиков в минимально допустимых концентрациях. Капельные инфузии в большом количестве жидкости служат лучшим способом предупреждения повреждений стенки вен (только в случаях, когда это рекомендовано как способ введения цитостатика). Если препарат вводят струйно, то необходимо разведение

повреждающего стенку вены препарата в рекомендуемом растворителе, «промывание» вены после инъекции препарата изотоническим раствором хлорида натрия. Инъекции препаратов должны производиться попеременно в вены обеих конечностей.

Лечение флебитов и тромбофлебитов, вызванных введением цитостатиков, не отличается от лечения этих заболеваний, возникших вследствие других причин. В зависимости от степени тяжести флебитов могут использоваться средномолекулярные гепарины (гепарин), низкомолекулярные гепарины (клексан, фрагмин и др.), антикоагулянты непрямого действия, антиагреганты, препараты, используемые для лечения хронической венозной недостаточности.

Местное токсическое действие химиотерапии при экстравазации цитостатиков. При использовании производных нитрозомочевины, антрациклинов, актиномицина, винкаалкалоидов, митомиицина С, дакарбазина могут возникать некрозы в случае попадания препарата под кожу. При неправильной тактике лечения сразу после попадания препарата подкожно или в последующем возможно развитие контрактур.

Поздние осложнения встречаются нечасто, развиваются в течение года и более длительного периода после проведенного лечения. Наиболее опасными считаются тератогенный, канцерогенный и мутагенный эффекты как отдельных препаратов, так и их комбинаций. У больных при лечении глюкокортикоидами может развиваться остеопороз, при лечении циклофосфаном, ифосфамидом происходит изменение слизистой оболочки мочевого пузыря и возможно развитие опухолей. У детей при лечении циклофосфамидом, метотрексатом, актиномицином D, адриамицином и кортикостероидами могут возникать нарушения роста и развития. Больные, длительно получавшие химиотерапию и/или лучевую терапию, имеют более высокий риск развития вторичных опухолей. В поздние сроки могут развиваться стойкая цитопения, гипоплазия костного мозга, иммуносупрессия, нарушение гонадотропной функции, кардиомиопатии, пневмопатии.

Использование фолината кальция (лейковорина) обеспечивает возможность применения высоких и сверхвысоких доз метотрексата, превышающих стандартные дозы в 200–500 раз. Фолинат кальция, влияя на транспорт метотрексата через клеточные мембраны, уменьшает его токсическое действие, что позволяет при правильно подобранной на основе фармакокинетических данных о содержании метотрексата в сыворотке крови дозировке получить выраженный терапевтический эффект без токсикоза. Вследствие различия в механизмах транспорта высоких доз метотрексата и терапевтических

доз лейковорина удастся избирательно защитить нормальные ткани организма при сохранении противоопухолевого эффекта высоких доз метотрексата.

Фолинат кальция используется также для биохимической модификации действия фторпроизводных пиримидина (5-фторурацил), повышая их противоопухолевую активность за счет изменения метаболизма этих препаратов.

Глава 14

Биохимическая фармакология бисфосфонатов — препаратов для профилактики и лечения костных осложнений при злокачественном метастазировании

Костные метастазы при раке молочной железы, простаты, почек, щитовидной железы, легких сопровождаются болями, патологическими переломами, гиперкальциемией и сдавлением костного мозга, что приводит не только к ухудшению качества жизни больного, но и существенному сокращению продолжительности жизни. На ранних стадиях костного метастазирования кость разрушается не клетками опухоли, а остеокластами, которые активируются путем паракринной секреции метастатическими клетками опухоли некоторых веществ, в первую очередь пептидами, имеющими сходство с паратиреоидным гормоном (РТНгР). Стимулируя остеокластную резорбцию кости, они приводят к освобождению продуктов деградации костного матрикса, имеющих хемотаксичность для клеток опухоли. Опухольассоциированные факторы, такие как фактор роста тромбоцитов- α , могут также увеличивать действие РТНгР на органы и на рост раковых клеток. Следовательно, *паракринная активация остеокластов* приводит к деградации минерализованного матрикса кости, а факторы роста и цитокины (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- α), которые синтезируются или накапливаются в кости, способны стимулировать пролиферативные процессы в микрометастазах. Этот самоподдерживающийся цикл межклеточных взаимодействий и определяет характер опухолевого остеолизиса.

Опухольиндуцированный остеолитизис можно лечить и/или предупреждать как путем прямого воздействия на клетки, разрушающие кость, так и с помощью подавления стимулирования опухоли остеолитизиса костных клеток. Поиск фармакологических веществ, способных влиять на эти процессы привел к созданию бисфосфонатов (табл. 14.1), которые все шире применяются в клинике с целью регуляции костного метаболизма. Бисфосфонаты представляют собой аналоги полифосфатов, и подобно им, прочно связываются с гидроксиапатитом на поверхности кости. В отличие от пирофосфатов, которые быстро расщепляются гидролитическими ферментами остеокластов, бисфосфонаты, у которых атом углерода заменен кислородом, стабильны и ослабляют активность остеокластов с помощью различных механизмов, которые включают изменения цитоскелета, ферментативной активности и апоптоз. В условиях *in vitro* они подавляют преципитацию фосфата кальция, блокируя его превращение в гидроксиапатит, предотвращая агрегацию кристаллов апатита в большие кристаллы и замедляя растворение этих кристаллов. Бисфосфонаты накапливаются предпочтительно в местах активной перестройки кости. Они действуют прямо на зрелые остеокласты, уменьшая их остеорезорбтивную активность путем снижения вытеснения из матрикса H^+ и Ca^{2+} и модификации активности различных ферментов. Выраженный антирезорбтивный эффект бисфосфонатов и является фармакологическим обоснованием лечения опухолевого остеолитизиса. В то же время в последнее время появились данные, свидетельствующие о способности бисфосфонатов предотвращать появление костных метастазов, оказывать прямой противоопухолевый эффект, а также уменьшать болевую чувствительность при опухолях, что может увеличить сферу их практического использования. По химическому строению все бисфосфонаты разделяют на азотсодержащие (памидронат, ибандронат, золедронат, алендронат) и азотнесодержащие (этидронат и клодронат). Клодронат в отличие от этидроната и памидроната не вызывает нарушения процессов минерализации костной ткани, накопления некальцифицированных остеоидов и ингибирования кальцификации хрящевого матрикса. У крыс с хроническим артритом клодронат и алендронат в равной степени ингибировали снижение костной массы, вызванной этой патологией, но только клодронат уменьшал воспалительную реакцию и местную деформацию кости. Интересно, что между разными бисфосфонатами есть различия в механизме развития апоптоза. Клодронат индуцирует апоптотическую гибель клеток, превращаясь в негидролизуемый аналог АТФ аденозин-5'-[β,γ -дихлорметилен]-трифосфат, который цитотоксичен для макрофагов

и остеокластов. В случае аминокислотобисфосфонатов апоптоз, видимо, обусловлен ингибированием метаболизма мевалоновой кислоты, которая важна для поддержания целостности клеточной мембраны, что указывает на различие биохимических механизмов апоптотического действия этих препаратов на остеокласты. При использовании клодроната апоптотический эффект имел место в терапевтических дозах, а при использовании памидроната — только во много более высоких (токсических) дозах. Бисфосфонаты не только могут подавлять рост клеток опухоли и вызывать их апоптоз, но и регулировать экспрессию некоторых типов мРНК, которые опосредуют синтез факторов, регулирующих остеокласты. В частности, клодронат и памидронат дозозависимым образом ингибировали экспрессию мРНК для остеопонтина и лиганда рецептора, активирующего дифференциацию NF-κB в клетках остеосаркомы UMR 106-01.

Таблица 14.1

**Современные бисфосфонаты,
разрешенные к применению в Российской Федерации**

Международное непатентованное название	Торговое название (лекарственная форма)	Показание к применению при онкологических заболеваниях
Этидроновая кислота	Ксидифон (концентрат для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг/мл, 100 мл)	Гиперкальциемия при неопластических болезнях
Клодроновая кислота	Бонефос (концентрат для приготовления раствора для инфузий в концентрации 60 мг/мл 5 мл, ампулы, капсулы 400 мг 100 шт, таблетки по 800 мг 60 шт.)	Остеолиз при метастазах злокачественных опухолей в кости и миеломной болезни (множественной миеломе). Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями
Памидоновая кислота	Аредиа (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 15 мг, 30 мг, флаконы, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 60 мг, 90 мг)	Метастазы в кости (преимущественно остеолитического характера), миеломная болезнь; гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (эпидермоидного и неэпидермоидного происхождения, без и с костными метастазами)

Окончание табл. 14.1 на след. странице

Международное непатентованное название	Торговое название (лекарственная форма)	Показание к применению при онкологических заболеваниях
Алендроновая кислота	Фосамакс (таблетки 70 мг, 4 шт., таблетки 10 мг, 14 шт.)	Гиперкальциемия при злокачественных опухолях
Ибандроновая кислота	Бондронат (концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл, 1 мл, 2 мл)	Лечение и профилактика гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях (в том числе с метастазами); снижение риска возникновения патологических переломов, уменьшение боли, снижение потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов у пациентов с метастазами в кости
Золедроновая кислота	Зомета (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 4 мг, флаконы)	Остеолитические, остеосклеротические и смешанные костные метастазы солидных опухолей; остеолитические очаги при множественной миеломе (в составе комбинированной терапии). Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью

Бисфосфонаты могут изменять адгезивные свойства клеток опухоли к поверхности кости. После инкубации с клодронатом или ибандронатом кусочки костной ткани становились устойчивыми к адгезии опухолевых клеток. Выявлено выраженное снижение адгезивных свойств культуры клеток рака молочной железы и простаты в присутствии бисфосфонатов. Таким образом, научные данные свидетельствуют о возможности использования бисфосфонатов как для ингибирования патологического остеолита, особенно часто встречающегося при злокачественных новообразованиях, имеющих склонность к метастазированию в кости, так и в качестве химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, способных угнетать метастазирование.

В последние годы были выявлены дополнительные фармакологические эффекты бисфосфонатов, которые могут быть полезны при их клиническом применении. В исследованиях *in vivo* на животных было продемонстрировано, что клодронат обладает сильным ингибирующим влиянием на развитие атеросклероза путем уменьшения на-

копления кальция в сосудистой стенке и/или холестерина. Другим полезным дополнительным эффектом некоторых бисфосфонатов является их прямая анальгетическая активность. Показано, что внутривенное введение мышам клодроната и памидроната, в отличие от алендроната или этидроната, приводит к развитию дозозависимого анальгетического эффекта (определение по тесту отдергивания хвоста). Анальгетическая активность клодроната и памидроната также имела место после их введения в желудочки головного мозга. Эти результаты свидетельствуют о способности данных бисфосфонатов оказывать центральный и периферический обезболивающие эффекты, что весьма важно при их использовании у больных с опухолевыми заболеваниями, которые часто сопровождаются болевым синдромом.

Из представленных в табл. 14.1 препаратов только клиническая эффективность этидроновой кислоты не подтверждена результатами рандомизированных клинических испытаний, а в остальных случаях показания подтверждены доказательными исследованиями.

У пациентов с гиперкальциемиями, вызванными опухолями, лечение однократными (1500 мг) или многократными (5×300 мг) инфузиями клодроната приводит к быстрому снижению уровня кальция в сыворотке до нормального.

Высокая антиостеолитическая эффективность клодроната, сопровождающаяся снижением случаев смертности, была выявлена у 173 пациентов с метастазами в костной ткани при проведении длительного плацебо-контролируемого, рандомизированного и двойного слепого исследования.

Положительное влияние Бонефоса на костную ткань подтверждено данными рандомизированного исследования изменения минеральной плотности кости в процессе комбинированной терапии постменопаузальных женщин с раком молочной железы. У пациенток, получавших терапию клодронатом (1600 мг) перорально в течение 3 лет, отмечается достоверное повышение минеральной плотности кости (МПК), в поясничном отделе ($p = 0,002$) и в шейном отделе ($p < 0,0001$) по сравнению с теми, которые лечились только антиэстрогенами (либо 20 мг тамоксифена, либо 60 мг торемифена).

Существуют также доказательства ингибирования клодронатом резорбции костной ткани у больных раком простаты и снижения у них боли в костях. При этом важно отметить, что чем раньше начинается лечение, тем больше вероятность эффективности применения клодроната при сопутствующей антиандрогенной терапии, сопровождающейся снижением периферического превращения тестостерона в эстрадиол путем ароматизации.

Установлено, что риск развития костных метастазов у больных раком молочной железы можно уменьшить на 56%, а смертность — на 23%, если принимать клодронат внутрь в дозе 1600 мг/день.

Важно отметить, что снижение частоты возникновения костных метастазов имеет место только во время приема клодроната, а после его прекращения данный эффект не сохраняется. Механизм данного эффекта клодроната может быть связан с его способностью избирательно действовать на костную ткань, ингибируя функцию остеокластов. Кроме того, клодронат может оказывать действие на размер опухоли в костях благодаря локальному ингибированию выработки факторов роста — трансформирующего фактора роста β или инсулиноподобного фактора роста либо прямого действия на рост опухоли, вызывая апоптоз.

В настоящее время имеются убедительные данные эффективности применения клодроната для снижения частоты патологических изменений в костях при метастатическом раке молочной железы. Клодронат увеличивает продолжительность жизни и предохраняет костную ткань от развития остеопороза и возникновения переломов. Положительные эффекты клодроната зарегистрированы и при миеломной болезни.

У пациентов с раком простаты при раннем назначении клодроната ограничивается падение минеральной плотности кости при проведении антиандрогенной терапии. Особенно лечение клодронатом показано тем мужчинам, у которых выявлены факторы риска развития остеопороза при проведении антиандрогенной терапии.

Лечение бисфосфонатами обычно хорошо переносится при длительном применении (до 5 лет). При проведении противоопухолевой терапии с бисфосфонатами у многих пациентов с костными метастазами можно добиться продления жизни и улучшения ее качества.

Глава 15

Биохимическая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) относится к демиелинизирующим заболеваниям, быстро приводящим к инвалидизации. Рассеянный склероз чаще всего имеет ремитирующую форму (до 80–85%) — когда обострение сменяется ремиссией. Реже имеет место прогрессивное течение РС, когда ухудшение состояния больного идет с момента проявления заболевания. Наибольшую тревогу больных РС и их лечащих врачей вызывает нарастание инвалидизации, когда болезнь переходит в стадию вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС). При ВПРС инвалидизация становится основным фактором, определяющим необходимую помощь и соответствующие расходы. Ведущим механизмом развития демиелинизирующего процесса при РС является иммунопатологический. В 1970-х гг. доминировала гипотеза о вирусной природе РС. Предполагалось, что вирус стимулирует продукцию Т-лимфоцитами интерферона-гамма, который вызывает эксацербацию — обострение болезни, а интерферон-бета тормозит репликацию вируса и поэтому тормозит этот процесс.

Для подтверждения гипотезы о возможном использовании интерферонов для лечения РС около 30 лет тому назад начались исследования, направленные на выявление терапевтической активности различных типов интерферонов. Результаты испытаний природного, или рекомбинантного, интерферона-альфа показали отсутствие у него способности оказывать лечебный эффект при РС. Аналогичные испытания интерферона гамма свидетельствовали даже об ухудше-

нии состояния больных РС склерозом после его введения. И только в 1981 г. была опубликована первая работа (Jacobs L.D. et al.), согласно которой интратекальное введение дважды в неделю интерферона-бета, выделенного из фибробластов человека (1×10^6 ЕД/м²), привело к уменьшению частоты обострений по сравнению с контрольной группой. Эти результаты стимулировали проведение многочисленных исследований в области интерферонов, представляющих собой одну из групп межклеточных мессенджеров, называемых цитокинами. Они обладают противовирусной, антипролиферативной, противоопухолевой и иммуномодуляторной активностью. Система интерферонов является эволюционным приобретением позвоночных, начиная от рыб и кончая приматами, что предполагает очень древнее филогенетическое происхождение и существенное значение этой системы. Интерфероны были открыты при изучении механизма вирусной интерференции — феномена, при котором животные или клеточные культуры, зараженные одним вирусом, становились резистентными к инфекции другим вирусом. К настоящему времени установлено, что интерфероны можно отнести к гомеостатическим агентам. Обладая полифункциональными свойствами и участвуя в дифференцировке клеток, интерфероны играют существенную роль в патогенезе инфекционных, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний. Имеется 2 типа интерферонов. К первому типу относятся интерфероны-альфа и -бета, ко второму — интерферон-гамма. Интерферон-альфа, обычно называемый лейкоцитарным, состоит из белков с молекулярной массой 19–24 кД, что соответствует 165–166 аминокислотам, продуцируется В-клетками и макрофагами после индукции вирусами, чужеродными нуклеиновыми кислотами, компонентами бактерий, гетерологическими клетками и некоторыми синтетическими индукторами. Интерферон-бета — гликопротеин (166 аминокислот), продуцируемый клетками фиброэпителиального типа после индукции вирусами и чужеродными нуклеиновыми кислотами. Интерферон-гамма — гликопротеин (45 кД), состоит из двух мономеров. В отличие от интерферонов-альфа и -бета, он не стабилен при рН ниже 4,0. Интерферон-гамма продуцируется Т-лимфоцитами при стимуляции антигенами и митогенами. Гены, кодирующие интерфероны-альфа и -бета, расположены у человека в 9-й хромосоме, сами интерфероны имеют 40–50% гомологии. Ген для интерферона-гамма расположен в 12-й хромосоме, и интерферон-гамма не имеет структурной гомологии с интерферонами-альфа и -бета. Интерферон-гамма и интерферон-бета связываются с различными плазматическими рецепторами и вызывают фосфорилирование различных

цитоплазматических белков — активаторов транскрипции. Иными словами специфичность в действии различных интерферонов и других цитокинов (колониестимулирующий фактор, факторы роста, интерлейкины) определяется специфичностью активируемых ими киназ. Фармакологическая активность интерферона-бета-1b опосредована его связыванием с клеточными рецепторами 1-го типа. Эти рецепторы расположены на клеточной поверхности большинства клеток человека и состоят из двух субъединиц. Связывание интерферона-бета с рецепторами запускает цепь внутриклеточных биохимических реакций: активацию киназ *Janus* (названы так благодаря присутствию в одной молекуле 2 киназных доменов; они ассоциированы с рецепторами цитокинов, но неактивны, пока рецепторы не агрегируют под действием цитокинов). После агрегации происходит их активация за счет трансфосфорилирования. Активированные киназы фосфорилируют множество тирозинов в цитоплазматической части рецепторов. К этим фосфотирозинам присоединяются молекулы белков, известных под общим названием белки STAT (signal transducers and activators of transcription), которые, димеризуясь, проникают в ядро. Там они сами или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться цитокином. В результате начинают функционировать механизмы противовирусной защиты, а также изменяется регуляция аутоиммунных процессов. В частности, интерферон-бета быстро активирует кальцийнезависимую протеинкиназу C посредством вторичного посредника — диацилглицерина. Эта протеинкиназа принимает участие в регуляции образования мРНК, ответственной за противовирусную активность клеток. Интерферон-бета, но не интерферон-альфа, ингибирует рост клеток гладких мышц сосудов. В результате реализации рецепторопосредуемой активности интерферона-бета имеет место индукция олигоаденилатсинтетазы, гликозилтрансферазы, рибонуклеазы L, протеинкиназы p1, опухолевых специфических антигенов, подавление онкогенов и рецепторов факторов роста.

Терапевтическое действие интерферона-бета при РС заключается в ингибировании или модуляции активностей таких цитокинов, как интерферон-гамма и фактор некроза опухолей (ФНО)- α , а также в усилении супрессорной функции Т-лимфоцитов. Доказано, что интерферон-бета ингибирует синтез интерферона гамма, который играет важную роль в патогенезе РС, индуцируя синтез ФНО- α — цитотоксина олигодендроцитов. Кроме того, интерферон-бета увеличивает уровень интерлейкина 10, стимулирует образование антагониста рецептора интерлейкина 1 и ингибирует пролиферацию лейкоцитов,

уменьшает презентацию антигенов микроглии, снижает миграции Т-лимфоцитов в головной мозг, ингибируя активность матриксной металлопротеиназы, вызывает даун-регуляцию молекул адгезии.

Интерферон-бета уменьшает экспрессию HLA молекул антиген-представляющими клетками, соответственно снижая представительство этих детерминант Т-лимфоцитами и макрофагами, что ограничивает не только пролиферацию последних, но и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Вследствие специфического взаимодействия с рецепторами Т-лимфоцитов и макрофагов интерферон-бета тормозит продукцию ими провоспалительных цитокинов: интерферона-гамма, лимфотоксина, факторов некроза опухолей α и β . В то же время интерферон-бета стимулирует синтез и реализацию функции противовоспалительного цитокина — трансформирующего фактора роста β , который подавляет экспериментальный аллергический энцефаломиелит и снижает частоту эксацербаций при РС. Интерферон-бета стимулирует супрессирующую функцию CD8-лимфоцитов.

При изучении иммунных механизмов эффектов интерферона-бета выявлено, что он ингибирует активацию Т-клеток, вызываемую интерфероном-гамма. Кроме того, описана способность интерферона-бета увеличивать апоптоз Т-клеток. Было обнаружено, что интерферон-бета увеличивает содержание молекул B7-H1 в моноцитах и дендритных клетках, что может приводить к ингибированию активации аутологичных Т-клеток. Интерферон-бета также снижает экспрессию молекул, необходимых для презентации антигенов. Имеются экспериментальные доказательства того, что интерферон-бета может переключить иммунный ответ от Т-хелперов (Th)1 на противовоспалительный Th2-ответ.

Описана способность интерферона-бета увеличивать трансэндотелиальное электрическое сопротивление и снижать межклеточную проницаемость для различных молекул, в том числе и для иммунных клеток, а также уменьшать экспрессию адгезивных молекул и экспрессию хемокинов и матриксной металлопротеиназы. После начала терапии интерфероном-бета происходит быстрая нормализация проницаемости ГЭБ, о чем указывают данные магнитно-резонансной визуализации с контрастированием гадолинийсодержащими контрастными препаратами.

Помимо иммунологических механизмов действия интерферона-бета при РС имеют место и другие его эффекты, которые также могут влиять на пути формирования демиелинизирующего процесса. К ним относятся противовирусные и повышающие уровень кортикостероидов.

Установлено, что результатом лечения интерфероном-бета может быть повышение кортикостероидной активности, что также может играть роль в снижении частоты обострений РС.

Таким образом, положительное действие интерферона-бета как иммунотерапевтического средства на течение ремитирующей формы и прогрессирование РС реализуется путем влияния на ряд ключевых механизмов иммунопатологического процесса при этом заболевании; определенное значение имеют также его эффекты неиммунологического характера.

Первым интерфероном-бета, который прошел все необходимые доклинические и клинические испытания, стал его подтип бета-16. У больных РС установлена выраженная дозовая зависимость силы фармакологического действия интерферона-бета-16, что доказывает наличие у него специфической фармакотерапевтической активности в отношении РС.

В виде готовой к применению лекарственной формы интерферон-бета-16 (Бетаферон) появился в 1993 г. как препарат для лечения РС, что стало главным достижением в борьбе с данной болезнью. Его клиническая эффективность доказана с помощью объективных современных методик, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением.

Бетаферон — генноинженерная форма интерферона-бета-16. Он состоит из 165 аминокислот, его молекулярная масса 18500 Д.

Бетаферон отличается от природного интерферона-бета по следующим позициям:

- в позиции 17 имеет вместо цистеинового аминокислотного остатка сериновый;
- не гликозилирован;
- характеризуется отсутствием N-концевого метионинового остатка.

Бетаферон представляет собой очищенный, стерильный, лиофилизированный белковый продукт, получаемый методом рекомбинации ДНК из штамма *E. coli*.

При проведении плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 372 пациента с ремитирующим РС, получавших интерферон-бета-16 в дозе 8 млн ЕД подкожно через день в течение 2 лет, выявлено достоверное снижение частоты обострений на 34% ($p < 0,009$). Бетаферон увеличил время до наступления первого обострения от начала исследования на 86% по сравнению с группой плацебо, а также количество пациентов, у которых не наблюдалось ни одного обострения в течение 2 лет наблюдения, — на 95%. Данные

магнитно-резонансной томографии подтвердили клиническую эффективность Бетаферона: образования новых очагов после 2 лет терапии уменьшилось на 83% ($p < 0,009$). При этом доказано наличие дозовой зависимости. Оказалось, что Бетаферон наиболее эффективен при раннем начале лечения у пациентов с активным течением заболевания и небольшой степенью инвалидизации.

В результате проведения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с вторично-прогрессирующим РС с суммой баллов неврологического дефицита по шкале EDSS от 3,0 до 6,5 были получены результаты, убедительно доказавшие клиническую эффективность интерферона-бета-1b. Замедление процесса ухудшения неврологического статуса было статистически достоверным ($p = 0,0008$). Интерферон-бета-1b задерживал дальнейшее развитие инвалидизации на 9–12 месяцев за период исследования, длившийся 2–3 года. Соотношение вероятности подтвержденной задержки инвалидизации составило 0,65 (95% CI 0,52–0,83). Положительный эффект был очевиден как для пациентов с явными рецидивами, так и для пациентов с постепенно ухудшающимся неврологическим статусом, без рецидивов. У больных улучшились показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ). Препарат хорошо показал себя с точки зрения безопасности; его побочные эффекты не отличались от отмечавшихся ранее при использовании интерферона-бета-1b. У больных выявлен позитивный эффект Бетаферона на выраженность локальной атрофии, т.е. количество и объем очагов гипointенсивности на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением (так называемых «черных дыр», которые лучше коррелируют со степенью инвалидизации по шкале EDSS, чем T2-изображения: через 3 года в группе плацебо объем очагов увеличился на 41,8%, а при лечении Бетафероном на 23,2%. Таким образом, терапия Бетафероном позволила достоверно уменьшить образование «черных дыр», т.е. выраженность локальной атрофии на 45% по сравнению с группой плацебо. На основании исследования эффективности применения Бетаферона при остро вновь возникшем РС интерферон-бета-1b разрешен для лечения клинически изолированных синдромов (первичные проявления демиелинизации, предположительно связанные с РС).

В ряде стран разрешен для терапии РС глатимера ацетат (Копаксон), представляющий собой смесь синтетических полипептидов с молекулярной массой от 4700 до 11 000 Д. Этот препарат подавляет активацию антигенами миелина Т-лимфоцитов, конкурируя с антигенами за связывание с участками основного компонента гистосоместимости класса II. При проведении клинических испытаний

у 251 пациента с РС (опытная группа — 125 человек; контрольная группа — 126 человек) в течение 24 месяцев наблюдалось уменьшение частоты обострений на 29%. Однако Копаксон не влиял на снижение когнитивных функций у больных РС, а уменьшение появления новых поражений головного мозга, выявляемых с помощью МРТ в случае Копаксона, было выражено в меньшей степени (на 57%), чем при лечении Бетафероном (на 89%). Кроме того, Копаксон необходимо вводить ежедневно, а Бетаферон вводят через день.

Наряду с Бетафероном, ставшим первым и наиболее изученным препаратом в ряду интерферонов-бета, для лечения больных РС имеются и другие препараты этого ряда, а также иные иммуномодуляторы с показаниями для применения у больных РС (табл. 15.1).

Таблица 15.1

Современные лекарственные средства, разрешенные для лечения рассеянного склероза в Европе и США

Международные непатентованные названия (торговые названия)	Клинический изолированный синдром	РС ремитирующего типа	Вторично-прогрессирующий РС
Интерферон-бета-1а (Авонекс)	Да	Да	Нет
Интерферон-бета-1б (Бетаферон)	Да	Да	Да
Интерферон-бета-1а (Ребиф® 22 и 44 мкг)	Нет	Да	Да
Глатимера ацетат (Копаксон)	Нет	Да	Нет
Азатиоприн (Имуран)	Нет	Да (но не в США)	Нет
Натализумаб (Тизабри)*	Нет	Да	Нет
Митоксантрон (Новантрон®)	Нет	Да	Да

* В России не зарегистрирован.

Величину биологической активности интерферона-бета-1б определяют по его способности оказывать противовирусный эффект в клеточной культуре в сравнении со стандартным интерфероном-бета-1б (код: Gxb02-901-535). Одна единица действия (ЕД) соответствует количеству интерферона-бета, которое необходимо для предотвращения вызываемого вирусом клеточного лизиса в половине клеток

тестируемой культуры. При использовании в качестве тест-систем ферментативной иммунносорбции или радиоиммунологического анализа определяются не только биологически активные мономеры интерферона-бета-1б, но и биологически неактивные димеры интерферона-бета-1б, в то время как на активность интерферонов, определяемую с помощью клеточной культуры, влияет растворимость молекул в воде. Поэтому с помощью данных тест-систем трудно сравнить интерферон-бета-1б и интерферон-бета-1а, так как они обладают различными физико-химическими свойствами. Единственный имеющийся фармацевтический препарат интерферона-бета-1б (Бетаферон/Бетазерон) в сравнении со стандартным интерфероном-бета-1б (ВОЗ) имеет специфическую активность 32 млн ЕД/мг. Вследствие отличий физико-химических свойств между интерфероном-бета-1б и интерфероном-бета-1а для определения активности интерферона-бета-1а и интерферона-бета-1б используются разные стандарты ВОЗ: коды 00/572 и Gxb02-901-535 соответственно.

В используемых препаратах Бетаферона содержится 250 мкг интерферона-бета-1б, Ребифа — 22 или 44 мкг интерферона-бета-1а и Авонекса — 30 мкг интерферона-бета-1а.

При сравнении способности этих препаратов индуцировать в сыворотке больных РС белок устойчивости к миксовирусам (МхА) наибольшей активностью обладал Бетаферон (2,29 нг/10⁵ лимфоцитов периферической крови), затем Ребиф 22 (1,00 нг/10⁵ лимфоцитов) и Авонекс (0,57 нг/10⁵ лимфоцитов). Важно отметить, что данные сравнительные исследования по определению биомаркера фармакологической активности интерферонов бета соответствуют данным ряда сравнительных исследований их клинической эффективности у больных РС.

Таким образом, в неврологии в основном благодаря созданию препаратов интерферонов-бета, начиная с 1993 г. началась новая эра в лечении РС. За это время уже имеются наблюдения за пациентами, которые в течение 16 лет лечатся Бетафероном. Эти наблюдения свидетельствуют о хорошей длительной переносимости этого препарата, его способности замедлять процесс демиелинизации и уменьшать смертность от этого заболевания. Вместе с тем продолжаются поиски более оптимальных режимов применения препаратов интерферона-бета (например, исследования, обосновывающие необходимость повышения дозы интерферона-бета-1б в 2 раза), а также расширение показаний для его применения.

Ныне можно констатировать наличие следующих положений в области фармакотерапии РС, которые характеризуют достигну-

тый прогресс в этой области благодаря рекомбинантным препаратам интерферона-бета:

1. Согласно последним материалам группы по консенсусу лечения РС препараты интерферона-бета или глатимера ацетат предпочтительны в качестве стандартной базисной терапии этого заболевания. Как альтернативу можно использовать азатиоприн при РС ремитирующего типа. При прогрессировании заболевания или очень активной начальной фазе заболевания можно применять натализумаб или митоксантрон.
2. С помощью слепого контроля установлено, что интерферон-бета-1б (введение через день) по сравнению с интерфероном-бета-1а (раз в неделю) имеет преимущество в отношении снижения повреждений в ЦНС, выявляемых методом магнитно-резонансной визуализации. Однако результатов двойного слепого клинического исследования сравнения интерферона-бета-1б и интерферона-бета-1а все еще нет.
3. Результаты лечения больных РС интерфероном бета-1б в течение 16 лет подтвердили его безопасность и способность снижать смертность от этого заболевания.
4. При лечении интерфероном-бета-1б следует избегать беременности, так как при этом увеличена частота спонтанного аборта, хотя тератогенного эффекта интерферона-бета-1б не выявлено. При возникновении беременности следует прервать лечение интерфероном-бета-1б.
5. Продолжаются исследования возможности лечения РС с помощью новых иммуномодулирующих средств, в частности моноклональных антител (например алемтузумаб), которые необходимо вводить лишь один раз в месяц.

Глава 16

Биохимическая фармакология витаминов и витаминоподобных средств

Витамины — незаменимые элементы, необходимые для роста, развития и жизнедеятельности человека. Большинство витаминов в организме не синтезируется, источником их обычно является внешняя среда (пищевые продукты растительного и животного происхождения, микроорганизмы — нормальные обитатели ЖКТ). Недостаток витаминов в организме (витаминная недостаточность, гиповитаминоз) может быть обусловлен низким содержанием витаминов в пище, нарушением их всасывания (при патологических изменениях пищеварительного тракта) или же повышенной потребностью организма в них, например, в период беременности. Повышенная потребность в витаминах возникает также в период интенсивного роста, в пожилом возрасте, при кормлении грудью, при тяжелом физическом труде, интенсивных занятиях спортом. В таких случаях необходимо употреблять витаминные препараты — лекарственные средства, действующим началом которых являются витамины или их более активные аналоги — коферменты. Также витамины необходимы в качестве компонентов поддерживающей терапии как при болезни, так и в период реконвалесценции при многих заболеваниях, начиная от простудных заболеваний и заканчивая последствиями травм и др.

Витамины подразделяют на 2 группы — водорастворимые и жирорастворимые. К водорастворимым витаминам относятся: аскорбиновая кислота (витамин С), витамины группы В — тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксин (витамин В₆), никотиновая кислота (витамин РР), цианокобаламин (витамин В₁₂), биофлавоноиды

(витамин Р), витамин В₉ (фолиевая кислота), пантотеновая (витамин В₅) и пангамовая (витамин В₁₅) кислоты.

Группа жирорастворимых витаминов объединяет витамины А, D, Е и К. Биологическая роль жирорастворимых витаминов в значительной степени обусловлена их участием в обеспечении нормального функционального состояния клеточных, цитоплазматических мембран.

16.1. Водорастворимые витамины

16.1.1. Витамин В₁ (антиневритический витамин, аневрин, анти-бери-бери витамин)

Витамин В₁, или тиамин, — первое вещество, с которого началось изучение витаминов. История этого витамина связана с изучением болезни бери-бери. Сейчас В₁ — один из наиболее изученных витаминов. Влияние его на организм очень разносторонне: тиамин необходим нам для нормальной функции нервной системы, регулирования тканевого дыхания и всех видов обмена веществ — белкового, углеводного, жирного и минерального. Суточная потребность организма в витамине В₁ 0,5–1,5 мг.

По своей биохимической сути В₁, а точнее его фосфорилированная коферментная форма — тиамин-пирофосфат, является коферментом декарбоксилаз, участвующих в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой), а также транскетолазы, участвующей в пентозофосфатном пути распада глюкозы.

Тиамин необходим для нормального функционирования ферментов, ответственных за метаболизм углеводов и ряд других важных биохимических превращений. Реакции, катализируемые этими ферментами, крайне многочисленны и критически важны для нормального метаболизма тканей. В частности, в нервной системе эти реакции определяют уровень синтеза ацетилхолина, γ-аминобутирата и серотонина; нарушение активности перечисленных нейротрансмиттеров приводит к нарушению функции ЦНС. Реакции, кофактором которых выступает тиамин, включают в себя также синтез молекул, связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот, жирных кислот и стероидов.

Исследования биологических эффектов тиамин демонстрируют наличие трех ключевых ферментов, требующих присутствия тиамин для нормального функционирования. Это — транскетолаза (ТК), пируватдегидрогеназа (ПДГ) и альфа-кетоглутаратдегидрогеназа

(α -КГДГ). Все три фермента принимают участие в катаболизме углеводов, каждый фермент состоит из нескольких субъединиц, которые при объединении формируют каталитически активную форму фермента, и именно на этом этапе критически важно присутствие тиамина.

Транскетолаза является важным ферментом в так называемом пентозофосфатном пути. Это набор биохимических реакций, в ходе которого происходит превращение глюкозо-6-фосфата при участии ТК в рибозо-5-фосфат и никотинамидадениндинуклеотид фосфат (НАДФ-Н). Оба этих продукта важны для продукции многочисленных биологически активных молекул. Рибозо-5-фосфат необходим для синтеза нуклеиновых кислот, сложных углеводов и др. НАДФ-Н обеспечивает поставку атомов водорода для реакций, в ходе которых синтезируются стероиды, жирные кислоты, аминокислоты и нейротрансмиттеры. Кроме того, НАДФ-Н необходим для синтеза глутатиона — вещества, обладающего выраженной антиоксидантной активностью.

ПДГ и α -КГДГ также принимают участие в различных этапах метаболизма глюкозо-6-фосфата в процессе гликолиза и в цикле Кребса (цикл лимонной кислоты). Продуктом этих реакций является аденозинтрифосфат (АТФ), который обеспечивает энергией многочисленные клеточные процессы. Снижение выработки АТФ может стать причиной повреждения клетки и даже гибели. Кроме того, функционирование ПДГ необходимо для нормального синтеза ацетилхолина и миелиновой оболочки нервных окончаний.

Цикл Кребса и α -КГДГ важны для регуляции уровня нейротрансмиттеров глутамата, γ -аминобутирата и аспартата, а также в синтезе белка. Поэтому тиамин необходим для нормального функционирования клеток организма, и в частности, клеток нервной системы.

16.1.2. Витамин В₂ (рибофлавин, лактофлавин, витамин роста)

Витамин В₂ широко распространен в природе. Как и другие витамины группы В, В₂ выполняет функцию кофермента. При поступлении в организм рибофлавин взаимодействует с аденозинтрифосфорной кислотой и образует флаavin-моноклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Оба они являются простетической частью ферментных флавинпротеинов, участвующих в переносе протонов и регулировании окислительно-восстановительных процессов. Таким образом, рибофлавин играет важную роль в первую очередь в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в поддержании нормальной зрительной функции глаза (входит в состав зрительного пурпура и защищает сетчатку от вредного воздействия УФ-излучения).

Рибофлавин активен в процессе гемопоэза и имеет определяющую роль в его нормальном протекании. Также он улучшает состояние органа зрения, принимая, наряду с витамином А, участие в процессах темновой адаптации, улучшает микроциркуляцию глаза и играет большую роль в предотвращении катаракты. Витамин В₂ оказывает положительное воздействие на слизистые оболочки, в наибольшей степени — слизистые оболочки ЖКТ.

Рибофлавин необходим для метаболизма триптофана, кроме того, он принимает участие в метаболизме витамина В₆, способствуя его переходу в активную форму.

Витамин В₂ обладает антиоксидантной активностью. Это свойство рибофлавина обусловлено его ролью в продукции восстановленного глутатиона. Восстановленный глутатион, помимо прочего, является кофактором селеносодержащих пероксидаз — важнейших антиоксидантных ферментов. Синтез восстановленного глутатиона происходит при участии ФАД-зависимой глутатионредуктазы. Снижение количества рибофлавина приводит к снижению активности этого фермента и, как следствие, к повышению активности свободных радикалов в клетке, что отражается на повышении уровня перекисного окисления липидов. Также дефицит рибофлавина сказывается на активности цитохром-Р-450-редуктазы и цитохром- b-редуктазы.

16.1.3. Витамин В₅ (пантотеновая кислота)

Пантотеновая кислота получила свое название от греческого «пантотен», что означает «всюду», из-за чрезвычайно широкого ее распространения. Пантотеновая кислота, попадая в организм, превращается в пантетин, который входит в состав кофермента А, играющего важную роль в процессах окисления и ацетилирования. Основная функция кофермента А заключается в том, что он является акцептором и переносчиком кислотных (ацильных) остатков. Он принимает участие в окислении и биосинтезе жирных кислот, в окислительном декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой), в синтезе лимонной кислоты (включаясь в цикл трикарбоновых кислот). Одним из важнейших свойств витамина В₅ является его способность стимулировать выработку глюкокортикоидов, что делает его мощным средством для лечения аллергических и воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита. Пантотеновая кислота нормализует липидный обмен и активирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Также витамин В₅ оказывает гипOLIпидемическое

действие, обусловленное ингибированием биосинтеза основных классов липидов, формирующих в печени липопротеины низкой и очень низкой плотности. Кроме того, показана роль пантотеновой кислоты в регуляции экспрессии генов и передаче сигнала в клетке, так как ацетилкоэнзим-А участвует в ацетилировании гистонов, что является механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов.

Пантотеновая кислота принимает участие в антиоксидантной защите клеток. На мышах показаны радиопротекторные свойства пантотеновой кислоты, этот эффект связывают с тем, что пантотеновая кислота участвует в процессах, способствующих синтезу глутатиона в клетке. Помимо прочего, пантотеновая кислота обладает ранозаживляющим действием. Механизм ранозаживляющего действия пантотеновой кислоты до конца не изучен, на животных моделях показано, что нанесение пантотеновой кислоты в области раны усиливает миграцию клеток в область повреждения.

Недостаточность пантотеновой кислоты у людей практически не развивается. Симптомы дефицита могут наблюдаться при патологии тонкого кишечника, ферментных нарушениях, а также при выраженных нарушениях

16.1.4. Витамин В₆ (пиридоксин)

Наименованием витамина В₆ обозначают группу соединений, производных пиридина (пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль, пиридоксамин), объединяемых общим названием «пиридоксин». Витамин В₆ играет важную роль в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Пиридоксин участвует в синтезе различных белков — ферментов, гемоглобина; в обмене простагландинов, серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, ГАМК, гистамина. Пиридоксин способствует нормализации липидного обмена.

Витамин В₆ в форме пиридоксальфосфата является коэнзимом более 100 ферментов. Большинство из них принимают участие в метаболизме аминокислот, особенно важно участие пиридоксальфосфата в процессе переаминирования (аминотрансферазы). Также эта форма витамина В₆ участвует в катаболизме гликогена.

Пиридоксальфосфат является коферментом синтеза дельта-аминолевулиновой кислоты на первом этапе синтеза порфиринов. Центральный продукт порфиринового синтеза — гем — в дальнейшем используется в синтезе гемоглобина, миоглобина и цитохромов.

Витамин В₆ необходим для нормального протекания процесса метаболизма метионина, а также для конверсии триптофана в ниацин, и, таким образом, косвенно для энергетического метаболизма.

К пиридоксинзависимым ферментам также относятся декарбоксилазы, ответственные за синтез нейротрансмиттеров гамма-аминобутирата, дофамина, норэпинефрина, эпинефрина и серотонина.

Физиологические концентрации пиридоксальфосфата обеспечивают снижение активности глюкокортикоидных рецепторов и негативную модуляцию генов, экспрессия которых индуцируется прогестероном, андрогенами и эстрогенами.

Наконец, пиридоксин принимает участие в качестве кофермента в реакции конверсии серина и глицина, которые являются основой для синтеза *de novo* пуриновых нуклеотидов и тимидилата (предшественника ДНК).

Недостаточность витамина В₆ может возникать в связи с различными факторами, в частности, при приеме препаратов эстрогенов, оральных контрацептивов, препаратов стероидных гормонов, при повышенных умственных и физических нагрузках, стрессе, при приеме антидепрессантов и оральных контрацептивов, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, и у курильщиков.

Витамин В₆ обладает антиатерогенным и гипотензивным действием. Антиатерогенное действие пиридоксальфосфата обусловлено его участием в метаболизме метионина, витамин В₆ в форме пиридоксина гидрохлорида обладает гипотензивным действием, снижая как систолическое, так и диастолическое давление у некоторых пациентов с эссенциальной гипертонией. Механизм этого эффекта до конца не изучен.

Показана эффективность витамина В₆ против злокачественных клеток меланомы *in vitro*, кроме того в экспериментах на мышах пиридоксаль подавлял рост экзогенных клеток меланомы, инъектированных животным внутрибрюшинно. Механизм этого эффекта в настоящее время изучается.

Наконец, витамин В₆ снижает депрессивные проявления у женщин в период так называемое предменструального синдрома, что, по-видимому, обусловлено его ролью в синтезе серотонина и дофамина, а также в метаболизме стероидных гормонов.

Следует с осторожностью назначать витамин В₆ при беременности и кормлении. Также для пациентов, принимающих амиодарон или леводопу (без приема при этом карбидопы), дозы витамина В₆ не должны превышать 5 мг/сут.

Прием циклосерина, пеницилламина, фенобарбитала, фенелзина, оральных контрацептивов, изониазида, гидралазина, этионамида,

карбамазепина, вальпроата, а также алкоголя обуславливает повышенную потребность в витамине В₆.

16.1.5. Витамин В₉ (фолиевая кислота, витамин В_c)

Фолиевая кислота состоит из 3 структурных элементов: птеридинового производного, парааминобензойной кислоты и L-глутаминовой кислоты. Фолиевая кислота является одним из важнейших участников окислительно-восстановительных процессов, обладая свойствами акцептора ионов водорода. В организме фолиевая кислота метаболизируется до тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся кофактором ферментных систем, определяющих биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, аминокислот, а также участвующих в обмене тирозина и глутаминовой кислоты. Фолиевая кислота оказывает положительное влияние на органы ЖКТ, в частности на функции кишечника и печени. Значение фолиевой кислоты велико для процессов гемопоэза как в отношении красного, так и белого кровяного ростка. Недостаток фолиевой кислоты часто наблюдается при псориазе и нейродерматитах. Также фолиевая кислота критически необходима для нормального развития эмбриона при беременности как регулятор развития нервных клеток, а также как компонент, предотвращающий преждевременные роды и рождение недоношенных детей. Прием фолиевой кислоты полезен для снятия послеродовой депрессии. Кроме того, фолиевая кислота в высоких дозах обладает эстрогеноподобным действием, что также определяет ее функцию в качестве дополнительного препарата при менопаузе и при коррекции задержки полового развития.

Недавними исследованиями показана существенная роль фолиевой кислоты в предотвращении рака.

16.1.6. Витамин В₁₂ (цианокобаламин)

Витамин В₁₂ — единственный водорастворимый витамин, способный аккумулироваться в организме. Он депонируется в печени, почках, легких и селезенке.

В состав витамина В₁₂ входят цианокобаламин и группа веществ, обладающих сходной с ним активностью (метилкобаламин и оксикобаламин). Активной формой витамина В₁₂ является аденозилкобаламин. Витамин В₁₂ участвует в процессах трансметилирования, переноса водорода, активирует синтез метионина. Усиливая синтез и способность к накоплению протеина в организме, цианокобаламин

оказывает также анаболическое воздействие. Цианокобаламин способствует гемопоэзу и является в этом отношении ключевым компонентом, участвующим в регуляции развития красного кровяного ростка. Он принимает участие в синтезе нуклеотидов, необходимых для процесса эритропоэза, и активно влияет на накопление в эритроцитах соединений, содержащих сульфгидрильные группы. Витамин B_{12} является одним из веществ, необходимых для здоровья репродуктивных органов мужчин и женщин, в частности он способен корректировать содержание зрелых форм сперматозоидов в семенной жидкости.

Цианокобаламин играет существенную роль в функционировании нервной системы. Оптимальный уровень цианокобаламина помогает предотвратить прогрессию психических изменений, связанных, например, со старческим слабоумием или избежать развития депрессии. Участвуя в синтезе мелатонина, цианокобаламин влияет на регуляцию режима сна и бодрствования. Кроме того, витамин B_{12} помогает нормализовать пониженное кровяное давление.

Повышая фагоцитарную активность лейкоцитов и активизируя деятельность ретикулоэндотелиальной системы, цианокобаламин усиливает иммунитет.

Витамин B_{12} , поступающий в организм с пищей, по предложению Уильяма Кастла (1930) называют «внешним фактором» развития анемии. Parietalные клетки желудка синтезируют термолабильный щелочеустойчивый фактор (его обозначают как «внутренний фактор» Кастла), представляющий собой гликопротеин с молекулярной массой 50 000–60 000 Да). Комплекс витамина и гликопротеина связывается со специфическими рецепторами клеток слизистой оболочки средней и нижней частей подвздошной кишки и далее поступает в кровь. Незначительное количество витамина B_{12} (около 1%) всасывается в желудке без участия внутреннего фактора. Запасы витамина B_{12} в организме достаточно велики (около 2–5 мг). В связи с этим дефицит витамина при значительном снижении его поступления и/или усвоения развивается лишь через 3–6 лет. Недостаток витамина B_{12} в результате нарушения и/или снижения его всасывания может быть следствием уменьшения или прекращения синтеза внутреннего фактора Кастла, нарушения всасывания комплекса витамин B_{12} + гликопротеин в подвздошной кишке, повышенного расходования витамина; «конкурентного» использования витамина B_{12} в кишечнике паразитами или микроорганизмами.

Без витамина B_{12} происходит демиелинизация нервных окончаний, что сопровождается соответствующей симптоматикой: онемение конечностей и парестезии конечностей (самое раннее неврологиче-

ское нарушение), мышечная слабость и атаксия. Поражаются нервы, спинной мозг (где демиелинизация подвергаются задние и боковые канатики), демиелинизацию сменяет дегенерация аксонов нервных клеток, и в конечном итоге процесс завершается гибелью нейронов. Головной мозг также поражается, что может проявляться в форме хронической усталости, раздражительности, депрессий, головокружения и головной боли, сонливости, затруднения дыхания, расстройств зрения, в более тяжелых случаях — галлюцинациями и мнестическими нарушениями, а также другими расстройствами психики вплоть до деменции и тяжелых психозов. Рефлексы могут быть как снижены, так и повышены. В ряде случаев выявляют патологические разгибаемые рефлексы и неустойчивость в позе Ромберга. Возможно нарушение функции тазовых органов, что наиболее часто проявляется в форме запора. Пища усваивается плохо, аппетит может быть снижен или извращен.

16.1.7. Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С — один из мощнейших природных антиоксидантов. Аскорбиновая кислота играет существенную роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов, участвует в синтезе структурных белков соединительной ткани — коллагена и проколлагена, образовании ее основного вещества, включающего мукополисахариды — гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты, что позитивно сказывается на состоянии кожи, слизистых оболочек и стенок сосудов: снижается их ломкость, ускоряется процесс регенерации, кроме того, витамин С предохраняет холестерин липопротеидов низкой плотности от окисления и соответственно стенки сосудов от отложения окисленных форм холестерина. Витамин С играет роль в регуляции обмена фолиевой кислоты и железа, тирозина, а также в синтезе стероидных гормонов и катехоламинов. Аскорбиновая кислота также регулирует свертываемость крови, нормализует проницаемость капилляров, необходима для кроветворения, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Аскорбиновая кислота — важнейший фактор, способствующий поддержанию сил организма при стрессе. Витамин С усиливает репаративные процессы, увеличивает устойчивость к инфекциям, а также уменьшает эффекты воздействия различных аллергенов. Показано, что аскорбиновая кислота играет важную роль в профилактике и терапии раковых заболеваний. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо и, напротив, выводить токсичные элементы — медь, ртуть и свинец.

В понятие «витамин С» включены 2 основных вещества и их соли: L-аскорбиновая кислота и L-дегидроаскорбиновая кислота.

Аскорбиновая кислота является кофактором пролил- и лизилгидроксилазы, участвующих в синтезе коллагена. В отсутствие аскорбиновой кислоты снижается способность коллагена формировать нормальные волокна, что и обуславливает клинические симптомы, характерные для цинги.

Аскорбиновая кислота также вовлечена в процессы синтеза других компонентов соединительной ткани, таких как эластин, фибронектин, протеогликаны, матрикс костной ткани и эластин-ассоциированный фибриллин.

Аскорбиновая кислота участвует в процессах биосинтеза карнитина, что обуславливает слабость и тошноту при цинге.

Аскорбиновая кислота модулирует процессы усвоения, транспорта и депонирования железа и может стимулировать синтез ферритина, который вовлечен в обмен кортикостероидов, альдостерона и конверсию холестерина в жирные кислоты.

В свете вышеперечисленного, аскорбиновая кислота широко известна как фактор профилактики хронических дегенеративных заболеваний (ишемическая болезнь сердца и др.) и рака. Фактически аскорбиновая кислота является важнейшим в организме водорастворимым антиоксидантом.

Аскорбиновая кислота принимает на себя удар со стороны различных оксидантов на основе как кислорода, так и азота: ее окисляют супероксидные, гидроксильные, пероксильные нитроксидные радикалы, и нерадикальные синглетный кислород, пероксинитрит и гипохлорит. Аскорбат ингибирует перекисное окисление липидов, препятствует окислительному повреждению ДНК и белков.

Аскорбат превращается под воздействием оксидантов в семидегидроаскорбат. Семидегидроаскорбат затем конвертируется обратно в аскорбат НАДН-семидегидроаскорбатредуктазой или в дегидроаскорбат, который также превращается в аскорбат под воздействием глутатион-зависимых ферментов либо метаболизируется.

Аскорбат может выступать в роли вторичного антиоксиданта. Аскорбат регенерирует главный липидный антиоксидант — альфа-токоферол из его радикальной (окисленной) формы.

Антиоксидантная активность витамина С обуславливает его антиатерогенное действие. Кроме того, витамин С может стимулировать функцию эндотелия путем повышения продукции оксида азота (NO) или путем ингибирования его взаимодействия с супероксидным радикалом.

Витамин С может модулировать синтез простагландинов и эйкозаноидов, что обуславливает антитромботический и вазодилаторный эффекты.

Противораковая активность витамина С может быть частично обусловлена его способностью к снижению токсичности канцерогенов путем химического взаимодействия, и, с другой стороны, способность блокировать канцерогенные процессы за счет антиоксидантной активности. Витамин С блокирует образование нитрозаминов в пищевых продуктах и может участвовать в обезвреживании антрацена, бензпирена, пестицидов и тяжелых металлов.

Роль аскорбиновой кислоты в терапии рака, однако, неясна. В исследованиях на клеточных культурах показано, что аскорбиновая кислота может потенцировать цитостатическое действие доксорубина, цисплатина и паклитаксела, причем этот эффект не связан с его прооксидантной активностью. По другой информации, витамин С может стимулировать экспрессию белков, ответственных за репарацию ДНК, что также может обуславливать его антиканцерогенный эффект.

Витамин С не подавляет репликацию вирусов, вызывающих типичную простуду. Однако снижение тяжести и продолжительности симптомов при простуде при приеме аскорбиновой кислоты, судя по всему, обусловлено антигистаминной активностью витамина С. На этот же счет можно отнести и его возможную активность в плане повышения иммунитета, а также в рамках повышения эффективности терапии бронхиальной астмы.

В целом можно сказать, что витамин С эффективен как средство, обладающее некоторым антиатерогенным, антиканцерогенным, антигистаминным, противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Витамин С может существенно помочь при детоксикации в случае отравлений тяжелыми металлами и промышленными отходами.

Суточная потребность человека в витамине С зависит от ряда причин: возраста, пола, выполняемой работы, состояния беременности или кормления грудью, климатических условий, вредных привычек. Средневзвешенная норма физиологических потребностей составляет 60–100 мг/день.

Болезни, стрессы увеличивают потребность в витамине С.

Молодой организм лучше усваивает витамин С, чем пожилой, поэтому у лиц пожилого возраста потребность в витамине С несколько повышается.

Доказано, что противозачаточные средства (оральные контрацептивы) понижают уровень витамина С в крови и повышают суточную потребность в нем.

В приеме аскорбиновой кислоты нуждаются курильщики (как активные, так и пассивные).

16.1.8. Витамин РР (никотиновая кислота; ниацин; никотинамид)

Витамин РР представлен двумя формами — никотиновой кислотой и никотинамидом. Активное воздействие витамина РР на обменные процессы обусловлено его вхождением в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотида фосфата (НАДФ), являющихся кофакторами большого ряда ферментов, в частности регулирующих окислительно-восстановительные реакции в организме, т.е. непосредственно участвующих в процессах клеточного дыхания. Никотинамид частично образуется в организме из триптофана.

Прием витамина РР показан при сердечно-сосудистых заболеваниях и диабете. При лечении сердечно-сосудистых заболеваний витамин РР демонстрирует высокую эффективность в плане оптимизации уровня холестерина. Также выражен эффект протективного никотинамида на поджелудочную железу при инсулинзависимом сахарном диабете.

Никотинамид оказывает мягкое седативное действие и полезен при лечении разнообразных эмоциональных и нервно-психических расстройств, включая депрессию, тревожные состояния, снижение внимания, алкоголизм и шизофрению.

16.1.9. Витамин Н (биотин)

Биотин широко распространен в природе. Суточная потребность человека в биотине составляет 30–100 мкг, фактически она обеспечивается микрофлорой ЖКТ. Биотин является коферментом, участвующим в реакциях переноса углекислого газа к органическим соединениям.

16.1.10. Витамин Р (капилляроукрепляющий витамин, биофлавоноиды)

Витамин Р объединяет ряд веществ, относящихся к группе биофлавоноидов. Это компоненты растительного происхождения, они содержатся в плодах цитрусовых, шиповника, рябины, листьях чая (в этом отношении особенно эффективен зеленый чай), красном вине.

Основное действие витамина Р заключается в уменьшении проницаемости и ломкости капилляров. Также показано его участие в окислительно-восстановительных процессах.

При недостаточности витамина Р наблюдается снижение эластичности капилляров, нарушается микроциркуляция. Для устранения этих изменений назначают препараты, обладающие активностью флавоноидов, — экстракты расторопши, пажиты, зеленого чая и других лекарственных растений. Принимают препараты флавоноидов перорально.

16.2. Жирорастворимые витамины

16.2.1. Витамин А (ретинол)

Витамин А и его синтетические аналоги и гомологи относят к ретиноидам — производным ретиноевой кислоты. Витамин А является жирорастворимым витамином и включает ряд близких по структуре соединений: ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота, дегидро-ретинол (витамин А₂), эфиры этих веществ и их пространственные изомеры. Другое название группы витаминов А — каротиноиды (от англ. carotot — морковь). Всего известно более 400 каротиноидов, они содержатся в растениях, некоторых грибах и водорослях и при попадании в организм способны превращаться в витамин А. К ним относятся α, β и δ-каротин, лютеин, ликопин, зеаксантин. Наиболее известным каротиноидом является β-каротин — провитамин А (в печени он превращается в витамин А в результате окислительного расщепления).

Витамин А участвует в процессах окисления и восстановления, синтезе белков, способствует нормальному метаболизму и функциям клеточных мембран, играет важную роль в формировании костной ткани, необходим для процессов клеточного деления, обладает антиоксидантным потенциалом, замедляет процесс старения. Антиоксидантное действие β-каротина играет важную роль в предотвращении заболеваний сердца и артерий, он обладает защитным действием у больных стенокардией, а также повышает содержание в крови липопротеидов высокой плотности, что существенно для профилактики атеросклероза. Каротиноид ликопин защищает от атеросклероза, предотвращая окисление и накопление на стенках артерий холестерина низкой плотности. Кроме того, это самый эффективный каротиноид в отношении защиты от рака молочной железы, эндометрия и простаты.

Антиоксидантный эффект витамина А также позволяет использовать его как средство профилактики и лечения онкологической патологии.

Витамин А имеет критическое значение для фоторецепции, обеспечивает нормальную деятельность зрительного анализатора, участвуя в синтезе зрительного пигмента сетчатки и восприятии глазом света. Лютеин и зеаксентин — главные каротиноиды, защищающие наши глаза: они способствуют предупреждению катаракты, а также снижают риск дегенерации желтого пятна (важнейшего органа зрения), которая в каждом третьем случае является причиной слепоты.

Витамин А играет ключевую роль в процессах поддержания иммунитета. Он увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов, повышает барьерную функцию слизистых оболочек. Витамин А защищает от простуд, гриппа и инфекций. Ретинол необходим для поддержания и восстановления эпителиальных тканей — кожи и слизистых оболочек. Витамин А применяется при лечении практически всех заболеваний кожи и при ее повреждениях (раны, солнечные ожоги). Стимулируя синтез коллагена и поддерживая нормальный метаболизм клеток эпидермиса, он существенно увеличивает скорость регенерации. Ввиду своей тесной связи со слизистыми оболочками и эпителиальными клетками витамин А благотворно влияет на функционирование легких, а также является незаменимым компонентом комплексной терапии при лечении некоторых болезней ЖКТ (язвы, колиты).

Ретинол необходим для нормального эмбрионального развития, питания зародыша и уменьшения риска таких осложнений беременности, как малый вес новорожденного. Витамин А принимает участие в синтезе стероидных гормонов (включая прогестерон), сперматогенезе, является антагонистом тироксина — гормона щитовидной железы.

При повышении температуры окружающей среды и увеличении времени пребывания на солнце (например, во время летнего отдыха на юге) потребность в витамине А резко возрастает. С другой стороны, при приеме оральных контрацептивов, потребность в витамине А несколько снижается.

В среднем, взрослому человеку следует ежедневно потреблять около 3300 МЕ витамина А. При заболеваниях, связанных с недостаточностью ретинола, дозировка может быть увеличена до 10 000 МЕ в день.

16.2.2. Витамин D (группа кальциферолов)

К витаминам группы D относятся: витамин D₂ — эргокальциферол, выделенный из дрожжей, его провитамином является эргостерин;

витамин D_3 — холекальциферол, выделенный из тканей животных, его провитамин — 7-дегидрохолестерин; витамин D_4 — 22, 23-дигидро-эргокальциферол; витамин D_5 — 24-этилхолекальциферол (ситокальциферол), выделенный из масел пшеницы; витамин D_6 — 22-дигидроэтилкальциферол (стигма-кальциферол). В настоящее время под витамином D понимают два витамина — D_2 и D_3 — эргокальциферол и холекальциферол. Витамин D образуется в коже под действием солнечных лучей из провитаминов, поступающих с пищей — эргостерин, стигмастерин и ситостерин, или образующихся в тканях из холестерина (7-дегидрохолестерин).

Основная функция витамина D — обеспечение нормального роста и развития костной ткани. Являясь биологическим синергистом кальция, он регулирует минеральный обмен и способствует отложению кальция в костной ткани и дентине, таким образом препятствуя остеомалиции (размягчению) костей. Витамин D влияет на метаболизм кальция и фосфатов. Он стимулирует всасывание из кишечника кальция и фосфатов, повышая проницаемость эпителия кишечника для этих веществ. Единицы дозирования витамина D приведены в табл. 16.1.

Таблица 16.1

**Соотношение количества витамина D,
измеряемого в международных единицах (МЕ),
с количеством холекальциферола, измеряемого в мкг
(источник: <http://www.vitamini.ru/>)**

Количество витамина D, МЕ	Количество холекальциферола, мкг
1 МЕ	0,025
40 МЕ	1

Усвоение витамина D происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника (тонкая и подвздошная кишки), обязательно в присутствии желчи. Витамин D обладает гормональным действием, что выделяет его среди других витаминов. В качестве гормона выступает активный метаболит витамина D — 1,25-дихолекальциферол, синтезируемый почками. Он оказывает влияние на клетки кишечника, почек и мышц: в кишечнике стимулирует выработку белка-носителя, необходимого для транспорта кальция, а в почках и мышцах усиливает реабсорбцию кальция.

Витамин D₃ влияет на ядра клеток-мишеней и стимулирует транскрипцию ДНК и РНК, что сопровождается усилением синтеза специфических протеидов.

Витамин D помимо костной ткани влияет также и на другие системы организма. За счет влияния на метаболизм кальция он поддерживает тонус мышц, повышает иммунитет, необходим для функционирования щитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Витамин D препятствует росту раковых клеток, что делает его эффективным в профилактике и лечении рака предстательной железы, молочной железы, яичников, головного мозга, а также лейкемии.

Потребность в витамине D повышена у людей, испытывающих недостаток ультрафиолетового облучения (работники метрополитена, шахтные рабочие, жители высоких широт, у людей, употребляющих пищу с низким содержанием жиров, а также у вегетарианцев. Витамин D необходим беременным и кормящим женщинам, а также людям с патологией ЖКТ — дисфункцией кишечника, печени, желчного пузыря.

Следует помнить, что применение кортикостероидов нарушает обмен кальция и способствует выведению витамина D из организма. На усвоение и метаболизм витамина D негативно влияют барбитураты и дифенин, некоторые туберкулезные препараты и антациды. При дефиците витамина E метаболизм витамина D также нарушается.

16.2.3. Витамин E (группа токоферолов)

Термин «витамин E» объединяет ряд ненасыщенных спиртов-токоферолов, из которых наиболее активным является альфа-токоферол.

Витамин E обладает одной из мощнейших антиоксидантных активностей, стабилизирует клеточные мембраны, защищая их структуру от перекисного окисления, что определяет его роль в укреплении иммунитета, антиканцерогенном действии, препятствии старению. Кроме того, витамин E препятствует тромбообразованию, участвует в биосинтезе гема и гормонов, обеспечивает нормальную активность мускулатуры. Токоферол играет роль в формировании нормальной половой функции, способствует развитию плода во время беременности, новорожденного ребенка. Витамин E способствует усвоению белков и жиров, участвует в процессах тканевого дыхания, влияет на работу мозга, крови, нервов, мышц, улучшает заживление ран.

Дефицит витамина E встречается достаточно редко. Фактором, повышающим потребность организма человека в витамине E, явля-

ется повышенное потребление с пищей полиненасыщенных жирных кислот, так как активизация жирового обмена сопровождается интенсификацией окислительных процессов в мембранах клеток. При этом на каждый грамм полиненасыщенных жирных кислот должно поступать 0,4 мг витамина Е. При приеме препарата, содержащего любое количество сульфата железа, витамин Е следует принимать как минимум за 8 ч до или после. При употреблении хлорированной питьевой воды нужны дополнительные количества витамина Е. Беременным и кормящим женщинам, а также тем, кто принимает пероральные контрацептивы и проходит заместительную гормональную терапию, требуются повышенные дозы витамина Е. Курящие и люди, живущие или работающие в условиях загрязненного воздуха, также нуждаются в приеме повышенного количества витамина Е.

16.2.4. Витамин К (противогеморрагический витамин)

Витамин К — противогеморрагический, или коагуляционный, витамин. Под общим термином «витамин К» объединяется большая группа близких по своему химическому составу и действию на организм веществ (от витамина К₁ до К₇). Из этой группы наибольший интерес представляют две главные формы витамина К, существующие в природе: витамин К₁ (филлохинон) и витамин К₂ (менахинон). Витамин К₁ — вещество, которое синтезируется в растениях и содержится в листьях. Витамин К₂ — вещество, которое преимущественно синтезируется в организме человека микроорганизмами (сапрофитными бактериями) в тонком отделе кишечника, а также клетками печени животных. Витамин К можно обнаружить во всех тканях животных.

Витамин К участвует в биосинтезе факторов свертывания крови: протромбина и факторов VII, IX и X. Подобно другим жирорастворимым витаминам, он входит в состав липидной фракции биологических мембран, однако, в отличие от витаминов А и Е, не обладает антиоксидантной активностью.

Витамин К также играет важную роль в формировании и восстановлении костей, обеспечивает синтез остеокальцина — белка костной ткани, на котором кристаллизуется кальций. Он способствует предупреждению остеопороза, участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов в организме.

В организм витамин К поступает в основном с пищей, а также образуется микроорганизмами кишечника. Всасывание витамина, поступающего с пищей, происходит при участии желчи, поэтому основная масса случаев дефицита витамина К связана не с недостатком его в пище,

а с нарушением всасывания его стенкой кишечника при заболеваниях желчного пузыря и печени, с передозировкой лекарственных препаратов, угнетающих микрофлору кишечника. Дефицит витамина К может развиваться при пролонгированном внутривенном питании, при нарушениях образования и секреции желчи (инфекционные и токсические гепатиты, цирроз печени, желчно-каменная болезнь, опухоли поджелудочной железы, дискинезия желчных путей, обтурационная непроходимость желчевыводящих путей), а также при длительном приеме антибиотиков или сульфаниламидных препаратов, способных угнетать микрофлору кишечника, синтезирующую витамин К. Причиной гипо- и авитаминоза К могут являться также заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания жиров кишечной стенкой (диарея, язвенный колит, дизентерия, заболевания поджелудочной железы).

Прием кальция, достаточный для достижения соотношения между кальцием и фосфором, превышающим 2:1, влияет на синтез витамина К и на его усвояемость и может вызвать внутреннее кровотечение.

Большой прием (порядка 2200 МЕ/день) витамина Е может уменьшить усвоение витамина К из желудочно-кишечного тракта и повлиять на нормальное свертывание крови.

Одной из главных причин гиповитаминоза является также прием антикоагулянтов; кроме того, на угрозу возникновения дефицита витамина К могут влиять химиотерапия рака, антибиотикотерапия и применение противосудорожных препаратов.

Потребность в витамине К составляет 1 мкг на килограмм веса тела в день. Новорожденные на *естественном* вскармливании рискуют приобрести дефицит витамина К, поскольку женское молоко содержит недостаточное его количество, а кишечная флора у них еще недостаточно разрослась, чтобы его производить в необходимых количествах. Потребность в витамине К у новорожденных на *естественном* вскармливании составляет в первые дни жизни 10–12 мкг.

16.3. Витминоподобные вещества

Термином «витаминоподобные вещества» обозначают соединения, активность которых проявляется в малых дозах, сравнимых с дозами витаминов, но все-таки значительно превышающих дозы последних. Витминоподобные вещества, по сути, не являются незаменимыми компонентами рациона в том смысле, что дефицит этих компонентов не носит четких проявлений подобно гиповитаминозам.

Метилурацил (2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-Тетрагидропиримидин). Являясь производным пиримидина, метилурацил может служить

поставщиком исходного материала для синтеза нуклеиновых кислот, усиливая тем самым синтез белка в организме. Обладает умеренным противовоспалительным действием и эффектом кратковременного повышения уровня лейкоцитов крови. Уменьшает содержание жирных кислот в крови.

Оротовая кислота (витамин В₁₃, урацилкарбоновая кислота, урацил-4-карбоновая (оротовая) кислота).

Оротовая кислота также как и метилурацил является одним из предшественников пиримидиновых нуклеотидов. Она стимулирует обмен белка в организме, нормализует функцию печени, способствуя регенерации гепатоцитов. Оротовая кислота участвует в синтезе метионина, обмене фолиевой кислоты и пантотеновой кислоты, улучшает репродуктивное здоровье, благоприятно влияет на развитие плода при беременности.

Витамин В₁₅ (пангамовая кислота, пангамат кальция, карнитин).

По химической структуре витамин В₁₅ представляет собой эфир D-глюконовой и диметиламиноуксусной кислот. В живых клетках активизирует процесс переноса кислорода, участвует в реакциях метилирования. Однозначно не установлено, стоит ли считать пангамовую кислоту витамином или витаминоподобным веществом, однако симптоматика недостаточности пангамовой кислоты была продемонстрирована в отдельных научных исследованиях. Пангамовая кислота улучшает липидный обмен, снижает уровень холестерина в крови. Участвуя в окислительных процессах, она повышает усвоение кислорода тканями, устраняет гипоксию, ускоряет восстановительные процессы, увеличивает продолжительность жизни клеток. Стимулирует иммунные реакции. В отношении печени обладает слабо выраженным протективным эффектом от цирроза. Стимулирует синтез белков. Повышает содержание креатинфосфата в мышцах и гликогена в печени и мышцах. Обладает противовоспалительным, антигиалуронидазными свойствами, слабо выраженным сосудорасширяющим эффектом.

Холин. Холин является веществом, из которого в организме образуется ацетилхолин — один из основных медиаторов нервного возбуждения. Он служит также важным источником метильных групп, необходимых для происходящих в организме биохимических процессов. Обладает слабым ацетилхолиноподобным действием; несколько стимулирует мышцы кишечника.

Холин препятствует образованию жиров печени и воздействует на функционирование почек и надпочечников. Присутствует в растительных маслах: соевом, подсолнечном, оливковом. Содержится в кислой капусте, сельдерее, одуванчике, бузине, крапиве, желтках

яиц, во внутренностях животных. Холин относится к липотропам и применяется при поражениях печени для уменьшения ее жировой инфильтрации.

Витамин U (S-метилметионинсульфоний-хлорид) — вещество, способствующее заживлению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Источниками витамина U являются капуста, сырые желтки, свежее молоко, свекла, зелень петрушки, сельдерея.

Витамин U стимулирует заживление повреждений (эрозии, язвы) слизистой оболочки ЖКТ. Это объясняется способностью витамина U отдавать свои метильные группы, необходимые для репаративных восстановительных процессов в организме. Метилируя гистамин, витамин U превращает его в неактивную форму, а это способствует уменьшению желудочной секреции и обуславливает обезболивающий эффект. Таким образом, витамин U оказывает противоязвенное действие, защищая организм от болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, а также антигистаминное действие, благодаря чему снимает симптомы пищевой аллергии, поллиноза, бронхиальной астмы. Витамин U обладает липотропным действием, подобно холину и метионину, защищая печень от жирового перерождения.

Суточная потребность в витамине U неизвестна. Выпускается в составе биологически активных добавок. По химической структуре витамин U представляет собой инозит (мезоинозит, миоинозит).

Липоевая кислота (альфа-липоевая кислота). Липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, и играет важную роль в процессе образования энергии АТФ в организме. Липоевая кислота участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, оказывает липотропный эффект; улучшает функцию печени, оказывая детоксицирующее действие при интоксикациях. Применяют с профилактической и лечебной целью в комплексной терапии коронарного атеросклероза, заболеваний печени (болезни Боткина, хронического гепатита, цирроза печени), диабетического полиневрита, интоксикаций.

Метионин. (D,L- α -Амино- γ -метилтиомасляная кислота). Относится к числу незаменимых аминокислот, необходимых для поддержания роста и азотистого равновесия организма, участвует в процессе метилирования, чем обусловлен его липотропный эффект. Применяют метионин для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени (цирроз, поражения мышьяковистыми препаратами, бензолом и другими веществами, хронический алкоголизм и др.). Эффект более выражен при жировой инфильтрации клеток печени.

Глава 17

Нанотехнологии в биохимической фармакологии

Нанотехнологии определяют как совокупность приемов и методов, применяемых при создании изучении, производстве и использовании наноструктур (размер около 1–700 нм) с новыми химическими, физическими, биологическими свойствами. Так как нанотехнологии помогают создавать новые соединения и структуры, они имеют особую привлекательность для биохимической фармакологии, помогая вести поиск новых высокоэффективных лекарственных средств. Сами по себе нанотехнологии основаны на взаимопроникновении между различными областями науки — химией, физикой, биологией, медициной, генетикой, материаловедением, информатикой и др. О нанотехнологиях вначале стали говорить в области материаловедения и микроэлектроники. Фармакологи уже давно при создании новых лекарственных веществ и объяснения их механизма действия работают на молекулярном, иногда даже субмолекулярном уровне, т.е. с молекулами размером менее 1 нм. Поэтому сегодняшний интерес к нанотехнологиям в фармакологии связан не столько с геометрическими размерами, сколько с новыми способами получения и использования лекарственных средств с помощью методов нанотехнологии. Методы могут носить как прикладной характер, например методы получения липосомальных лекарственных форм или микронизированных лекарственных форм, так и поисковый характер, что гораздо интереснее, так как находится в области пока еще неапробированных междисциплинарных методов создания потенциальных лекарственных средств с принципиально новыми видами биологической активности.

Если прикладные вопросы использования нанотехнологий в фармакологии достаточно хорошо описаны (они уже разрабатываются

несколько десятилетий), то поисковые работы с помощью методов нанотехнологии находятся на самом начале своего развития и представляют наибольший интерес. С нашей точки зрения в биохимической фармакологии такие поисковые работы могут дать наиболее быстрые результаты в трех классах наночастиц: липосомах, фуллеренах и металлах.

17.1. Наночастицы в виде липидных везикул — липосом

Фармакология уже имеет в своем арсенале наночастицы, которые содержат лекарственные средства и могут доставлять их в клетки. Эти частицы представляют собой липосомы — сферические двухслойные мембраны, содержащие внутри лекарственные вещества. История липосом начинается с 60-х гг. XX в., когда английский ученый Алек Бэнгхем (Bangham A.D.) вместе с коллегами, проводя исследования поведения фосфолипидов в водных средах, на электронных микрофотографиях увидел слоистые частицы, похожие на мембранные структуры клетки. Дальнейшие исследования показали, что неорганические ионы, присутствующие в растворе, включаются внутрь этих частиц и удерживаются там длительное время. Так впервые было установлено, что фосфолипиды, являющиеся основными компонентами клеточных мембран, способны самопроизвольно образовывать в воде замкнутые мембранные оболочки, которые захватывают часть окружающего водного раствора, а образующая их фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера.

Самое важное для фармакологов то, что липосомы способны самопроизвольно заключать в себя среду, в которой находятся, и переносить заключенные в них молекулы химических соединений. Фармакотерапевтические преимущества липосом обусловлены рядом факторов, среди которых природная биосовместимость материала липосом, избирательность депонирования относительно клеток, находящихся в состоянии гипоксии, возможность регулировать липидный состав липосом и тем самым изменять их фармакокинетику и фармакодинамику.

Липосомальные системы следует рассматривать не только как носители лекарственных средств, но и как самостоятельные факторы фармакокоррекции патологических состояний. На основе липосом был создан антигипоксически-антиоксидантный препарат Липин — первый в мире промышленно освоенное липосомальное лекарственное средство. Механизм действия липосом возможно заключается в модификации фосфолипидного окружения ионных каналов, мембран-

ных рецепторов и ферментов: если оно меняется, то соответственно меняется и их активность. Меняя липидный состав липосом, можно направленно изменять их фармакологические эффекты.

Фармакотерапевтические преимущества липосом обусловлены рядом факторов, среди которых природная биосовместимость материала липосом, избирательность депонирования относительно клеток, находящихся в состоянии гипоксии, регулируемая органотропность.

17.2. Наночастицы на основе углерода — фуллерены

До недавнего времени было известно, что углерод образует 3 аллотропных формы: алмаз, графит и карбин. Аллотропия, от греч. *allos* — иной, *tropos* — поворот, свойство, существование одного и того же элемента в виде различных по свойствам и строению структур. Начиная с 1990 г., когда два ученых Вольфганг Кретчмер и Дональд Хаффман (Wolfgang Kraetchmer and Donald Huffman) со своими аспирантами опубликовали в журнале *Nature* статью, в которой описали метод получения фуллеренов испарением графитовых электродов в электрической дуге в атмосфере гелия, стало известно о четвертой аллотропной форме углерода, названной фуллереном.

В литературе можно встретить термин «наноуглерод» (nanocarbon) для обозначения семейства, состоящего из различных типов фуллеренов, углеродных нанотрубок, нанографита, наноалмазов. И фуллерены, и нанотрубки представляют собой полые углеродные капсулы. Наиболее популярные и изученные фуллерены из 60 и 70 атомов углерода (C_{60} и C_{70}) похожи по форме на покрышку традиционного футбольного мяча и мяча для американского футбола, т.е. их форма близка к сферической. Только диаметр этих мячей около 0,7 нанометров. Нанотрубки по форме цилиндры, причем длина может в тысячи раз превышать диаметр, который также около 0,7 нанометров. Поэтому «крышечками» таких цилиндров могут быть «половинки» фуллеренов. Толщина сферической оболочки 0,1 нм, радиус молекулы C_{60} 0,357 нм. Длина связи C—C в пятиугольнике 0,143 нм, в шестиугольнике — 0,139 нм.

Молекулы высших фуллеренов C_{70} , C_{74} , C_{76} , C_{84} , C_{164} , C_{192} , C_{216} также имеют форму замкнутой поверхности. Фуллерены с $n < 60$ оказались неустойчивыми.

Химические модификации фуллеренов и их биологическая активность. Молекулы фуллеренов, в которых атомы углерода связаны между собой как одинарными, так и двойными связями, являются трехмерными аналогами ароматических структур. Обладая высокой

электроотрицательностью, они выступают в химических реакциях как сильные окислители. Присоединяя к себе радикалы различной химической природы, фуллерены способны образовывать широкий класс химических соединений, обладающих различными физико-химическими свойствами.

Присоединение к C_{60} радикалов, содержащих металлы платиновой группы, позволяет получить ферромагнитные материалы на основе фуллерена. В настоящее время известно, что более трети элементов периодической таблицы могут быть помещены внутрь молекулы C_{60} . Имеются сообщения о внедрении атомов лантана, никеля, натрия, калия, рубидия, цезия, атомов редкоземельных элементов, таких как тербий, гадолиний и диспрозий.

Разнообразие физико-химических и структурных свойств соединений на основе фуллеренов позволяет говорить о химии фуллеренов как о новом перспективном направлении органической химии.

Фармакологические свойства фуллеренов и их производных.

Сами по себе углеродные фуллерены как сильные окислители обладают цитотоксичностью, связанной с индукцией перекисного окисления липидов. Поэтому для создания фуллеренов с удовлетворительной биосовместимостью необходимы их химические модификации (например, включение гидроксильных или N-этиламино-групп). Маленький размер фуллеренов и возможность присоединения к ним лекарственных средств и других лигандов, придающих им органотропность, делает их весьма привлекательными для разработки нового типа лекарственных средств. Выявлено, что фуллереновое ядро обладает чрезвычайно высокой способностью улавливать свободные радикалы, что делает фуллерены перспективными в аспекте возможного применения при патологиях, связанных с повреждающим действием радикалов (при болезни Паркинсона, Альцгеймера или ишемии тканей). Показано, что фуллерены способны уменьшать апоптоз нейронов, индуцируемый радикалами кислорода. Ингибируя уровень радикалов кислорода, фуллерены могут оказывать противоаллергический эффект, обнаруженный Ryan et al.

Исследователи экспериментировали с тучными клетками человека и мышей. Эти клетки в больших количествах содержатся в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге. При контакте с аллергенами они начинают активно вырабатывать гистамин — биологически активное вещество, участвующее в запуске аллергической реакции.

Как показали эксперименты, добавление модифицированного фуллерена-60 сокращало продукцию гистамина в колонии клеток приблизительно в 50 раз. Аллергическая чувствительность также

значительно сокращалась у подопытных мышей, получавших инъекции этого соединения. При этом вопреки опасениям исследователей не было выявлено каких-либо признаков токсичности использовавшегося в эксперименте наноматериала.

Молекулы фуллерена-60 обладают высоким сродством к электронам, а значит, должны активно связывать свободные радикалы, высокие уровни которых провоцируют развитие аллергического ответа. Таким образом, использование гидроксильных производных фуллеренов открывает новые возможности в борьбе с аллергией, а также, возможно, и с целым рядом воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Обсуждается идея создания противораковых препаратов на основе водорастворимых эндодражных соединений фуллеренов (это молекулы фуллеренов, внутри которых помещен один или более атомов какого-либо элемента) с радиоактивными изотопами или соединениями для нейтронзахватной терапии (гадолиний, бор, висмут). Найдены условия синтеза противовирусных и противораковых препаратов на основе фуллеренов. Одна из трудностей при решении этих проблем — создания водорастворимых нетоксичных соединений фуллеренов, которые могли бы вводиться в организм человека и доставляться кровью в орган, подлежащий терапевтическому воздействию. Американская компания C-Sixty Inc. проводит предклинические испытания средств на основе фуллереновых наносфер C60 с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами. Эти группы могут быть подобраны таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Спектр возможных применений чрезвычайно широк. Он включает борьбу с вирусными заболеваниями, такими, как грипп и ВИЧ, онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Например, наносфера может содержать внутри атом радиоактивного элемента, а на поверхности — группы, позволяющие ей прикрепиться к раковой клетке.

В Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) использовали аддукт фуллерена с поливинилпирролидоном (ПВП). Это соединение хорошо растворимо в воде, а полости в его структуре близки по размерам молекулам C60. Полости легко заполняются молекулами фуллерена, и в результате образуется водорастворимый аддукт с высокой противовирусной активностью. Поскольку сам ПВП не обладает противовирусным действием, вся активность приписывается содержащимся в аддукте молекулам C60.

В пересчете на фуллерен его эффективная доза составляет примерно 5 мкг/мл, что значительно ниже соответствующего показателя для ремантадина (25 мкг/мл), традиционно используемого в борьбе с виру-

сом гриппа. В отличие от ремантадина, который наиболее эффективен в ранний период заражения, аддукт С60/ПВП обладает устойчивым действием в течение всего цикла размножения вируса. Другая отличительная особенность сконструированного препарата — его эффективность против вируса гриппа А и В.

17.3. Наночастицы металлов

Наночастицы металлов в настоящее время также имеют весьма обширные перспективы использования в качестве лекарственных средств для диагностики и лечения ряда заболеваний.

Наличие у наночастиц оксида железа парамагнитных или суперпарамагнитных свойств оказалось очень полезным для их использования в качестве магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС) при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) — одного из ведущих методов неинвазивной диагностики широкого спектра заболеваний внутренних органов. Наряду с совершенствованием магнитно-резонансных томографов и математического обеспечения продолжается разработка новых МРКС, в особенности тех, которые обладают органотропностью и безопасностью.

МРКС, изменяя параметры протонов в тканях и органах, значительно повышают контрастность изображения, повышая диагностическую информативность МРТ. Первые МРКС, внедренные в клиническую практику, стали гадолинийсодержащие вещества. Их недостатком оказалась возможность развития нефрогенного системного фиброза у больных с почечной недостаточностью и воспалительными заболеваниями. При поиске других МРКС исследователи обратили внимание на наночастицы оксида железа, обладающие достаточной контрастирующей способностью. Среди железосодержащих МРКС выделяют: SPIO — суперпарамагнитный оксид железа; USPIO — суперпарамагнитный оксид железа в виде ультрамалых частиц и MION — монокристаллический оксид железа.

Препараты SPIO ($\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_3$) имеют кристаллическую структуру и сильно ускоряют протонную релаксацию тканей. Диаметр частиц SPIO меньше эритроцита, что позволяет им проникать через капиллярную сеть. Разработанные препараты SPIO имеют необходимые заряд и размер для избирательного поглощения клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС). После деградации SPIO в РЭС атомы железа включаются в состав гемоглобина эритроцитов. Количество железа, поступающего в организм в составе SPIO при диагностике, значительно ниже общей величины депо железа.

Препараты SPIO относятся к тканеспецифическим МРКС, имея тропность к РЭС и позволяя контрастировать печень, селезенку и костный мозг. Они улучшают визуализацию диффузных и очаговых поражений селезенки, а также позволяют дифференцировать лимфатические узлы с метастазами от нормальных. Частицы суперпарамагнитного оксида железа обеспечивают получение ценной диагностической информации при злокачественных опухолях печени, а также при наличии гемангиом, кист, узловых гиперплазий. Железосодержащий препарат эндорем (ферумоксид) позволяет выявлять метастазы в печени в 95% случаев. При циррозе печени происходит снижение поглощения эндорема печенью.

Имеется опыт применения SPIO для диагностики очаговых поражений печени у 900 больных. Чувствительность метода МРТ в сочетании с SPIO составила 93,8%, а специфичность — 91,5%.

МРТ в сочетании с SPIO позволяет получить хорошую визуализацию опухолей костного мозга и дифференцировать опухолевые очаги от участков гиперплазий.

Наночастицы оксида железа ультрамаленького размера UPSIO (менее 20 нм) предназначены для МР-ангиографии у человека. Препарат АМІ-277 (синерем) улучшал визуализацию почечной артерии и правой коронарной артерии. Кроме того, с помощью АМІ-277 удалось визуализировать аорту, нижнюю полую вену и воротную вену у 16 больных в течение 45 мин.

С помощью вещества NC100150 (кларискан) можно проводить коронарную МР-ангиографию и получать изображение центральных, сегментарных и субсегментарных артерий. При использовании UPSIO в виде болюса для перфузионных исследований не обнаружено каких-либо побочных реакций.

Наночастицы суперпарамагнитного оксида железа UPSIO помогают выявлять ишемические поражения головного мозга на ранних стадиях, идентифицировать участки ишемии миокарда, оценивать функцию почек и их гемодинамику.

Для создания органотропных МРКС на основе частиц суперпарамагнитного железа можно использовать их конъюгаты со специфическими антителами. В частности, имеются данные о возможности идентификации инфаркта миокарда с помощью антимиозиновых антител, конъюгированных с монокристаллическим оксидом железа (MION).

Ультрамаленькие частицы железа USPIO можно использовать для целей МР-ангиографии, а также для оценки стадии заболевания раком молочной железы.

Препараты SPIO, имеющие сравнительно большие размеры частиц, предназначены для контрастирования желудочно-кишечного тракта. Обычная доза SPIO (900 мл) для контрастирования всего кишечника хорошо переносится.

В сравнении с другими МРКС острая и хроническая токсичность SPIO или USPIO у животных выражена в меньшей степени. В дозе, превышающей диагностическую в 100 раз, SPIO не вызывал видимых изменений в органах и тканях у экспериментальных животных.

Анализ литературы по железосодержащим МРКС позволяет заключить, что эти препараты имеют большие перспективы для клинического применения в качестве органотропных РКС и можно ожидать расширение показаний для их применения и создания новых эффективных и безопасных контрастно-диагностических средств.

Наночастицы оксида железа можно использовать для мечения стволовых или раковых клеток. В первом случае с их помощью можно следить за миграцией, введенных в организм стволовых клеток, а во втором — за метастазированием.

Превращение раковых клеток в минимагниты с использованием наночастиц может сделать биопсию настолько точной и эффективной, что не будет необходимости повторять эту болезненную процедуру. Идея заключается в использовании наночастиц оксида железа, покрытых биологически совместимым материалом и антителами, которые вступают в реакцию с химическими веществами, встречающимися только в раковых клетках. При попадании в организм тысячи частиц прилипают к раковым клеткам, превращая их в миниатюрные магниты. В результате клетки притягиваются к магнитам, находящимся на кончике иглы для биопсии. Математическая модель системы подтвердила, что игла может притягивать за 2–3 мин значительное число раковых клеток, нагруженных наночастицами. В лабораторных условиях исследователи продемонстрировали, что намагниченная игла может притягивать клетки, зараженные лейкемией, окруженные наночастицами и плавающие в крови или другом синтетическом веществе, имитирующем тканевые жидкости. Результаты биопсии могут быть двояки: иногда они могут быть негативными только потому, что в исследуемом образце слишком мало злокачественных клеток, а не потому, что болезнь исчезла без следа. Теперь исследователи нашли решение, основанное на силе магнитного притяжения.

Эта технология может быть полезной для больных лейкемией, которым необходимо регулярно делать биопсию костного мозга для выявления остаточных признаков болезни. Технология позволяет также выявлять злокачественные клетки из грудной клетки, простаты,

яичников, которые попали в другие части тела в слишком ничтожных количествах для обнаружения их с помощью обычной иглы.

Другое клиническое использование наночастиц оксидов металлов основано на их способности аккумулировать магнитное или фотонное излучение и затем превращать его в другие, например тепловые лучи, приводящие к деструкции опухоли или микробных клеток. Для борьбы с патогенами предложено использовать фототермическую терапию. Для этой цели были получены магнитные наночастицы оксида железа, покрытые SiO_2 и обработанные ультразвуком, чтобы предотвратить агрегацию наночастиц. Образовавшиеся при этом наночастицы по форме напоминали яйцо. Затем на поверхности этих частиц был выращен слой золота: сначала добавили «золотые зародыши», которые прилипли к поверхности частиц, а потом поместили частицы в раствор, содержащий HAuCl_4 . Цвет раствора при этом сменился с бледно-розового на темно-зеленый, а частицы сохранили форму яйца, в связи чем такие частицы называют «нанояйцами». Было показано, что бактерии в присутствии таких нанояиц образуют конгломераты во внешнем магнитном поле за достаточно короткое время. Чтобы нанояйца связывались с поверхностью бактерий более эффективно, к ним был пришит ванкомицин. Это вещество — антибиотик, ингибитор синтеза клеточной стенки бактерий, но в данном случае главную роль играла его способность связываться с определенными пептидными структурами на бактериальной поверхности. Модифицированные ванкомицином наночастицы связываются как с ванкомицин-неустойчивыми, так и с ванкомицин-резистентными штаммами самых различных бактерий и под воздействием внешнего магнитного поля бактерии образовывали агрегаты и теряли способность к размножению. При их последующем облучении лазером (808 нм) в течение 3 мин возникала гипертермия, и более 99,5% бактерий погибало в течение 15 мин. При тех же условиях выжило более 80% клеток млекопитающих (показано на примере клеток карциномы человека).

17.4. Заключение

Проведенные в последние годы исследования по созданию и изучению новых аллотропных форм углерода (нанотрубочки, фуллерены), липидных везикул, наночастиц металлов и различных полимеров показывают, что нанотехнологии открывают новые возможности в получении таргетных препаратов, наночастиц с принципиально новыми, еще не изученными свойствами и диагностике (наночастицы оксида железа как органотропные магнитно-резонансные контрастные сред-

ства). Наносомальные многофункциональные платформы должны обеспечить сочетание диагностики и лечения.

В биохимической фармакологии актуальны также разработки, которые связаны с нанотехнологиями придания ряду лекарственных средств лучшей водорастворимости. Например, получены водорастворимые фракции β -каротина, которые в 20 раз лучше усваиваются организмом, чем его жирорастворимая форма. Уже активно используются в стоматологии наночастицы гидроксиапатита для ускорения заживления костных переломов. Инновационные медицинские технологии, базирующиеся на нанотехнологиях и клеточных технологиях, позволяют создать устройства для регистрации межмолекулярных взаимодействий на основе оптических и нанопроводных биосенсоров для диагностики вирусных и раковых заболеваний; для высокопроизводительного чтения геномов на основе нанопроводных детекторов. С помощью подобных исследований разрабатываются эффективные методы функциональной клинической геномики и протеомики, позволяющие проводить диагностику наследственных и мультифакториальных заболеваний человека.

Современные высокотехнологичные методы регуляции репродукции и лечения сердечно-сосудистых заболеваний включают использование лучевой диагностики (компьютерной томографии, магнитно-резонансной и ультразвуковой визуализации с контрастным усилением), молекулярной визуализации и радиотерапии короткоживущими радиоизотопами. Современные врачи и хирурги должны владеть технологиями малоинвазивных кардиологических, урологических, гинекологических и сосудистых вмешательств, коронарного стентирования, использования стволовых клеток у больных с ишемическими поражениями, применения лазерных и радиочастотных технологий для малоинвазивной и высокоточной хирургии и генной терапии с помощью наночастиц с таргетными и векторными свойствами.

Список сокращений

А	— адреналин
АА	— арахидоновая кислота
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АР	— адренорецептор
АТ	— антитело
АТФ	— аденозинтрифосфат
АХ	— ацетилхолин
АХЭ	— ацетилхолинэстераза
АЦ	— аденилатциклаза
ВСА	— внутренняя симпатомиметическая активность
ГАМК	— гама-аминомасляная кислота
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГК	— глюкокортикоиды
ГКР	— глюкокортикоидный рецептор
ГСПС	— глобулин, связывающий половые стероиды
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГЧЭ	— гормоночувствительный элемент
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДАГ	— диацилглицерол (диацилглицерин)
ДГПЖ	— доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	— диоксифенилаланин
ДТ	— дигидротестостерон
Е ₂	— эстрадиол
ЕР	— рецепторы эстрогенов
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИТП	— идиопатическая тромбоцитарная пурпура
ИТФ	— инозитолтрифосфат
ИФ ₃	— 1,4,5-инозитолтрифосфат
ИФР-1	— инсулинподобный фактор роста
КА	— катехоламины
КМ	— кальмодулин
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
КСФ	— колониестимулирующий фактор

Список сокращений

ЛВ	— лекарственные вещества
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
МА	— местные анестетики
МАО	— моноаминоксидаза
МР	— минералокортикоиды
НА	— норадреналин
НМГ	— низкомолекулярные гепарины
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ПГ	— простагландины
ПД	— потенциал действия
ПК	— протеинкиназа
ПМ	— плазматическая мембрана
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПР	— рецепторы прогестинов
РА	— рецепторы андрогенов
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СГ	— сердечные гликозиды
СГА	— синдром гиперандрогении
СН	— сердечная недостаточность
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ССС	— сердечно-сосудистая система
СТГ	— соматотропный гормон
ТАП	— тканевой плазминоген
Те	— тестостерон
ТЦА	— трициклические антидепрессанты
ФИФ ₂	— фосфатидилинозитолдифосфат
Фл	— фосфолипиды
Фл А ₂	— фосфолипаза А ₂
Фл С	— фосфолипаза С
ФМА	— форболмеристатацетат
ФОС	— фосфорорганические соединения
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХМ	— хиломикроны
цАМФ	— аденозин-3,5-циклический монофосфат
цГМФ	— гуанозин-3,5-циклический монофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
G-белки	— GТФ-связывающие белки
[Ca ⁺⁺]цит	— внутриклеточная концентрация ионов кальция

Список понятий и терминов, используемых в биохимической фармакологии

Абстиненция — болезненное состояние, возникающее вследствие внезапного прекращения приема (введения) веществ, вызвавших токсикоманическую зависимость.

Агонист — лиганд (лекарственное вещество), который при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывает в них изменения, приводящие к биологическому эффекту. Агонист обладает аффинитетом и внутренней активностью. *Полный агонист* — вещество, которое обладает аффинитетом и максимальной внутренней активностью (способен вызывать максимальный для данной системы эффект). *Частичный (парциальный) агонист* — вещество, которое обладает аффинитетом и менее чем максимальной внутренней активностью (способен вызывать лишь менее чем максимальные эффекты).

Антагонист — вещество, взаимодействующее с рецептором без изменения его базовой активности, но препятствующее действию на него агонистов. Обладает аффинитетом, но не внутренней активностью, и препятствует действию полных или частичных агонистов (вытесняет агонистов из связи с рецепторами). Если антагонисты занимают те же рецепторы (участки рецептора), с которыми взаимодействуют агонисты, то речь идет о *конкурентных антагонистах*; если антагонисты присоединяются к рецептору вне зоны присоединения агониста и снижают сродство агониста к этому рецептору, то — о *неконкурентных антагонистах (аллостерический антагонизм)*. В отличие от неконкурентного антагонизма, при конкурентном антагонизме действие антагониста устраняется при повышении дозы агониста.

Антидоты — специфические противоядия (антидоты), используемые при отравлениях тяжелыми и редкоземельными металлами и их солями, а также при лечении некоторых заболеваний.

Антиоксиданты (антиокислители) — природные или синтетические вещества, замедляющие или предотвращающие окисление органических соединений; защищают клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами. К антиоксидантам относятся такие вещества, как токоферолы (витамин Е), ретинолы (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С), селен и др.

Аффинитет (сродство, от лат. *affinis* — родственный) — способность лигандов (веществ) связываться с рецепторами. Для характеристики аффинитета используют показатель pK_D — отрицательный логарифм константы диссоциации, т.е. концентрации вещества, при которой занято 50% рецепторов.

Биодоступность — показатель степени и скорости поступления в кровь лекарственного вещества от суммарной введенной дозы.

Биологически активное вещество — название органических соединений, участвующих в регуляции каких-либо функций организма, оказывающих специфическое действие (ферменты, гормоны, витамины, медиаторы и др.).

Биопрепараты — препараты биологического происхождения, применяемые для профилактики и лечения заболеваний.

Биотрансформация лекарственного вещества (метаболизм лекарственного вещества) — совокупность химических превращений лекарственного вещества в организме.

Внутренняя активность — способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и вызывать тот или иной эффект. Внутренняя активность определяется по величине фармакологического эффекта, связанного с активацией рецепторов.

Дженерик, воспроизведенный препарат — (от англ. *generate* — воспроизводить или от англ. *generic* — общий, групповой, родовой). Это препарат, формула, способы производства и способы применения которого утратили патентные права на оригинальность препарата, поэтому любой производитель может воспроизвести данный препарат на собственных мощностях. В то же время *воспроизведенный препарат* (дженерик) должен подтвердить свою полную эквивалентность оригинальному. В настоящее время различают следующие виды эквивалентности: *фармацевтическая* — полное воспроизведение в препарате-дженерике состава и лекарственной формы оригинального препарата; *фармакокинетическая* (*биоэквивалентность*) — сходство фармакокинетических параметров; *терапевтическая* — аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность препарата-дженерика при проведении фармакотерапии. Воспроизведенный препарат, которому производитель присваивает особое торговое наименование, называется *бренд-дженерик*.

Доклинические испытания лекарственных средств — химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств, не включающие экспериментов на человеке.

Допинг — фармакологические и другие средства, которые при введении в организм временно усиливают физическую и психическую активность.

Идиосинкразия — генетически обусловленная повышенная чувствительность к определенным веществам (в т.ч. небелковой природы, например, к йоду) или воздействиям. Часто возникает после первого контакта с раздражителем. Проявления: отек кожи, крапивница и др.

Ингибиторы — химические вещества, подавляющие активность ферментов. Используют для лечения нарушений обмена веществ.

Индивидуальная непереносимость лекарственных средств — необычная извращенная реакция организма на обычные дозы лекарств, безвредных для большинства людей. Индивидуальная непереносимость — болезнь измененной реактивности организма. К индивидуальной непереносимости относятся идиосинкразия и аллергическая реакция.

Индуктор — химические вещества, стимулирующие собственный метаболизм или метаболизм других соединений (лекарственных веществ) при его повторных введениях.

Лекарственные средства — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственные препараты — дозированные лекарственные средства в определенной лекарственной форме.

Лекарственная форма — придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние (твердое, мягкое, жидкое, газообразное), при котором достигается необходимый лечебный эффект. Под этим понимают лекарственные средства, обладающие определенными физико-химическими свойствами и обеспечивающие оптимальное лечебное действие.

Лиганд — вещество, специфически соединяющееся с рецептором. К ним относятся гормоны, нейромедиаторы или тропные к рецепторам экзогенные химические, в том числе лекарственные, вещества.

Международное непатентованное название (МНН) — название лекарственного средства, принятое Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Нейролептаналгезия — метод обезболивания, основанный на сочетании нейролептических средств и наркотических анальгетиков.

Плацебо — лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и запаху, но не оказывающая специфического действия (например, таблетки глюкозы или инъекции изотонического раствора хлорида натрия), или иное безразличное вмешательство, используемое в медицинских исследованиях для имитации лечения, главным образом при сравнительных клинических испытаниях новых фармакологических препаратов.

Плацебо-эффект — изменение состояния пациента (отмечаемое самим пациентом или лечащим врачом), связанное с фактом лечения, а не с биологическим действием препарата.

Препарат инновационный — любой препарат, являющийся новым для данного рынка.

Препарат оригинальный — объект интеллектуальной собственности, имеет запатентованную молекулу (действующее вещество) и/или способ применения и/или способы производства. Оригинальный препарат является исключительной собственностью компании, разработавшей его, или компании-владельца первой лицензии на его продажу. По определению ВОЗ, это препарат, который первым был разрешен для продажи на основании документации об эффективности, безопасности и качестве (в соответствии с требованиями на момент регистрации).

Препарат с признаками оригинальности — известный препарат с незащищенной патентом формулой, у которого производитель изменяет: а) *лекарственную форму*. Например, вместо таблеток запускается производство

инъекционной формы; б) *состав*: добавляются новые компоненты к существующему действующему веществу. Благодаря подобным модификациям препарат на основе известного действующего вещества приобретает новые уникальные преимущества.

Рецепторы — действительные или гипотетические «...небольшие химически определяемые области (клетки), которые опосредуют развитие (инициацию) биологического ответа, после взаимодействия с комплементарными природными или экзогенными молекулами (лекарственными веществами)». Понятие рецепторов имеет первостепенное значение для фармакологов, анализирующих и интерпретирующих действие лекарственных веществ. Однако в соответствии с сегодняшним уровнем знаний не все эффекты лекарственных веществ можно объяснить с помощью «рецепторов».

Трансдукция сигнала — передача сигнала (с участием G-белков, лиганд-зависимый ионный канал и др.) от рецептора к эффекторным системам клетки.

Фазы клинического испытания нового препарата — 1-я фаза — изучение на 20–50 здоровых добровольцах или больных (в зависимости от особенностей препарата и его безопасности) фармакокинетики и фармакодинамики (биологических эффектов) и, если возможно, переносимости, эффективности и безопасности; 2-я фаза — изучение на 60–300 больных фармакокинетики и фармакодинамики препарата, определение эффективных и безопасных доз для последующих более широких контролируемых исследований; 3-я фаза — рандомизированные контролируемые испытания на 250–1000 больных и более для изучения эффективности и безопасности нового препарата в диапазоне предлагаемых доз в сравнении с другими лекарственными средствами; 4-я фаза — изучение препарата после регистрации и поступления в аптеки (пострегистрационное) на 2000–10 000 больных и более с целью наблюдения за безопасностью и эффективностью в сравнении с другими лекарственными средствами.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий, каким образом лекарственное средство (в отдельности и в сочетании с другими лекарственными средствами) действует на организм человека. Фармакодинамика препарата оценивается по его эффективности, переносимости, безопасности. Для этого используют особые методы клинического и функционального исследования, как при однократном введении препарата, так и во время его длительного приема. Методы должны обладать высокой чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью.

Фармакокинетика — раздел фармакологии, изучающий судьбу лекарств в организме: всасывание, распределение, биотрансформацию и выведение.

Фармакология — наука, изучающая действие лекарственных веществ на организм. Тесно связана с фармацевтической химией и др. областями науки: физиологией, патологической физиологией, биохимией, химией полимеров.

Фармакомания — стремление больного к употреблению различных лекарственных средств или необоснованно продолжительному их приему.

Фармакотерапия — совокупность методов лечения, основанных на применении лекарственных средств.

Ферментные средства — лекарственные средства, действующим началом которых являются ферменты.

Учебное издание

БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией
Сергеева Павла Васильевича
Шимановского Николая Львовича

Учебное пособие

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.

Подписано в печать 14.07.10. Формат 60×90 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «SchoolBookC».
Объем 39 печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ № 1011620.

ООО «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru
<http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510



Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в ОАО «Ярославский полиграфкомбинат»
150049, Ярославль, ул. Свободы, 97

ISBN 978-5-8948-1848-1



9 785894 818481